2.7.6.31.a 付録

2.7.6.31.a.1 付表及び付図..... 2

付表 2.7.6.31.a.1- 1 人口統計学的特性（FAS）..... 2

付表 2.7.6.31.a.1- 2 ベースラインの特性（FAS）..... 4

付表 2.7.6.31.a.1- 3 TEAE の発現例数及び発現割合（36 週、SAF）..... 9

付表 2.7.6.31.a.1- 4 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（52 週、FAS）..... 20

付表 2.7.6.31.a.1- 5 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（52 週、FAS）..... 21

付図 2.7.6.31.a.1- 1 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値±SD）の推移（52 週、FAS）..... 22

付表 2.7.6.31.a.1- 6 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（52 週、FAS）..... 23

付表 2.7.6.31.a.1- 7 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（52 週、FAS）..... 24

付表 2.7.6.31.a.1- 8 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（52 週、FAS）..... 25

付表 2.7.6.31.a.1- 9 TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）..... 27

付表 2.7.6.31.a.1- 10 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）..... 40

付表 2.7.6.31.a.1- 11 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）..... 42

付図 2.7.6.31.a.1- 2 収縮期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）..... 45

付図 2.7.6.31.a.1- 3 拡張期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）..... 46

付図 2.7.6.31.a.1- 4 心拍数（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）..... 47

2.7.6.31.a.2 治験薬と関連のある有害事象により死亡した被験者の詳細..... 48

2.7.6.31.a.1 付表及び付図

付表 2.7.6.31.a.1- 1 人口統計学的特性 (FAS)

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=80 (100%)	Total N=162 (100%)
Sex			
Male	50 (61.0%)	50 (62.5%)	100 (61.7%)
Female	32 (39.0%)	30 (37.5%)	62 (38.3%)
Race			
ASIAN	82 (100.0%)	80 (100.0%)	162 (100.0%)
Ethnicity			
NOT HISPANIC OR LATINO	82 (100.0%)	80 (100.0%)	162 (100.0%)
Age(years)			
n	82	80	162
Mean	72.1	71.2	71.7
SD	9.3	10.1	9.6
Min	48	43	43
Median	72.0	73.0	73.0
Max	88	89	89
Age(years) group 01			
< 65	16 (19.5%)	18 (22.5%)	34 (21.0%)
>= 65	66 (80.5%)	62 (77.5%)	128 (79.0%)
Age(years) group 02			
< 75	45 (54.9%)	47 (58.8%)	92 (56.8%)
>= 75	37 (45.1%)	33 (41.3%)	70 (43.2%)
Baseline Weight (kg)			
n	82	80	162
Mean	61.10	60.48	60.80
SD	10.00	10.40	10.17
Min	42.2	43.4	42.2
Median	61.15	57.70	58.75
Max	89.8	95.8	95.8
Baseline Weight (kg) group			
< 55	23 (28.0%)	29 (36.3%)	52 (32.1%)
>= 55	59 (72.0%)	51 (63.8%)	110 (67.9%)
Baseline Height (cm)			
n	82	80	162
Mean	159.51	158.80	159.16
SD	8.35	10.50	9.45
Min	140.7	131.5	131.5
Median	160.20	159.90	160.15
Max	181.0	182.7	182.7
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
n	82	80	162
Mean	24.00	23.99	23.99
SD	3.45	3.43	3.43
Min	16.9	18.3	16.9
Median	23.95	23.75	23.90
Max	34.6	36.3	36.3
Baseline Body Mass Index group (kg/m2)			
< 25	54 (65.9%)	53 (66.3%)	107 (66.0%)
>= 25	28 (34.1%)	27 (33.8%)	55 (34.0%)

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=80 (100%)	Total N=162 (100%)
Smoking History			
NEVER	39 (47.6%)	38 (47.5%)	77 (47.5%)
FORMER	33 (40.2%)	35 (43.8%)	68 (42.0%)
CURRENT	10 (12.2%)	7 (8.8%)	17 (10.5%)
Alcohol consumption			
ABSTINENT	48 (58.5%)	41 (51.3%)	89 (54.9%)
LIGHT	32 (39.0%)	36 (45.0%)	68 (42.0%)
MODERATE	2 (2.4%)	3 (3.8%)	5 (3.1%)

Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.2/1

付表 2.7.6.31.a.1- 2 ベースラインの特性 (FAS)

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=80 (100%)	Total N=162 (100%)
Baseline central Hb level (g/dL)			
n	82	80	162
Mean	9.84	10.00	9.92
SD	0.64	0.61	0.63
Min	8.1	8.4	8.1
Median	9.83	9.97	9.95
Max	10.9	10.9	10.9
Baseline central Hb level (g/dL) group			
< 9.0	8 (9.8%)	5 (6.3%)	13 (8.0%)
>= 9.0	74 (90.2%)	75 (93.8%)	149 (92.0%)
Baseline central Hb level (g/dL) recorded in IxRS			
n	82	80	162
Mean	9.84	10.00	9.92
SD	0.64	0.61	0.63
Min	8.1	8.4	8.1
Median	9.83	9.97	9.95
Max	10.9	10.9	10.9
Baseline central Hb level (g/dL) recorded in IxRS group			
< 9.0	8 (9.8%)	5 (6.3%)	13 (8.0%)
>= 9.0	74 (90.2%)	75 (93.8%)	149 (92.0%)
Baseline local Hb level (g/dL)			
n	82	80	162
Mean	9.86	10.00	9.93
SD	0.66	0.60	0.64
Min	8.2	8.6	8.2
Median	9.95	10.00	9.98
Max	11.1	11.1	11.1
Baseline local Hb level (g/dL) group			
< 9.0	8 (9.8%)	5 (6.3%)	13 (8.0%)
>= 9.0	74 (90.2%)	75 (93.8%)	149 (92.0%)
Central mean screening Hb level (g/dL)			
n	82	80	162
Mean	9.89	10.01	9.95
SD	0.64	0.59	0.62
Min	8.3	8.3	8.3
Median	9.93	10.03	9.95
Max	10.9	11.0	11.0
Central screening Hb level (g/dL) recorded in IxRS			
n	82	80	162
Mean	9.89	10.01	9.95
SD	0.64	0.59	0.62
Min	8.3	8.3	8.3
Median	9.93	10.03	9.95
Max	10.9	11.0	11.0
Prior Thromboembolic Event			
NO	74 (90.2%)	72 (90.0%)	146 (90.1%)
YES	8 (9.8%)	8 (10.0%)	16 (9.9%)
Prior Thromboembolic Event in IxRS			
NO	73 (89.0%)	72 (90.0%)	145 (89.5%)
YES	9 (11.0%)	8 (10.0%)	17 (10.5%)

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=80 (100%)	Total N=162 (100%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m2)			
n	82	80	162
Mean	19.0	22.1	20.5
SD	8.5	12.0	10.5
Min	7	7	7
Median	17.0	19.0	18.0
Max	47	57	57
Baseline eGFR (mL/min/1.73m2) group			
< 15	29 (35.4%)	27 (33.8%)	56 (34.6%)
>= 15 < 30	43 (52.4%)	34 (42.5%)	77 (47.5%)
>= 30	10 (12.2%)	19 (23.8%)	29 (17.9%)
Stage of CKD based on eGFR			
G3a	1 (1.2%)	5 (6.3%)	6 (3.7%)
G3b	9 (11.0%)	14 (17.5%)	23 (14.2%)
G4	43 (52.4%)	34 (42.5%)	77 (47.5%)
G5	29 (35.4%)	27 (33.8%)	56 (34.6%)
Stage of CKD based on eGFR and UACR			
G3aA1	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
G3aA2	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
G3aA3	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
G3bA1	2 (2.4%)	9 (11.3%)	11 (6.8%)
G3bA2	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
G3bA3	4 (4.9%)	4 (5.0%)	8 (4.9%)
G4A1	5 (6.1%)	7 (8.8%)	12 (7.4%)
G4A2	6 (7.3%)	7 (8.8%)	13 (8.0%)
G4A3	32 (39.0%)	20 (25.0%)	52 (32.1%)
G5A1	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
G5A2	3 (3.7%)	6 (7.5%)	9 (5.6%)
G5A3	26 (31.7%)	20 (25.0%)	46 (28.4%)
Main cause of CKD			
Acute kidney injury	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chronic heart failure	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hypertension	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hypertensive nephropathy	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
IgA nephropathy	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pregnancy induced hypertension syndrome	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
chronic glomerulonephritis	19 (23.2%)	19 (23.8%)	38 (23.5%)
diabetes mellitus	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
diabetic nephropathy	34 (41.5%)	22 (27.5%)	56 (34.6%)
hydronephrosis	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
nephrosclerosis	17 (20.7%)	28 (35.0%)	45 (27.8%)
polycystic kidney disease	5 (6.1%)	3 (3.8%)	8 (4.9%)
rapidly progressive glomerulonephritis	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
unknown	4 (4.9%)	2 (2.5%)	6 (3.7%)
Main cause of CKD group			
diabetic nephropathy	34 (41.5%)	22 (27.5%)	56 (34.6%)
other	44 (53.7%)	56 (70.0%)	100 (61.7%)
unknown	4 (4.9%)	2 (2.5%)	6 (3.7%)
Duration of CKD (years)			
n	82	80	162
Mean	7.369	8.564	7.959
SD	7.823	10.604	9.291
Min	0.18	0.18	0.18
Median	5.240	4.851	5.086
Max	48.45	54.22	54.22
Medical History of Atrial fibrillation			
NO	78 (95.1%)	75 (93.8%)	153 (94.4%)
YES	4 (4.9%)	5 (6.3%)	9 (5.6%)

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=80 (100%)	Total N=162 (100%)
Baseline Pulse Rate (BEATS/MIN)			
n	82	80	162
Mean	74.2	72.9	73.6
SD	13.6	10.8	12.3
Min	47	47	47
Median	71.5	73.0	72.5
Max	117	97	117
Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg)			
n	82	80	162
Mean	138.2	133.3	135.8
SD	17.0	15.8	16.6
Min	91	101	91
Median	138.0	130.5	135.0
Max	210	182	210
Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
n	82	80	162
Mean	71.6	69.1	70.3
SD	13.2	10.2	11.9
Min	49	49	49
Median	71.0	68.5	70.0
Max	97	91	97
Baseline total iron binding capacity (umol/L)			
n	82	80	162
Mean	46.0	45.7	45.9
SD	6.0	6.0	6.0
Min	34	29	29
Median	45.9	46.4	46.3
Max	63	69	69
Baseline unsaturated iron binding capacity (umol/L)			
n	82	80	162
Mean	33.0	32.2	32.6
SD	6.1	7.1	6.6
Min	21	14	14
Median	33.0	32.2	32.8
Max	48	59	59
Baseline Transferrin Saturation (%)			
n	82	80	162
Mean	28.5	29.9	29.2
SD	8.5	9.7	9.1
Min	13	8	8
Median	27.3	29.5	28.1
Max	49	56	56
Baseline Transferrin Saturation (%) group			
< 20	12 (14.6%)	8 (10.0%)	20 (12.3%)
>= 20	70 (85.4%)	72 (90.0%)	142 (87.7%)
Baseline Hepcidin (ng/mL)			
n	82	80	162
Mean	48.6	47.2	47.9
SD	33.4	29.2	31.3
Min	11	8	8
Median	41.4	39.5	40.1
Max	209	162	209
Baseline total iron (ug/dL)			
n	82	80	162
Mean	73.0	75.3	74.1
SD	22.8	21.9	22.3
Min	31	16	16
Median	71.0	71.5	71.0
Max	139	128	139

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=80 (100%)	Total N=162 (100%)
Baseline ferritin (ng/mL)			
n	82	80	162
Mean	118.9	137.9	128.3
SD	97.4	113.9	106.0
Min	32	36	32
Median	89.8	110.0	97.6
Max	588	623	623
Baseline Ferritin (ng/mL) group			
< 100	47 (57.3%)	36 (45.0%)	83 (51.2%)
>= 100	35 (42.7%)	44 (55.0%)	79 (48.8%)
Baseline Vitamin B12 (pmol/L)			
n	77	75	152
Mean	291.4	304.7	298.0
SD	141.2	185.0	163.8
Min	137	135	135
Median	260.4	244.2	253.1
Max	930	1048	1048
Baseline folate (nmol/L)			
n	82	80	162
Mean	32.4	46.1	39.2
SD	103.9	190.0	152.3
Min	6	9	6
Median	18.8	16.8	17.7
Max	956	1629	1629
Baseline Potassium (mmol/L) in Serum			
n	82	80	162
Mean	4.64	4.66	4.65
SD	0.59	0.63	0.61
Min	2.6	3.1	2.6
Median	4.65	4.70	4.70
Max	6.3	6.3	6.3
Baseline Hemoglobin A1C (%) in Blood - Calculated			
n	82	80	162
Mean	6.02	6.00	6.01
SD	0.62	0.75	0.68
Min	5.1	5.0	5.0
Median	5.85	5.80	5.80
Max	8.0	9.9	9.9
Baseline LDL Cholesterol (mg/dL) in Serum			
n	82	80	162
Mean	99.6	100.5	100.1
SD	29.2	31.2	30.1
Min	35	24	24
Median	98.5	97.0	98.0
Max	167	189	189
Baseline HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum			
n	82	80	162
Mean	50.8	51.7	51.2
SD	16.3	16.6	16.4
Min	22	24	22
Median	47.5	48.0	48.0
Max	115	114	115
Baseline Triglycerides (mg/dL) in Serum			
n	82	80	162
Mean	144.8	152.8	148.7
SD	90.6	121.8	106.9
Min	45	33	33
Median	126.0	126.5	126.0
Max	741	960	960

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=80 (100%)	Total N=162 (100%)
Baseline C Reactive Protein (mg/dL) in Serum			
n	82	80	162
Mean	0.317	0.148	0.234
SD	0.630	0.241	0.485
Min	0.02	0.02	0.02
Median	0.105	0.070	0.075
Max	3.09	1.85	3.09
Baseline Erythropoietin (IU/L) in Serum			
n	82	0	82
Mean	11.288	.	11.288
SD	7.704	.	7.704
Min	3.33		3.33
Median	9.805	.	9.805
Max	50.35		50.35

Central mean screening Hb level: Mean of last two Hb in screening visit
eGFR was calculated using Serum Creatinine

Source: 5.3.5.1.6 PH-40448/Table 14.1.2/8

付表 2.7.6.31.a.1- 3 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		69 (84.1%)	72 (91.1%)	141 (87.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (4.9%)	2 (2.5%)	6 (3.7%)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (3.7%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	10 (12.2%)	2 (2.5%)	12 (7.5%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Cardiac failure	心不全	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
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%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Palpitations	動悸	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (3.7%)	3 (3.8%)	6 (3.7%)
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Ear haemorrhage	耳出血	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
External ear pain	外耳痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Vertigo	回転性めまい	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	3 (3.8%)	3 (1.9%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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	12 (14.6%)	12 (15.2%)	24 (14.9%)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cataract	白内障	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Dry eye	ドライアイ	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Eye pain	眼痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Eye pruritus	眼そう痒症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Macular oedema	黄斑浮腫	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Retinal exudates	網膜滲出物	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

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	27 (32.9%)	25 (31.6%)	52 (32.3%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Barrett's oesophagus	バレット食道	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	3 (3.8%)	3 (1.9%)
Constipation	便秘	7 (8.5%)	5 (6.3%)	12 (7.5%)
Dental caries	齲歯	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Dental cyst	歯嚢胞	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Diarrhoea	下痢	8 (9.8%)	3 (3.8%)	11 (6.8%)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Duodenitis	十二指腸炎	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Gingival pain	歯肉痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Haemorrhoids	痔核	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Nausea	悪心	5 (6.1%)	3 (3.8%)	8 (5.0%)
Pancreatic cyst	膵嚢胞	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Periodontal disease	歯周病	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.2%)	4 (5.1%)	5 (3.1%)
Vomiting	嘔吐	4 (4.9%)	1 (1.3%)	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	10 (12.2%)	11 (13.9%)	21 (13.0%)
Disuse syndrome	廃用症候群	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Feeling abnormal	異常感	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Malaise	倦怠感	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Oedema	浮腫	4 (4.9%)	2 (2.5%)	6 (3.7%)
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Pyrexia	発熱	1 (1.2%)	3 (3.8%)	4 (2.5%)
Thirst	口渇	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.2%)	3 (3.8%)	4 (2.5%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Liver disorder	肝障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Liver injury	肝損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)

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%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	37 (45.1%)	31 (39.2%)	68 (42.2%)
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%)
Atypical pneumonia	異型肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Bacteraemia	菌血症	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Bronchitis	気管支炎	3 (3.7%)	3 (3.8%)	6 (3.7%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Cystitis	膀胱炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Gingivitis	歯肉炎	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Impetigo	膿痂疹	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Influenza	インフルエンザ	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (20.7%)	20 (25.3%)	37 (23.0%)
Otitis media	中耳炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Periodontitis	歯周炎	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Pharyngitis	咽頭炎	3 (3.7%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)
Pneumonia	肺炎	4 (4.9%)	2 (2.5%)	6 (3.7%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Rhinitis	鼻炎	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Wound infection	創傷感染	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	14 (17.1%)	12 (15.2%)	26 (16.1%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Contusion	挫傷	6 (7.3%)	2 (2.5%)	8 (5.0%)
Face injury	顔面損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hand fracture	手骨折	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Heat stroke	熱射病	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Joint injury	関節損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Lower limb fracture	下肢骨折	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Thermal burn	熱傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Investigations	臨床検査	8 (9.8%)	7 (8.9%)	15 (9.3%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.7%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	4 (4.9%)	0	4 (2.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Weight increased	体重増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	19 (23.2%)	12 (15.2%)	31 (19.3%)
Acidosis	アシドーシス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Decreased appetite	食欲減退	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Dehydration	脱水	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gout	痛風	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	8 (9.8%)	6 (7.6%)	14 (8.7%)
Hyperphosphatasaemia	高アルカリホスファターゼ血症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Hypoglycaemia	低血糖	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	3 (3.8%)	3 (1.9%)
Iron deficiency	鉄欠乏	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

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%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	22 (26.8%)	17 (21.5%)	39 (24.2%)
Arthralgia	関節痛	2 (2.4%)	3 (3.8%)	5 (3.1%)
Back pain	背部痛	7 (8.5%)	2 (2.5%)	9 (5.6%)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Crowned dens syndrome	クラウンド・デンス症候群	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Jaw cyst	顎骨嚢胞	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Myalgia	筋肉痛	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Neck pain	頚部痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tendonitis	腱炎	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）	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Gallbladder adenoma	胆嚢腺腫	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gastric cancer	胃癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
Nervous system disorders	神経系障害	13 (15.9%)	4 (5.1%)	17 (10.6%)
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Headache	頭痛	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Syncope	失神	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tension headache	緊張性頭痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tremor	振戦	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (4.9%)	3 (3.8%)	7 (4.3%)
Completed suicide	自殺既遂	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Delirium	譫妄	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Depression	うつ病	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Insomnia	不眠症	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	14 (17.1%)	10 (12.7%)	24 (14.9%)
Acquired cystic kidney disease	後天性嚢胞性腎疾患	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	11 (13.4%)	5 (6.3%)	16 (9.9%)
Dysuria	排尿困難	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Haematuria	血尿	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypotonic urinary bladder	低緊張性膀胱	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (13.4%)	7 (8.9%)	18 (11.2%)
Asthma	喘息	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cough	咳嗽	2 (2.4%)	3 (3.8%)	5 (3.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hiccups	しゃっくり	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pleural effusion	胸水	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Sputum retention	痰貯留	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	17 (20.7%)	15 (19.0%)	32 (19.9%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Drug eruption	薬疹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Eczema	湿疹	2 (2.4%)	3 (3.8%)	5 (3.1%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Erythema	紅斑	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hyperkeratosis	過角化	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Nail hypertrophy	爪肥厚	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pruritus	そう痒症	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Psoriasis	乾癬	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Rash	発疹	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Senile pruritus	老人性そう痒症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Xeroderma	乾皮症	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)

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%)
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%)
Vascular disorders	血管障害	7 (8.5%)	6 (7.6%)	13 (8.1%)
Circulatory collapse	循環虚脱	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hot flush	ほてり	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypertension	高血圧	7 (8.5%)	4 (5.1%)	11 (6.8%)
Hypotension	低血圧	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)

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-40448/Table 14.3.1.1/7

付表 2.7.6.31.a.1- 4 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（52 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%)
Week 40	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 44	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 48	73 (89.0%)	78 (97.5%)
Week 52	73 (89.0%)	78 (97.5%)
End of Follow-Up	75 (91.5%)	78 (97.5%)

The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL

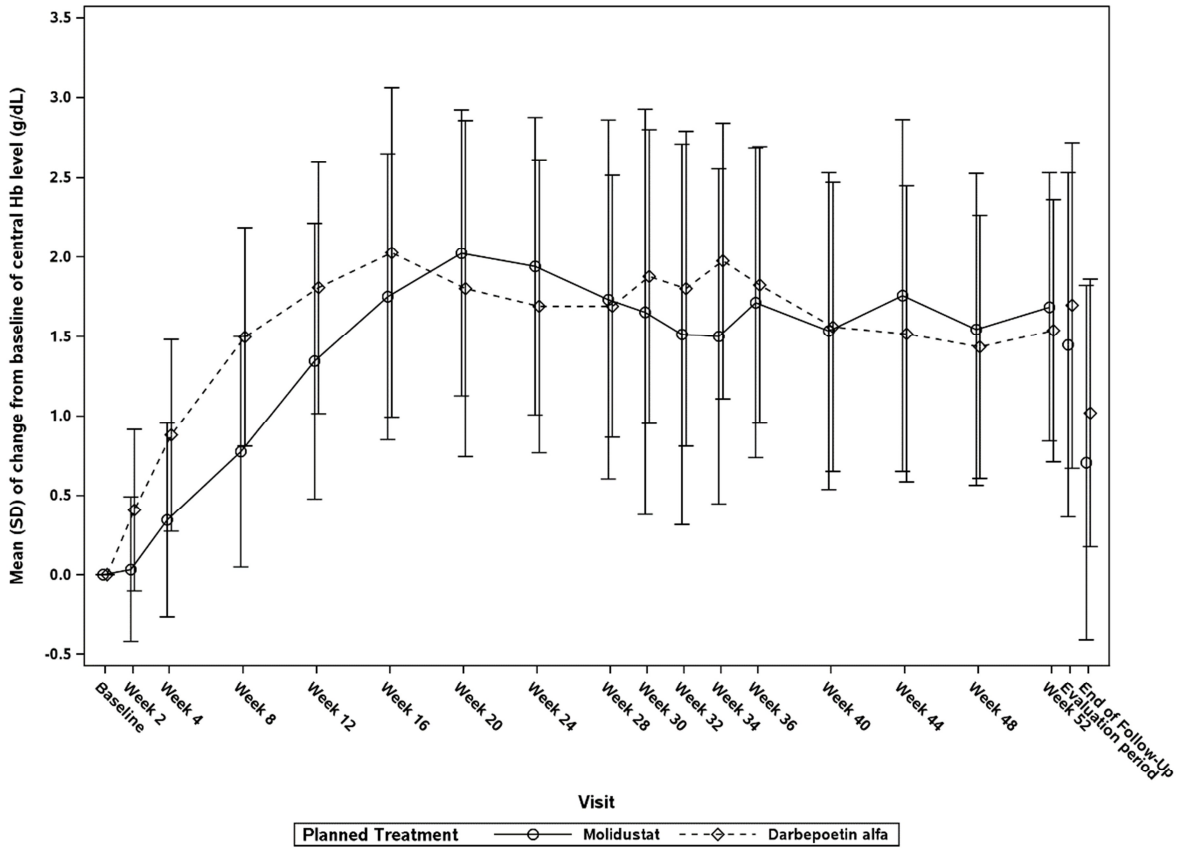
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0

Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.2/1

付表 2.7.6.31.a.1- 5 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（52 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
	Week 40	62	11.48	0.90	8.9	11.60	13.7	62	1.53	1.00	-0.8	1.57	3.8
	Week 44	58	11.73	0.83	8.6	11.80	13.8	58	1.76	1.11	-1.9	1.72	4.9
	Week 48	55	11.52	0.82	8.9	11.40	13.0	55	1.54	0.98	-1.1	1.53	4.5
	Week 52	53	11.66	0.77	8.9	11.80	13.2	53	1.68	0.84	-0.1	1.57	4.0
	End of Follow-Up	76	10.59	1.09	7.4	10.70	13.0	76	0.70	1.11	-3.1	0.82	3.3
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
	Week 40	72	11.57	0.78	9.5	11.60	13.4	72	1.56	0.91	-0.8	1.47	3.7
	Week 44	70	11.52	0.71	9.8	11.50	13.5	70	1.52	0.93	-0.7	1.55	3.6
	Week 48	69	11.45	0.84	8.7	11.40	13.6	69	1.44	0.83	-0.7	1.43	3.7
	Week 52	66	11.55	0.82	10.0	11.60	14.0	66	1.54	0.83	-0.1	1.47	4.2
	End of Follow-Up	77	11.02	0.95	7.3	11.20	12.7	77	1.02	0.84	-1.9	0.93	2.8

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: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.2/2



Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.2.2/2

付図 2.7.6.31.a.1- 1 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値±SD）の推移（52 週、FAS）

付表 2.7.6.31.a.1- 6 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（52 週、FAS）

Visit	Molidustat N=82 n / m (%)	Darbepoetin alfa N=80 n / m (%)
At least once during treatment period*	23 / 82(28.0)	41 / 78(52.6)
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)
Week 40	3 / 62(4.8)	0 / 72(0.0)
Week 44	1 / 58(1.7)	0 / 70(0.0)
Week 48	0 / 55(0.0)	1 / 69(1.4)
Week 52	0 / 53(0.0)	2 / 66(3.0)
End of Follow-Up	1 / 76(1.3)	0 / 77(0.0)

n: The number of subjects whose Hb rise is above 0.5 g/dL/week
m: The number of subjects who had a valid Hb level
* 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: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.2/9

付表 2.7.6.31.a.1- 7 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（52 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%)
Week 40	22 (26.8%)	40 (50.0%)
Week 44	23 (28.0%)	40 (50.0%)
Week 48	23 (28.0%)	41 (51.3%)
Week 52	23 (28.0%)	41 (51.3%)
End of Follow-Up	24 (29.3%)	41 (51.3%)

Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.3/6

付表 2.7.6.31.a.1- 8 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（52 週、FAS）

Visit	Hb level (g/dL)	Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=80)
At least once during treatment period*	n	82 (100.0%)	80 (100.0%)
	>=13.0	30 (36.6%)	36 (45.0%)
	<8.0	2 (2.4%)	0
Baseline	n	82 (100.0%)	80 (100.0%)
	>=13.0	0	0
	<8.0	0	0
Week 2	n	82 (100.0%)	78 (100.0%)
	>=13.0	0	0
	<8.0	0	0
Week 4	n	81 (100.0%)	77 (100.0%)
	>=13.0	0	0
	<8.0	1 (1.2%)	0
Week 8	n	80 (100.0%)	78 (100.0%)
	>=13.0	0	1 (1.3%)
	<8.0	0	0
Week 12	n	78 (100.0%)	78 (100.0%)
	>=13.0	1 (1.3%)	2 (2.6%)
	<8.0	0	0
Week 16	n	75 (100.0%)	78 (100.0%)
	>=13.0	6 (8.0%)	9 (11.5%)
	<8.0	0	0
Week 20	n	74 (100.0%)	76 (100.0%)
	>=13.0	8 (10.8%)	7 (9.2%)
	<8.0	0	0
Week 24	n	71 (100.0%)	75 (100.0%)
	>=13.0	5 (7.0%)	3 (4.0%)
	<8.0	0	0
Week 28	n	66 (100.0%)	74 (100.0%)
	>=13.0	7 (10.6%)	3 (4.1%)
	<8.0	0	0
Week 30	n	64 (100.0%)	74 (100.0%)
	>=13.0	6 (9.4%)	6 (8.1%)
	<8.0	1 (1.6%)	0
Week 32	n	64 (100.0%)	74 (100.0%)
	>=13.0	2 (3.1%)	5 (6.8%)
	<8.0	0	0
Week 34	n	63 (100.0%)	72 (100.0%)
	>=13.0	2 (3.2%)	6 (8.3%)
	<8.0	0	0
Week 36	n	63 (100.0%)	72 (100.0%)
	>=13.0	4 (6.3%)	6 (8.3%)
	<8.0	0	0
Week 40	n	62 (100.0%)	72 (100.0%)
	>=13.0	3 (4.8%)	2 (2.8%)
	<8.0	0	0

Visit	Hb level (g/dL)	Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=80)
Week 44	n	58 (100.0%)	70 (100.0%)
	>=13.0	3 (5.2%)	2 (2.9%)
	<8.0	0	0
Week 48	n	55 (100.0%)	69 (100.0%)
	>=13.0	2 (3.6%)	2 (2.9%)
	<8.0	0	0
Week 52	n	53 (100.0%)	66 (100.0%)
	>=13.0	2 (3.8%)	5 (7.6%)
	<8.0	0	0
End of Follow-Up	n	76 (100.0%)	77 (100.0%)
	>=13.0	1 (1.3%)	0
	<8.0	1 (1.3%)	1 (1.3%)

*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: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.2.3/5

付表 2.7.6.31.a.1- 9 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%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		77 (93.9%)	74 (93.7%)	151 (93.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (4.9%)	2 (2.5%)	6 (3.7%)
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (3.7%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	11 (13.4%)	5 (6.3%)	16 (9.9%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Cardiac failure	心不全	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
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%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	3 (3.7%)	0	3 (1.9%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Myocarditis	心筋炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Palpitations	動悸	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	5 (6.1%)	3 (3.8%)	8 (5.0%)
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Ear haemorrhage	耳出血	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
External ear pain	外耳痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tinnitus	耳鳴	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Vertigo	回転性めまい	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (2.4%)	3 (3.8%)	5 (3.1%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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	16 (19.5%)	24 (30.4%)	40 (24.8%)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cataract	白内障	1 (1.2%)	6 (7.6%)	7 (4.3%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (1.2%)	3 (3.8%)	4 (2.5%)
Dry eye	ドライアイ	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Eye pain	眼痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Eye pruritus	眼そう痒症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Macular oedema	黄斑浮腫	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	0	3 (3.8%)	3 (1.9%)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Retinal detachment	網膜剥離	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Retinal exudates	網膜滲出物	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2 (2.4%)	3 (3.8%)	5 (3.1%)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

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	33 (40.2%)	31 (39.2%)	64 (39.8%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Barrett's oesophagus	バレット食道	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	3 (3.8%)	3 (1.9%)
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%)
Dental cyst	歯嚢胞	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Diarrhoea	下痢	8 (9.8%)	3 (3.8%)	11 (6.8%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Duodenitis	十二指腸炎	0	3 (3.8%)	3 (1.9%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Gastric xanthoma	胃黄色腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Gingival pain	歯肉痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Haemorrhoids	痔核	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Nausea	悪心	6 (7.3%)	4 (5.1%)	10 (6.2%)
Pancreatic cyst	膵嚢胞	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Periodontal disease	歯周病	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.2%)	4 (5.1%)	5 (3.1%)
Toothache	歯痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Vomiting	嘔吐	4 (4.9%)	1 (1.3%)	5 (3.1%)

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%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (15.9%)	14 (17.7%)	27 (16.8%)
Disuse syndrome	廃用症候群	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Feeling abnormal	異常感	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Malaise	倦怠感	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Oedema	浮腫	4 (4.9%)	2 (2.5%)	6 (3.7%)
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (4.9%)	3 (3.8%)	7 (4.3%)
Pyrexia	発熱	1 (1.2%)	5 (6.3%)	6 (3.7%)
Thirst	口渇	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.2%)	4 (5.1%)	5 (3.1%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Liver disorder	肝障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Liver injury	肝損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)

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%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	46 (56.1%)	37 (46.8%)	83 (51.6%)
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%)
Atypical pneumonia	異型肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Bacteraemia	菌血症	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Bronchiolitis	細気管支炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Bronchitis	気管支炎	5 (6.1%)	3 (3.8%)	8 (5.0%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	3 (3.7%)	0	3 (1.9%)
Cystitis	膀胱炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Gingivitis	歯肉炎	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Impetigo	膿痂疹	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Influenza	インフルエンザ	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	26 (31.7%)	21 (26.6%)	47 (29.2%)
Otitis media	中耳炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Periodontitis	歯周炎	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Pharyngitis	咽頭炎	3 (3.7%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)
Pneumonia	肺炎	6 (7.3%)	2 (2.5%)	8 (5.0%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Rhinitis	鼻炎	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tinea pedis	足部白癬	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Wound infection	創傷感染	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	20 (24.4%)	15 (19.0%)	35 (21.7%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Chest injury	胸部損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Contusion	挫傷	10 (12.2%)	3 (3.8%)	13 (8.1%)
Face injury	顔面損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Fall	転倒	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hand fracture	手骨折	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Heat stroke	熱射病	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Joint injury	関節損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Lower limb fracture	下肢骨折	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Rib fracture	肋骨骨折	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Skin laceration	皮膚裂傷	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Thermal burn	熱傷	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Wound complication	創合併症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
Investigations	臨床検査	12 (14.6%)	11 (13.9%)	23 (14.3%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.9%)	3 (3.8%)	7 (4.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	4 (4.9%)	0	4 (2.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Weight increased	体重増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	24 (29.3%)	18 (22.8%)	42 (26.1%)
Acidosis	アシドーシス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Decreased appetite	食欲減退	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Dehydration	脱水	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Fluid retention	体液貯留	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Gout	痛風	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	10 (12.2%)	9 (11.4%)	19 (11.8%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Hyperphosphatasaemia	高アルカリホスファターゼ血症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Hypoglycaemia	低血糖	4 (4.9%)	2 (2.5%)	6 (3.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.2%)	3 (3.8%)	4 (2.5%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Iron deficiency	鉄欠乏	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	25 (30.5%)	22 (27.8%)	47 (29.2%)
Arthralgia	関節痛	2 (2.4%)	3 (3.8%)	5 (3.1%)
Back pain	背部痛	8 (9.8%)	3 (3.8%)	11 (6.8%)
Bursitis	滑液包炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Crowned dens syndrome	クラウンド・デンス症候群	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Jaw cyst	顎骨嚢胞	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Meniscal degeneration	半月板変性	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.4%)	5 (6.3%)	7 (4.3%)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Myalgia	筋肉痛	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Neck pain	頚部痛	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Osteoarthritis	変形性関節症	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tendonitis	腱炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
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 (3.7%)	4 (5.1%)	7 (4.3%)
Colon adenoma	大腸腺腫	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gallbladder adenoma	胆嚢腺腫	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gastric cancer	胃癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	15 (18.3%)	5 (6.3%)	20 (12.4%)
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Cognitive disorder	認知障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dizziness	浮動性めまい	4 (4.9%)	0	4 (2.5%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Headache	頭痛	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Syncope	失神	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Tension headache	緊張性頭痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Tremor	振戦	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	7 (8.5%)	4 (5.1%)	11 (6.8%)
Abnormal behaviour	異常行動	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Agitation	激越	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Anxiety disorder	不安障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Completed suicide	自殺既遂	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Delirium	譫妄	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Depression	うつ病	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Insomnia	不眠症	4 (4.9%)	3 (3.8%)	7 (4.3%)

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%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	22 (26.8%)	14 (17.7%)	36 (22.4%)
Acquired cystic kidney disease	後天性嚢胞性腎疾患	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	3 (3.7%)	0	3 (1.9%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	16 (19.5%)	9 (11.4%)	25 (15.5%)
Dysuria	排尿困難	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Haematuria	血尿	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypotonic urinary bladder	低緊張性膀胱	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Urinary retention	尿閉	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (19.5%)	11 (13.9%)	27 (16.8%)
Asthma	喘息	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cough	咳嗽	2 (2.4%)	4 (5.1%)	6 (3.7%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hiccups	しゃっくり	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Nasal inflammation	鼻の炎症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pleural effusion	胸水	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	4 (4.9%)	1 (1.3%)	5 (3.1%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Sputum retention	痰貯留	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)

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%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	20 (24.4%)	19 (24.1%)	39 (24.2%)
Actinic keratosis	光線角化症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	3 (3.7%)	2 (2.5%)	5 (3.1%)
Drug eruption	薬疹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Eczema	湿疹	3 (3.7%)	4 (5.1%)	7 (4.3%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (1.9%)
Erythema	紅斑	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hyperkeratosis	過角化	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Nail hypertrophy	爪肥厚	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pruritus	そう痒症	3 (3.7%)	3 (3.8%)	6 (3.7%)
Psoriasis	乾癬	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Rash	発疹	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Senile pruritus	老人性そう痒症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Skin disorder	皮膚障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Skin induration	皮膚硬結	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Xeroderma	乾皮症	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	5 (6.1%)	10 (12.7%)	15 (9.3%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	3 (3.7%)	5 (6.3%)	8 (5.0%)
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%)
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)

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%)
Vascular disorders	血管障害	10 (12.2%)	7 (8.9%)	17 (10.6%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Circulatory collapse	循環虚脱	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Hot flush	ほてり	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypertension	高血圧	8 (9.8%)	4 (5.1%)	12 (7.5%)
Hypotension	低血圧	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)

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 14.3.1.1/7

付表 2.7.6.31.a.1- 10 治験薬と関連のある 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%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		16 (19.5%)	3 (3.8%)	19 (11.8%)
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	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	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	2 (2.4%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
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%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (1.2%)	0	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%)

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%)
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%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	1 (1.3%)	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	3 (3.7%)	0	3 (1.9%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
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: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/12

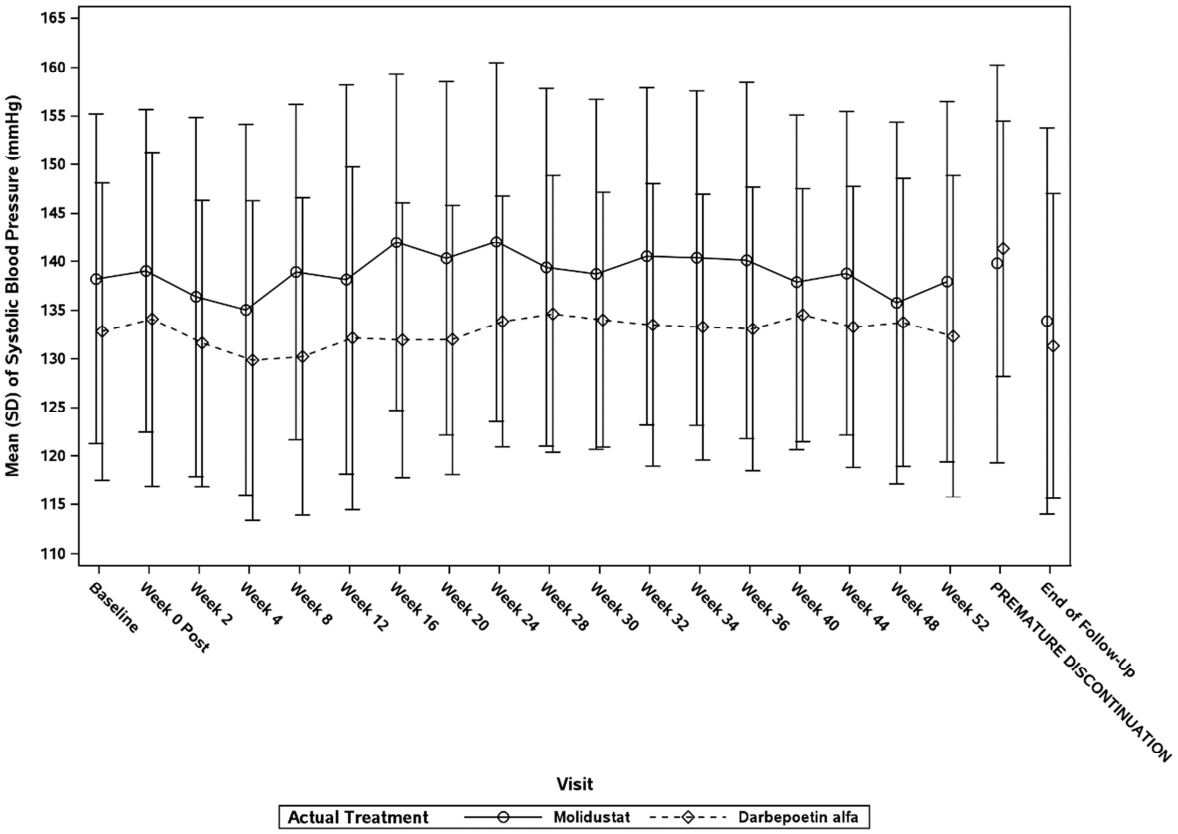
付表 2.7.6.31.a.1- 11 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）

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%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		29 (35.4%)	27 (34.2%)	56 (34.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (6.1%)	2 (2.5%)	7 (4.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Cardiac failure	心不全	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
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	5 (6.1%)	4 (5.1%)	9 (5.6%)
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	2 (2.4%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)
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	4 (4.9%)	1 (1.3%)	5 (3.1%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

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%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)
Fluid retention	体液貯留	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (1.3%)	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%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	1 (1.3%)	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	14 (17.1%)	9 (11.4%)	23 (14.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	13 (15.9%)	8 (10.1%)	21 (13.0%)
Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.9%)	0	4 (2.5%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

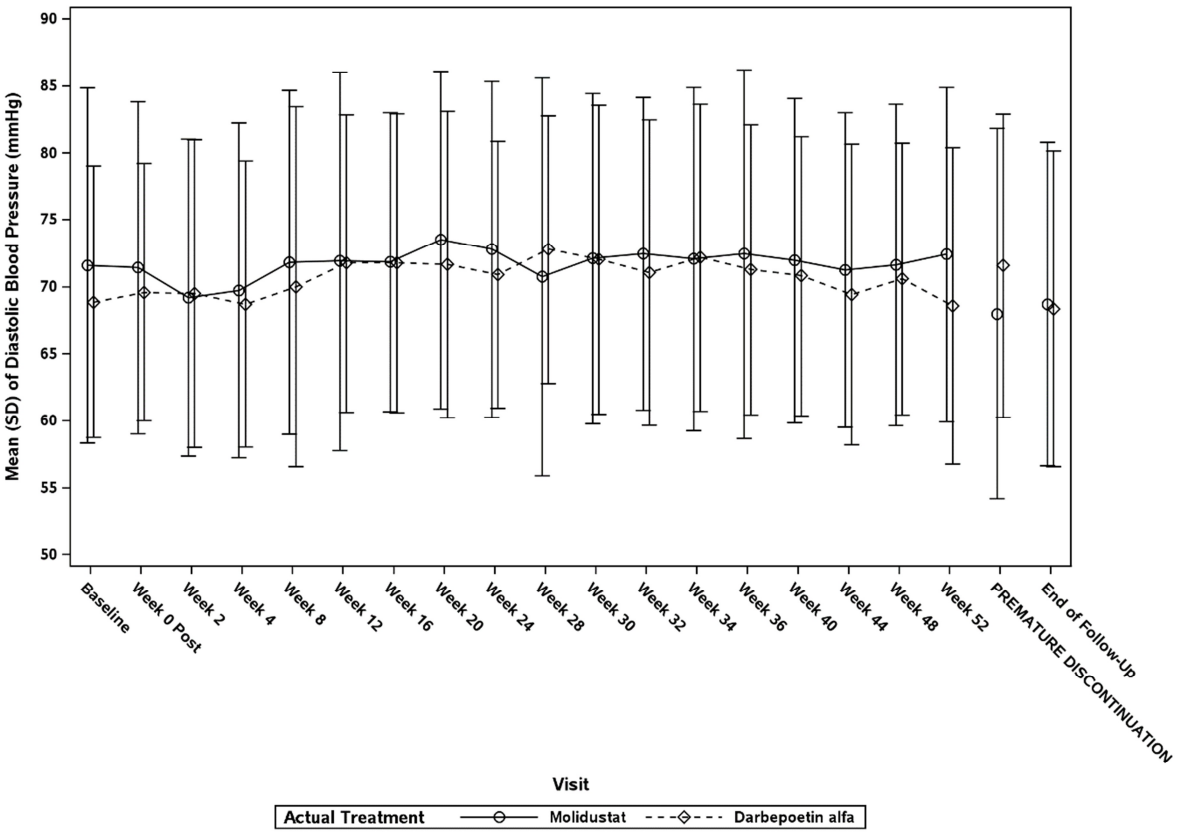
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=79 (100%)	Total N=161 (100%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	5 (6.1%)	10 (12.7%)	15 (9.3%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	3 (3.7%)	5 (6.3%)	8 (5.0%)
Bunion operation	バニオン手術	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cataract operation	白内障手術	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	2 (2.5%)	2 (1.2%)
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	1 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (1.2%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	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: 5.3.5.1.9 PH-41089/Table 14.3.1.1/30



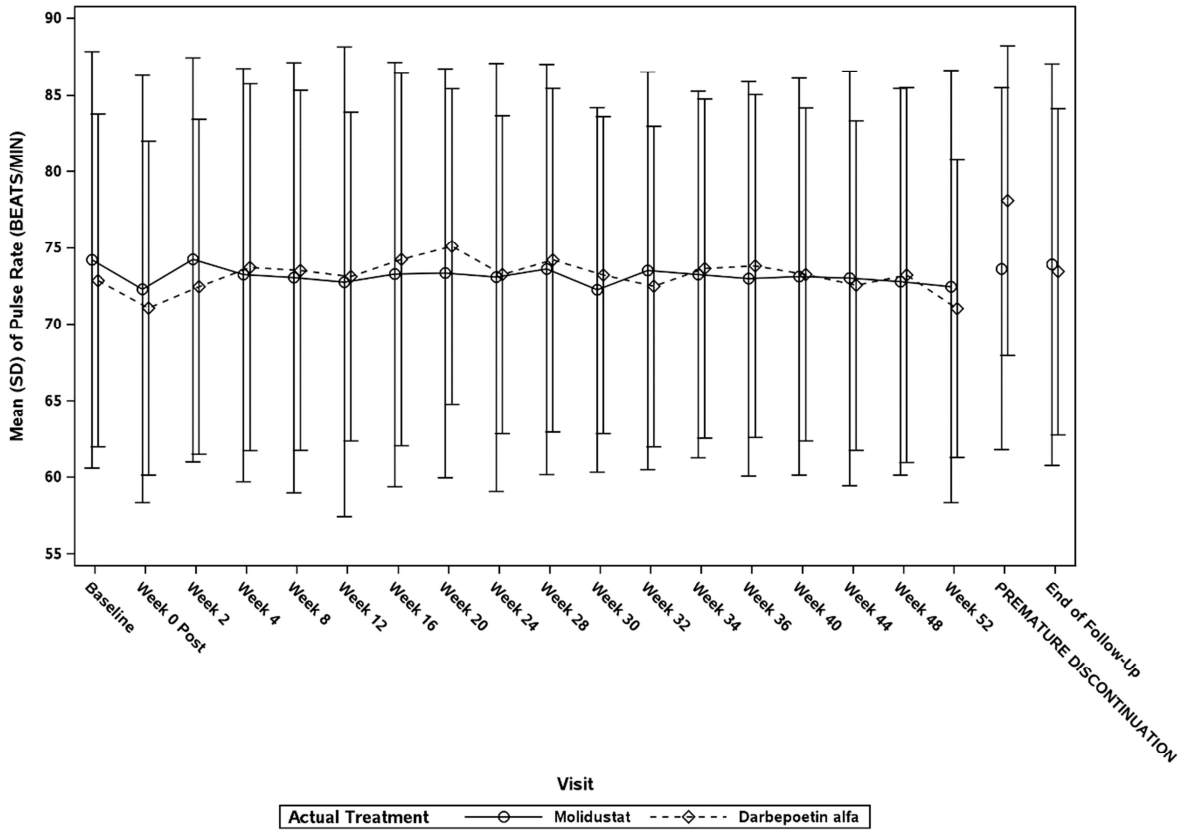
Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.3.5/1

付図 2.7.6.31.a.1- 2 収縮期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）



Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.3.5/2

付図 2.7.6.31.a.1- 3 拡張期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）



Source: 5.3.5.1.9 PH-41089/Figure 14.3.5/3

付図 2.7.6.31.a.1- 4 心拍数（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）

2.7.6.31.a.2 治験薬と関連のある有害事象により死亡した被験者の詳細

Subject identifier	[redacted]
Year of birth	19[redacted]
Sex	Male
Height (cm)	16[redacted]2
Baseline weight (kg)	6[redacted]1
Race	Asian
Study drug	Molidustat
Start / stop dates of study drug	25 MAY 20[redacted] / 03 DEC 20[redacted]*
Event	1. Interstitial pneumonia (MedDRA PT: 間質性肺疾患) 2. Disseminated intravascular coagulation (MedDRA PT: 播種性血管内凝固) 3. Disseminated intravascular coagulation (MedDRA PT: 播種性血管内凝固) 4. Supected of acute coronary syndrom (MedDRA PT: 急性冠動脈症候群) 5. Cerebral infarction (MedDRA PT: 脳梗塞)
Intensity	1. Severe 2. Moderate 3. Severe 4. Severe 5. Severe
Serious (yes/no)	1. Yes 2. Yes 3. Yes 4. Yes 5. Yes
Start / stop date of event	1. 03 DEC 20[redacted]* / 27 DEC 20[redacted]* 2. 17 DEC 20[redacted]* / Unkown 3. 21 DEC 20[redacted]* / 27 DEC 20[redacted]* 4. 23 DEC 20[redacted]* / Unkown 5. 27 DEC 20[redacted]* / 27 DEC 20[redacted]*
Date of last dose of study drug before event	1. 03 DEC 20[redacted]* 2. 17 DEC 20[redacted]* 3. 21 DEC 20[redacted]* 4. 23 DEC 20[redacted]* 5. 27 DEC 20[redacted]*
Action taken	1. Drug withdrawn 2. Not applicable 3. Not applicable 4. Not applicable 5. Not applicable
Outcome of event	1. Fatal 2. Unknown 3. Fatal 4. Not recovered/ not resolved 5. Fatal
Date of death	27 DEC 20[redacted]*

＊新薬承認情報提供時に置換

Relationship to study drug	Investigator's assessment	Sponsor's assessment
	1. Yes	Yes
	2. No	No
	3. No	No
	4. No	No
	5. No	No

赤血球造血刺激因子製剤（ESA）治療を受けていない腎性貧血を合併した日本人保存期慢性腎臓病（CKD）患者を対象とし、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本試験に、7[redacted]歳の男性が組入れられ、モリデュスタットを投与された。

20[redacted]年 5 月 25 日、モリデュスタットの 1 日 1 回経口投与 25mg を開始用量として、治験薬投与が開始された。

- 既往歴：慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、肝硬変、胃癌（2008 年に内視鏡的粘膜下層剥離術を実施）
- 1964 年から 1989 年にかけて、1 日 20 本程度の喫煙歴有り。飲酒歴有り（中等度）。
- スクリーニング時の BMI 25、血圧 収縮期血圧[redacted]mmHg、拡張期血圧[redacted]mmHg。
- モリデュスタット投与開始後 190 日目に非定型肺炎の発現が認められ、192 日目（20[redacted]/12/2）には 38℃の発熱が認められた。
- 193 日目（20[redacted]/12/3）、臨床所見及び CT 画像から間質性肺疾患と診断された。程度は高度であり、重篤な有害事象であると判断された。
- 臨床検査値（20[redacted]/12/3）：白血球数 10000/mm^3、C 反応性タンパク 30.62mg/L、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH） 487IU/L、酸素分圧 59.2torr、ヘモグロビン 8.8g/dL
- 抗生物質投与、ステロイドパルス、持続血液透析濾過法等の治療を実施した。
  20[redacted]/12/3 KL-6 693U/mL、SP-A 143.4ng/mL、SP-D 243ng/mL、LDH 487IU/L、p-ANCA (-)、C-ANCA (-)
  20[redacted]/12/6 KL-6 700U/mL、SP-A 79.2ng/mL、SP-D 1080ng/mL
  20[redacted]/12/10 KL-6 828U/mL、SP-A 55.2ng/mL、SP-D 1150ng/mL、LDH 266IU/L
  20[redacted]/12/17 KL-6 1469U/mL、SP-A 113.7ng/mL、SP-D 2270ng/mL、LDH 385IU/L
  20[redacted]/12/25 KL-6 1880U/mL、SP-A 119.1ng/mL、SP-D 2850ng/mL
  20[redacted]/12/27 LDH 539IU/L
- 194 日目（20[redacted]/12/4）、播種性血管内凝固の発現が認められた。
  20[redacted]/12/17 S-FDP 26 /mL、D-dimer 8.73 g/mL、血小板数 72000/uL
  20[redacted]/12/20 S-FDP 27 /mL、D-dimer 16.6 g/mL、血小板数 24000/uL
  20[redacted]/12/21 S-FDP 26 /mL、D-dimer 14.5 g/mL、血小板数 18000/uL
- 213 日目（20[redacted]/12/23）、急性冠動脈症候群の発現が認められた。
  トロポニン I 9784.0 pg/mL、心電図 陰性 T 波、冠動脈造影検査は未実施
  非侵襲的画像診断には変化なし
- 217 日目（20[redacted]/12/27）、脳梗塞の発現が認められた（出血性変化を伴う虚血性脳卒中）。神経学的徴候及び症状として、瞳孔不同が認められた。診断のための CT 撮影が実施され、広範囲に出血を伴う脳梗塞が認められた。

- 剖検なし

高齢者が長期に亘る肝硬変の合併症を有するときに、性別が男性であることは肺疾患を発症する素因になるといわれている。検査の結果から感染状態であることは否定され、時間的関連性も認められることから、薬剤性間質性肺疾患との治験責任医師の判断を完全に否定することはできないとした。

播種性血管内凝固は、治験責任医師の合意に基づき治験薬との因果関係が否定された。急性冠動脈症候群及び脳梗塞については、高齢及び高血圧の合併が高い心血管リスクとなることから、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.32 【国内試験】赤血球造血刺激因子製剤にて治療中の腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 19350（報告書番号 PH-40449、PH-41298）

参照項目：5.3.5.1.7 PH-40449、5.3.5.1.10 PH-41298

2.7.6.32.1 試験計画の概要

試験の標題：

赤血球造血刺激因子製剤にて治療中の腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした、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：59 施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日： 2017 年 12 月 13 日

最後の被験者の 36 週完了日：2019 年 7 月 5 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 11 月 28 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）治療を受けている保存期慢性腎臓病（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（切替え維持効果）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 治療を受けている保存期 CKD 患者（Hb 値 10.0g/dL 以上 13.0g/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。前治療としての ESA の種類は問わなかった。

最長 8 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、切替え前の ESA の投与量及び血栓塞栓症（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。モリデュスタット群の第 4 週（来院 3）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 2 週（来院 2）から 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。調節した用量での投与は、モリデュスタットは来院日の翌日から、ダルベポエチン アルファは来院日当日から開始することとした。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 2.7.6.32-1 に示す。試験スケジュールは 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 7-9 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 25 又は 50mg とし、切替え前の ESA 投与量分類に従って選択された。

用量調節来院（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

切替え前の ESA 投与量分類に従ったモリデュスタットの開始用量を表 2.7.6.32-1 に、用量調節来院における用量調節基準を表 2.7.6.32-3 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 2.7.6.32-4 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 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与（ダルベポエチン群）

開始用量及び投与間隔は、切替え前の ESA 投与量分類に従って選択された。

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。

切替え前の ESA 投与量分類に従ったダルベポエチン アルファの開始用量を表 2.7.6.32-2 に、用量調節来院における用量調節基準を表 2.7.6.32-3 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 2.7.6.32-4 に、ダルベポエチン アルファの投与間隔の変更要件を表 2.7.6.32-5 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
- 同じ ESA 製剤をスクリーニング期間まで少なくとも 8 週間投与されているもの
- 以下のいずれかの投与を受けており、無作為割付け前の 8 週間において 1 回を超える用量変更が行われていないもの
  - ダルベポエチン アルファの 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与
  - エポエチン ベータ ペゴルの 4 週に 1 回投与
  - エポエチン アルファ又はベータの週 1 回若しくは 2 週に 1 回投与
- スクリーニング時に測定された Hb 値（中央検査機関測定）の平均が 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満（2 日以上の間隔をあけて少なくとも 2 回の測定を行い、かつ最大値と最小値の差が 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 100ng/mL 以上、又はトランスフェリン飽和度が 20%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
- 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）
- 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、又は低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（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（SD）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 は実際の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、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 5.3.5.1.7 PH-40449/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、治験薬投与中止時来院（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 10.0g/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中のすべての来院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、切替え前のESA投与量分類（低、高）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（ANCOVA）モデルを用いて推定した。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、切替え前のESA投与量分類（低、高）、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）の既往の有無で層別化したMantel-Haenszel型の重みを用いて推定した。

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された。これらの有害事象を「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、心血管死又は原因不明の死亡、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。

薬物動態及び薬力学的作用の解析

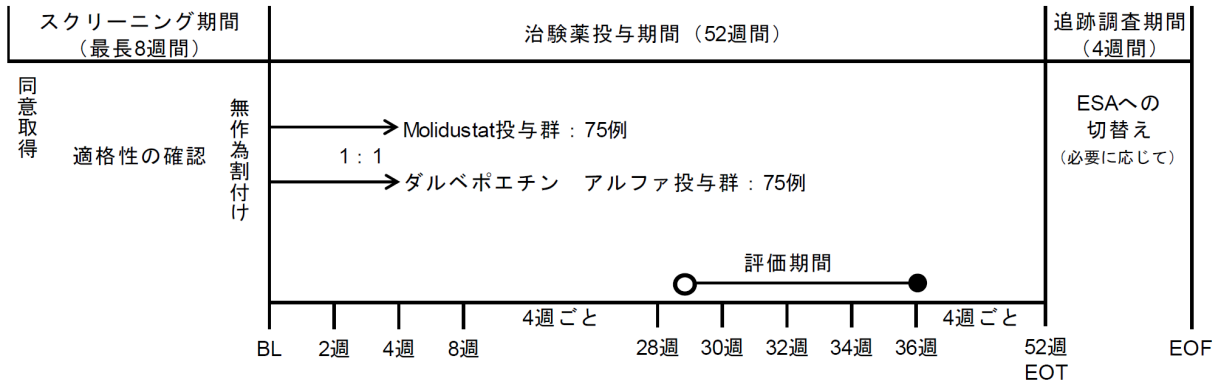
薬物動態及び薬力学的作用の評価項目の解析にはそれぞれ PKS 及び PDS を用いた。血漿中モリデュスタット濃度及び血清中 EPO 濃度の測定時点ごとの要約統計量を算出した。

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。

探索的評価項目の解析

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。

2.7.6.32 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 2.7.6.32-1　試験デザイン

表 2.7.6.32-1　切替え前の ESA 投与量分類に従ったモリデュスタットの開始用量

開始用量	ダルベポエチン アルファ		エポエチン ベータ ペゴル	エポエチン アルファ又はベータ	
	2 週に 1 回	4 週に 1 回	4 週に 1 回	週 1 回	2 週に 1 回
25mg	≦15μg	≦30μg	25μg	≦1500IU	≦3000IU
50mg	＞15μg	＞30μg	＞25μg	＞1500IU	＞3000IU

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

表 2.7.6.32-2 切替え前の ESA 投与量分類に従ったダルベポエチン アルファの開始用量

［ダルベポエチン アルファとして、2 週に 1 回若しくは 4 週に 1 回、静脈内投与又は皮下投与されていた場合］

- 投与間隔は変更せず、ダルベポエチン アルファを皮下投与する
- 開始用量は治験責任（分担）医師の判断で、規定された用量（1 回 15、30、60、90、120、又は 180μg）に最も近い用量とする。

［エポエチン ベータ ペゴルとして、4 週に 1 回投与されていた場合］

- ダルベポエチン アルファを 4 週に 1 回皮下投与する
- 開始用量は以下に従う

切替え前の エポエチン ベータ ペゴルの用量	ダルベポエチン アルファの開始用量
4 週に 1 回 25μg	4 週に 1 回 15μg
4 週に 1 回 50μg	4 週に 1 回 30μg
4 週に 1 回 75μg	4 週に 1 回 60μg
4 週に 1 回 100μg	4 週に 1 回 90μg
4 週に 1 回 150μg	4 週に 1 回 120μg
4 週に 1 回 200μg	
4 週に 1 回 250μg	4 週に 1 回 180μg

［エポエチン アルファ又はベータとして、週 1 回若しくは 2 週に 1 回投与されていた場合］

- ダルベポエチン アルファを 2 週に 1 回皮下投与する
- 開始用量は以下に従う

切替え前 2 週間のエポエチン アルファ 又はベータの総投与量	ダルベポエチン アルファの開始用量
≦3000IU	2 週に 1 回 15μg
4500IU	
6000IU	2 週に 1 回 30μg
9000IU	
12000IU	2 週に 1 回 60μg

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

表 2.7.6.32-3 用量調節来院におけるモリデュスタット〔第 4 週（来院 3）から 4 週ごと〕及びダルベポエチン アルファ（治験薬投与期間中の 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 2.7.6.32-4 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 2.7.6.32-5 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 4 週（来院 3）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。

2.7.6.32.2 成績

2.7.6.32.2.1 試験対象集団

2.7.6.32.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.32-6 に示す。

日本人被験者 254 例が本試験に組入れられた。このうち 164 例がモリデュスタット群（82 例）又はダルベポエチン群（82 例）に無作為割付けされ、その全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 65 例（79.3%）及びダルベポエチン群 68 例（82.9%）の計 133／164 例（81.1%）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 17 例（20.7%）及びダルベポエチン群 14 例（17.1%）であった。

スクリーニング脱落した 90 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 84 例、被験者の同意撤回が 3 例、プロトコール逸脱が 2 例及び治験依頼者による判断が 1 例であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.1/6）。

36 週解析のデータカットオフ時点までに治験薬投与期間を中止した 31 例の主な中止理由は、モリデュスタット群では、疾患進行（維持透析）7 例（8.5%）及び有害事象 6 例（7.3%）であり、ダルベポエチン群では、疾患進行（維持透析）6 例（7.3%）及び有害事象 5 例（6.1%）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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、被験者の同意撤回であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.1/8）。

表 2.7.6.32-6 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			254
Screening failures			90
Randomized	82 (100.0%)	82 (100.0%)	164 (100.0%)
Study drug never administered	0	0	0
Treated	82 (100.0%)	82 (100.0%)	164 (100.0%)
Treated but did not completed treatment up to Week 36	17 (20.7%)	14 (17.1%)	31 (18.9%)
Completed treatment up to Week 36	65 (79.3%)	68 (82.9%)	133 (81.1%)
Did not complete Follow-up	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.1/5

2.7.6.32.2.1.2 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 164 例（モリデュスタット群 82 例及びダルベポエチン群 82 例）全例が、FAS 及び SAF に採用された。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が投与された 82 例のうち、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 の測定値がある 81 例が PKS に採用された。PDS には無作為割付けされたすべての被験者のうち、少なくとも 1 つの評価可能な EPO 濃度の測定値がある 82 例が採用された。PPS には 135 例〔82.3%；67 例（81.7%）、68 例（82.9%）〕が採用された。PPS から除外された被験者（15 例、14 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（15 例、13 例）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.1/4）。

2.7.6.32.2.1.3 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 2.7.6.32.a.1-1 に、ベースラインの特性を付表 2.7.6.32.a.1-2 に示した。

FAS において、男性はモリデュスタット群 45／82 例（54.9%）及びダルベポエチン群 54／82 例（65.9%）であった。164 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 69.0 歳及びダルベポエチン群 72.4 歳であり、65 歳以上は 60 例（73.2%）及び 67 例（81.7%）、75 歳以上は 27 例（32.9%）及び 41 例（50.0%）であった。体重の平均値はそれぞれ 60.67kg 及び 60.18kg、BMI の平均値は 23.81kg/m^2 及び 23.78kg/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 11.31g/dL 及びダルベポエチン群 11.27g/dL であり、ベースラインの Hb 値が 11.0g/dL 以上の被験者がそれぞれ 69.5%（57 例）及び 63.4%（52 例）を占めた。ベースラインの eGFR の平均値はそれぞれ 18.7mL/min/1.73m^2 及び 17.5mL/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 87.8%〔144 例；モリデュスタット群 72 例（87.8%）及びダルベポエチン群 72 例（87.8%）〕であった。

CKD の主な病因としては腎硬化症〔モリデュスタット群 27 例（32.9%）及びダルベポエチン群 25 例（30.5%）〕が最も多く、次いで糖尿病性腎症〔29 例（35.4%）及び 22 例（26.8%）〕、慢性糸球体腎炎〔17 例（20.7%）、24 例（29.3%）〕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 0.20～51.69 年であり、その平均値はモリデュスタット群 7.268 年及びダルベポエチン群 7.757 年、中央値はそれぞれ 5.218 年及び 5.522 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 79 例（96.3%）及びダルベポエチン群 78 例（95.1%）〕が最も多く、次いで高尿酸血症〔67 例（81.7%）、63 例（76.8%）〕、白内障〔38 例（46.3%）、36 例（43.9%）〕、腎硬化症〔37 例（45.1%）、35 例（42.7%）〕、脂質異常症〔39 例（47.6%）、28 例（34.1%）〕、糖尿病性腎症〔33 例（40.2%）、26 例（31.7%）〕、高カリウム血症〔30 例（36.6%）、24 例（29.3%）〕、便秘〔20 例（24.4%）、34 例（41.5%）〕、2 型糖尿病〔25 例（30.5%）、25 例（30.5%）〕であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.3/1）。

SAF において、164 例全例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〕は抗貧血製剤（164 例、100.0%）であり、次いで眼科用薬（158 例、96.3%）、血管保護剤 39 例（23.8%）、鼻用製剤 35 例（21.3%）、心臓治療薬 32 例（19.5%）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.4/1）。

2.7.6.32.2.2 有効性の結果

2.7.6.32.2.2.1 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 97.71%及びダルベポエチン群 100.0%であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.5/4）。

2.7.6.32.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.32.2.2.2.1 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 2.7.6.32-7 に示す。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.67g/dL〔両側 95%信頼区間（CI）：11.48～11.85〕であり、両側 95%CI の下限が目標 Hb 値の下限（11.0g/dL）以上、かつ両側 95%CI の上限が目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）未満であった。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 11.53g/dL（両側 95%CI：11.31～11.74）であった。

表 2.7.6.32-7 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	11.31	0.68	10.0	11.25	12.9	
		Evaluation period	82	11.67	0.83	8.9	11.79	13.6	11.48, 11.85
	Change from Baseline	Evaluation period	82	0.35	1.03	-2.4	0.23	2.5	0.12, 0.58
Darbepoetin alfa (N=82)	Value during period	Baseline	82	11.27	0.64	9.8	11.27	12.7	
		Evaluation period	82	11.53	0.99	7.2	11.63	13.0	11.31, 11.74
	Change from Baseline	Evaluation period	82	0.26	1.00	-2.9	0.28	1.9	0.04, 0.48

The baseline Hb level is defined as the mean of all 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 : 11.4834 – 11.8468
Darbepoetin alfa : 11.3115 – 11.7444
Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/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 11.77g/dL（両側 95%CI：11.61～11.93）、ダルベポエチン群では 11.77g/dL（両側 95%CI：11.61～11.93）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 11.51g/dL（両側 95%CI：11.33～11.69）、ダルベポエチン群では 11.40g/dL（両側 95%CI：11.19～11.61）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.1/5）。

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

FAS における評価期間の平均 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 2.7.6.32-8 に示す。

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）の点推定値は、0.13g/dL（両側 95%CI：－0.15～0.40）であり、両側 95%CI の下限は－1.0g/dL を超えた（投与群及び血栓梗塞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 2.7.6.32-8 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	0.36		
Darbepoetin alfa	82	0.24		
			Molidustat - Darbepoetin alfa	0.13 (-0.15, 0.40)

ANCOVA was applied with treatment group, prior thromboembolic events recorded in IxRS, previous ESA dose group (low/high) recorded in IxRS as fixed effect and baseline central Hb level as a covariate.
Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/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 0.00g/dL（両側 95％CI：－0.23～0.23）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.1/4）。

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 0.10g/dL（両側 95％CI：－0.16～0.37）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.1/6）。

2.7.6.32.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.32.2.2.3.1 レスポンダー割合

Hb 値に基づくレスポンダー割合を表 2.7.6.32-9 に示す。

レスポンダー割合は、モリデュスタット群 72.0%、ダルベポエチン群 76.8%であった。また、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、－4.9%（両側 95%CI：－18.3～8.6）であった〔血栓塞栓症の既往の有無、及び切替え前の ESA 投与量分類（低又は高）で層別化した Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定〕。

表 2.7.6.32-9 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	59/ 82 (72.0)	(60.9, 81.3)	-4.9 (-18.3, 8.6)
	Darbepoetin alfa	63/ 82 (76.8)	(66.2, 85.4)	
Response criterion 1	Molidustat	59/ 82 (72.0)	(60.9, 81.3)	-4.9 (-18.3, 8.6)
	Darbepoetin alfa	63/ 82 (76.8)	(66.2, 85.4)	
Response criterion 2	Molidustat	62/ 82 (75.6)	(64.9, 84.4)	-3.6 (-16.5, 9.3)
	Darbepoetin alfa	65/ 82 (79.3)	(68.9, 87.4)	
Response criterion 3	Molidustat	82/ 82 (100.0)	(95.6, 100.0)	1.2 (-1.2, 3.6)
	Darbepoetin alfa	81/ 82 (98.8)	(93.4, 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 previous ESA dose group (low/high) recorded in IxRS
N.C. : Not Calculated
Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.2/1

2.7.6.32.2.2.3.2 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 2.7.6.32-9）。

- 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 72.0%、ダルベポエチン群 76.8%であった。また、その群間差の点推定値は、－4.9%（両側 95%CI：－18.3～8.6）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 75.6%、ダルベポエチン群 79.3%であった。また、その群間差の点推定値は、－3.6%（両側 95%CI：－16.5～9.3）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 100.0%、ダルベポエチン群 98.8%であった。また、その群間差の点推定値は、1.2%（両側 95%CI：－1.2～3.6）であった。

2.7.6.32.2.2.3.3 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 11.31（0.68）g/dL、ダルベポエチン群 11.27（0.64）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 0.35g/dL（両側 95%CI：0.12～0.58）、ダルベポエチン群 0.26g/dL（両側 95%CI：0.04～0.48）であった(表 2.7.6.32-7)。

各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.32-10 に示す。また、Hb 値の推移を図 2.7.6.32-2 に、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.32-3 に示す。

Hb 値の平均値は、いずれの投与群でもベースライン時から評価期間（第 30、32、34 及び 36 週）を含むすべての来院時で目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に維持された。

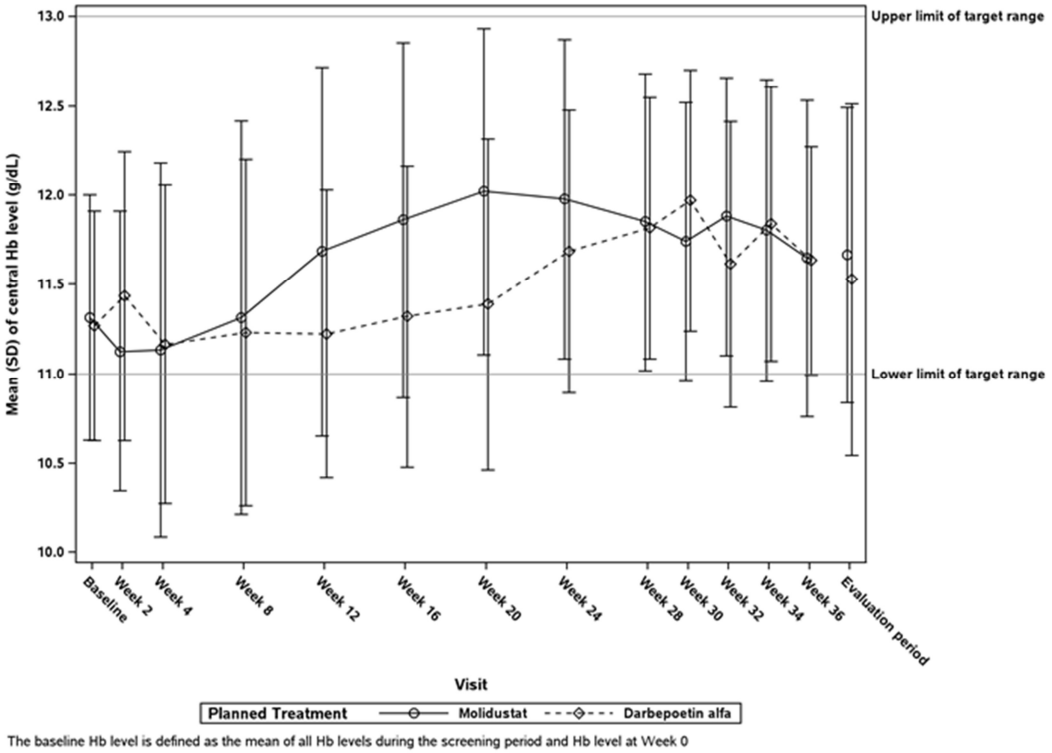
表 2.7.6.32-10 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（36 週、FAS）

		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 -4	1	11.50		11.5	11.50	11.5						
	Screening -3	6	11.07	0.52	10.6	11.00	11.9						
	Screening -2	82	11.25	0.75	9.8	11.20	12.9						
	Screening -1	82	11.40	0.77	9.7	11.35	13.1						
	Week 0	82	11.31	0.78	9.7	11.30	13.4						
	Baseline	82	11.31	0.68	10.0	11.25	12.9						
	Week 2	82	11.12	0.78	9.2	11.15	13.2	82	-0.19	0.59	-1.5	-0.17	1.5
	Week 4	81	11.13	1.05	9.0	11.10	14.3	81	-0.18	0.86	-1.7	-0.20	1.9
	Week 8	81	11.31	1.10	9.1	11.40	13.5	81	0.00	1.14	-2.4	0.07	2.9
	Week 12	79	11.68	1.03	9.2	11.80	14.0	79	0.38	1.14	-1.9	0.30	3.2
	Week 16	79	11.86	0.99	7.6	11.80	13.5	79	0.56	1.16	-3.5	0.67	3.4
	Week 20	76	12.02	0.91	9.3	12.00	13.9	76	0.69	1.06	-1.8	0.77	3.3
	Week 24	74	11.98	0.89	9.2	11.95	13.7	74	0.64	1.01	-2.6	0.63	3.0
	Week 28	72	11.85	0.83	8.9	11.90	13.4	72	0.51	1.01	-2.2	0.67	2.5
	Week 30	69	11.74	0.78	9.5	11.80	13.7	69	0.40	0.99	-2.0	0.43	2.5
	Week 32	66	11.88	0.78	9.7	12.00	13.4	66	0.51	1.06	-2.2	0.47	2.4
	Week 34	66	11.80	0.85	9.4	11.90	14.0	66	0.45	1.05	-2.4	0.35	2.8
	Week 36	66	11.65	0.89	9.1	11.65	13.7	66	0.29	1.09	-2.1	0.20	2.5
Darbepoetin alfa (N=82)	Screening -4	3	10.53	0.64	9.8	10.80	11.0						
	Screening -3	7	10.66	0.54	9.8	10.50	11.5						
	Screening -2	82	11.26	0.70	9.9	11.30	12.7						
	Screening -1	82	11.30	0.69	9.8	11.30	12.9						
	Week 0	82	11.26	0.76	9.3	11.25	12.9						
	Baseline	82	11.27	0.64	9.8	11.27	12.7						
	Week 2	82	11.44	0.81	9.2	11.35	13.1	82	0.17	0.48	-1.0	0.12	1.6
	Week 4	82	11.16	0.89	8.8	11.00	13.7	82	-0.10	0.73	-1.5	-0.10	2.6
	Week 8	81	11.23	0.97	7.4	11.20	14.9	81	-0.04	0.91	-2.4	0.00	3.9
	Week 12	78	11.22	0.81	9.1	11.30	13.1	78	-0.07	0.87	-2.2	0.05	2.3
	Week 16	77	11.32	0.84	8.3	11.30	13.0	77	0.02	0.93	-2.7	0.10	2.2
	Week 20	76	11.39	0.93	7.5	11.50	13.2	76	0.08	1.02	-3.5	0.20	2.2
	Week 24	72	11.68	0.79	9.8	11.70	14.0	72	0.35	0.93	-1.5	0.30	3.9
	Week 28	71	11.82	0.73	9.4	11.80	13.2	71	0.47	0.86	-1.9	0.43	2.1
	Week 30	69	11.97	0.73	10.1	12.00	14.0	69	0.61	0.92	-1.7	0.58	2.8
	Week 32	69	11.61	0.80	8.9	11.60	13.2	69	0.25	1.01	-2.9	0.23	2.7
	Week 34	68	11.84	0.77	8.5	11.80	13.4	68	0.48	0.98	-3.3	0.52	2.5
	Week 36	67	11.63	0.64	10.1	11.60	13.0	67	0.28	0.80	-1.4	0.27	2.1

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

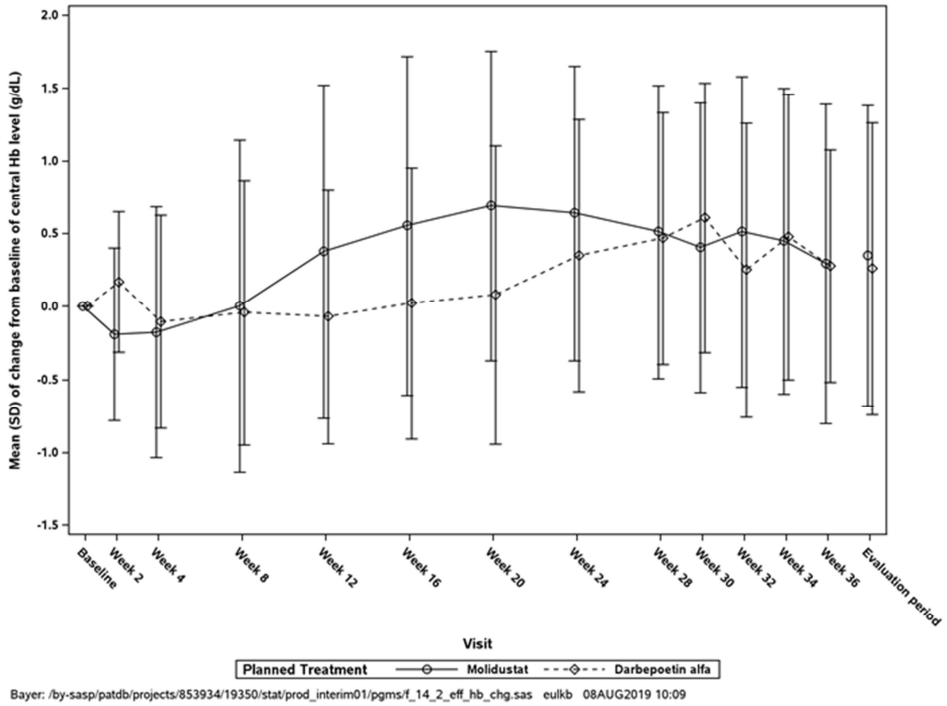
Screening - X: the Xth last Hb level of scheduled visit during screening period

Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.2/5



Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Figure 14.2.2/2

図 2.7.6.32-2 Hb 値（平均値±SD）の推移（36 週、FAS）



Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Figure 14.2.2/3

図 2.7.6.32-3 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）

2.7.6.32.2.2.3.4 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 2.7.6.32-11 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 80.5%であり、目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）以上は 4.9%、下限（11.0g/dL）未満は 14.6%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 82.9%であり、目標 Hb 値の上限以上は認められず、下限未満は 17.1%であった。

表 2.7.6.32-11 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=82)
Baseline	n	82	82
	Below	25 (30.5%)	30 (36.6%)
	In	57 (69.5%)	52 (63.4%)
	Above	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Evaluation period	n	82	82
	Below	12 (14.6%)	14 (17.1%)
	In	66 (80.5%)	68 (82.9%)
	Above	4 (4.9%)	0 (0.0%)

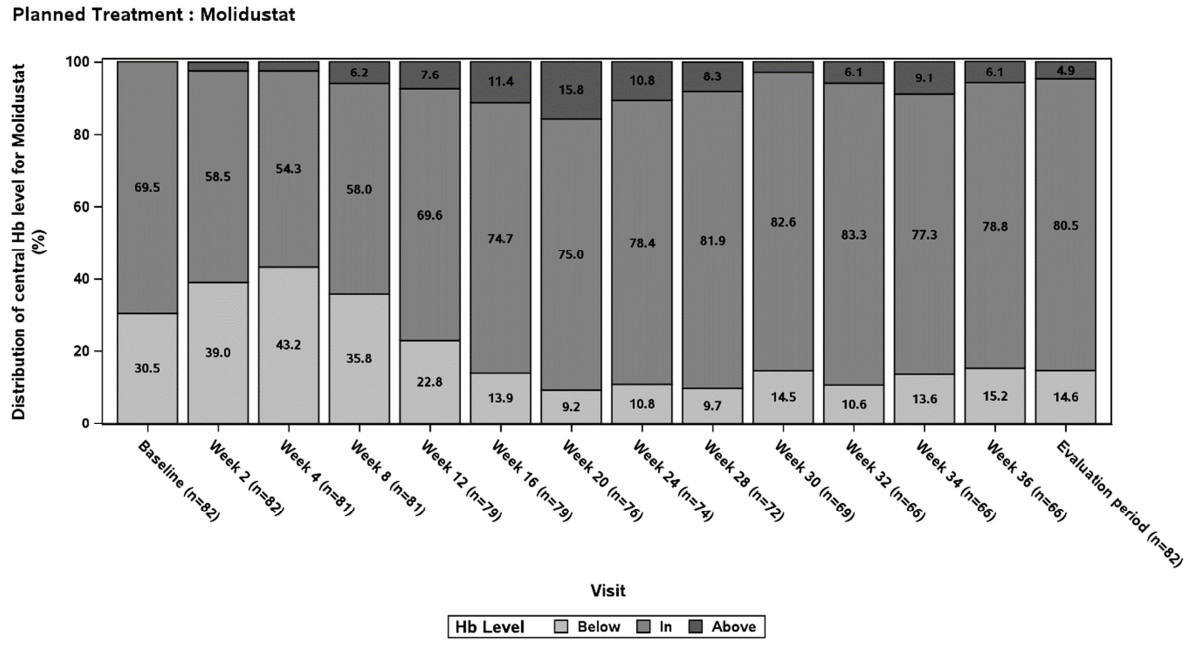
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.2/10

2.7.6.32.2.2.3.5 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

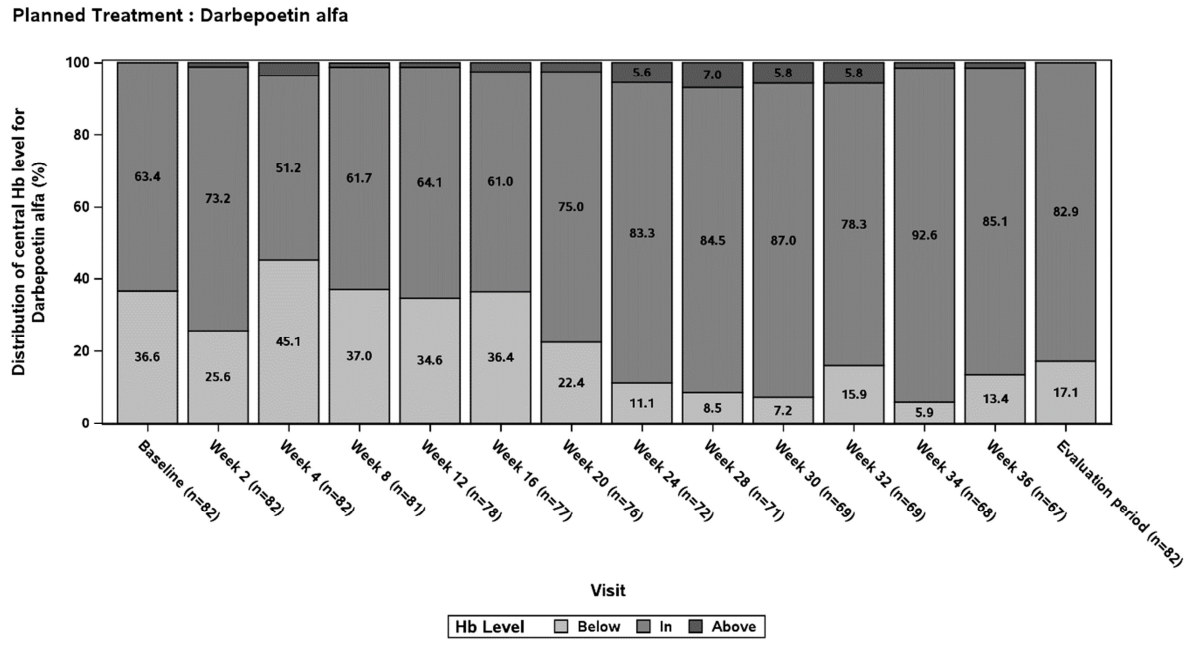
各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合を図 2.7.6.32-4 に示す。

モリデュスタット群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 8 週までの各来院時では 54.3%～58.5%と減少し、第 12 週でベースラインとほぼ同程度となり、第 16 週以降増加した。第 16 週以降第 34 週までの各来院時に 74.7%～83.3%を推移し、第 36 週では 78.8%（52／66 例）であった（該当例数は 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.2/10 参照、以下同様）。

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 16 週までの各来院時では 51.2%（第 4 週）～73.2%（第 2 週）と一定の傾向はみられなかったが、第 20 週以降第 34 週までの各来院時で 75.0%～92.6%を推移し、第 36 週では 85.1%（57／67 例）であった。



The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL



The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL

Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Figure 14.2.2/7

図 2.7.6.32-4 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）

2.7.6.32.2.2.3.6 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 2.7.6.32-12 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 22.0%、ダルベポエチン群 19.5%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、モリデュスタット群では第 4 週で 7.4%であり、ダルベポエチン群では第 34 週で 8.8%であった。

表 2.7.6.32-12 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=82 n / m (%)
At least once during treatment period*	18 / 82(22.0)	16 / 82(19.5)
Week 2	2 / 82(2.4)	3 / 82(3.7)
Week 4	6 / 81(7.4)	2 / 82(2.4)
Week 8	0 / 81(0.0)	0 / 81(0.0)
Week 12	2 / 79(2.5)	0 / 78(0.0)
Week 16	0 / 79(0.0)	0 / 76(0.0)
Week 20	0 / 76(0.0)	0 / 76(0.0)
Week 24	0 / 74(0.0)	4 / 72(5.6)
Week 28	1 / 72(1.4)	1 / 70(1.4)
Week 30	3 / 69(4.3)	2 / 69(2.9)
Week 32	4 / 66(6.1)	0 / 69(0.0)
Week 34	2 / 65(3.1)	6 / 68(8.8)
Week 36	2 / 66(3.0)	1 / 67(1.5)

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 is used as analysis value
Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.2/12

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累積割合を表 2.7.6.32-13 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 12 週には 12.2%、第 36 週に 22.0%であった。ダルベポエチン群では、第 4 週から第 20 週で 4.9%を維持し、第 30 週には 10%を超え（12.2%）、第 34 週から第 36 週まで 19.5%であった。

表 2.7.6.32-13 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=82 (100%)
Week 2	2 (2.4%)	3 (3.7%)
Week 4	8 (9.8%)	4 (4.9%)
Week 8	8 (9.8%)	4 (4.9%)
Week 12	10 (12.2%)	4 (4.9%)
Week 16	10 (12.2%)	4 (4.9%)
Week 20	10 (12.2%)	4 (4.9%)
Week 24	10 (12.2%)	7 (8.5%)
Week 28	10 (12.2%)	8 (9.8%)
Week 30	13 (15.9%)	10 (12.2%)
Week 32	15 (18.3%)	10 (12.2%)
Week 34	17 (20.7%)	16 (19.5%)
Week 36	18 (22.0%)	16 (19.5%)

Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.2/15

2.7.6.32.2.2.4 その他の評価項目

2.7.6.32.2.2.4.1 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、－0.095g/dL/週（第 28 週から第 30 週）～0.078g/dL/週（第 8 週から第 12 週及び第 30 週から第 32 週）であった。また、ダルベポエチン群では、－0.195g/dL/週（第 30 週から第 32 週）～0.124g/dL/週（第 32 週から第 34 週）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.3/1）。

2.7.6.32.2.2.4.2 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 70.04（38.52）%、第 36 週までの治験薬投与期間では 71.48（26.26）%であった。ダルベポエチン群では、評価期間で 73.58（39.30）%、第 36 週までの治験薬投与期間で 71.08（28.36）%であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.3/3）。

2.7.6.32.2.2.4.3 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 68.29（37.69）%、第 36 週までの治験薬投与期間で 69.63（23.24）%であった。ダルベポエチン群では、評価期間で 71.95（38.97）%、第 36 週までの治験薬投与期間で 70.31（26.27）%であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.3/4）。

2.7.6.32.2.2.4.4 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（EOT 来院又は 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 1.2%（1／82 例）、ダルベポエチン群 3.7%（3／82 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%（1／82 例）、ダルベポエチン群 2.4%（2／82 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 回受けた被験者はモリデュスタット群では認められず、ダルベポエチン群では 2.4%（2／82 例）であり、有害事象及び緊急治療が各 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（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.3/5）。

2.7.6.32.2.2.4.5 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 2.7.6.32-14 に示す。

第 36 週までの治験薬投与期間中に少なくとも 1 つの来院時の 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 51.2%、ダルベポエチン群 25.6%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（15.8%）であり、ダルベポエチン群では、第 28 週（7.0%）であった。

また、Hb 値が 8.0g/dL 未満であった被験者は、ベースラインではいずれの投与群でも認められず、第 36 週までの治験薬投与期間中に少なくとも 1 つの来院時に 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 1.2%（1／82 例）で、第 16 週に認められ、ダルベポエチン群では 2.4%（2／82 例）であり、第 8 週及び第 20 週に各 1 例認められた。

表 2.7.6.32-14 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=82)	
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*		42 / 82 (51.2%)	1 / 82 (1.2%)	21 / 82 (25.6%)	2 / 82 (2.4%)
Baseline		0 / 82 (0.0%)	0 / 82 (0.0%)	0 / 82 (0.0%)	0 / 82 (0.0%)
Week 2		2 / 82 (2.4%)	0 / 82 (0.0%)	1 / 82 (1.2%)	0 / 82 (0.0%)
Week 4		2 / 81 (2.5%)	0 / 81 (0.0%)	3 / 82 (3.7%)	0 / 82 (0.0%)
Week 8		5 / 81 (6.2%)	0 / 81 (0.0%)	1 / 81 (1.2%)	1 / 81 (1.2%)
Week 12		6 / 79 (7.6%)	0 / 79 (0.0%)	1 / 78 (1.3%)	0 / 78 (0.0%)
Week 16		9 / 79 (11.4%)	1 / 79 (1.3%)	2 / 77 (2.6%)	0 / 77 (0.0%)
Week 20		12 / 76 (15.8%)	0 / 76 (0.0%)	2 / 76 (2.6%)	1 / 76 (1.3%)
Week 24		8 / 74 (10.8%)	0 / 74 (0.0%)	4 / 72 (5.6%)	0 / 72 (0.0%)
Week 28		6 / 72 (8.3%)	0 / 72 (0.0%)	5 / 71 (7.0%)	0 / 71 (0.0%)
Week 30		2 / 69 (2.9%)	0 / 69 (0.0%)	4 / 69 (5.8%)	0 / 69 (0.0%)
Week 32		4 / 66 (6.1%)	0 / 66 (0.0%)	4 / 69 (5.8%)	0 / 69 (0.0%)
Week 34		6 / 66 (9.1%)	0 / 66 (0.0%)	1 / 68 (1.5%)	0 / 68 (0.0%)
Week 36		4 / 66 (6.1%)	0 / 66 (0.0%)	1 / 67 (1.5%)	0 / 67 (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
The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.2.3/6

2.7.6.32.2.3 薬物動態及び薬力学的作用の結果

2.7.6.32.2.3.1 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、66 例）で 7.555（3.24）μg/L であった。PDV（14 例）では 5.531

（17.83）μg/L であった。また、第 0 週の投与後 30～90 分（80 例）及び第 24 週の投与後 1.5～3 時間（64 例）の測定時点では、それぞれ 259.637（3.88）μg/L 及び 220.814（2.62）μg/L であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 30 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依存的に増加がみられた（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.4.1/2）。

2.7.6.32.2.3.2 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、モリデュスタット群 10.668（1.96）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（4 例）では 2.383（1.23）、第 24 週（66 例）では 0.794（1.90）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.4.2/3）。

2.7.6.32.2.4 安全性の結果

2.7.6.32.2.4.1 治験薬の曝露状況

<u>投与期間</u>

第 36 週までの治験薬の投与期間の平均値（SD）及び中央値は、モリデュスタット群でそれぞれ 230.6（53.6）日及び 254.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 252.7（59.5）日及び 280.0 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 232.0（53.0）日及び 254.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 254.5（58.1）日及び 280.0 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 69／82 例（84.1%）〕。

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 14 例（17.1%）、ダルベポエチン群 12 例（14.6%）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.5/1）。

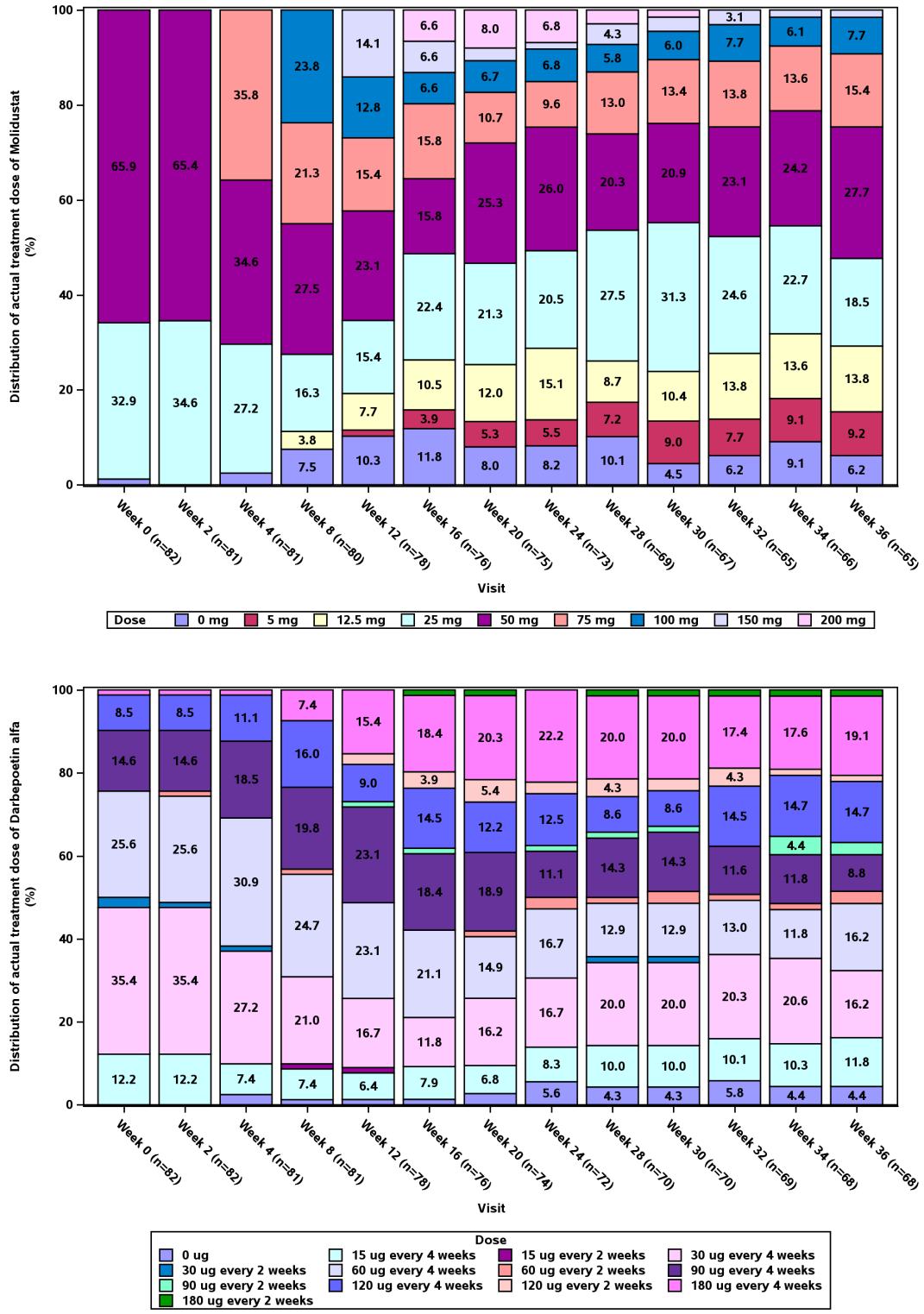
総投与量

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 11684.2（7316.8）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 52.16（32.58）mg 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 771.8（497.6）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 21.33（12.33）μg であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 2.7.6.32-5 に示す。



Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Figure 14.1.5/1

図 2.7.6.32-5 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が維持された期間の平均値（SD）は 63.8（60.8）日、中央値は 30.0 日で、範囲は 3～257 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 3 例（3.7%）、第 4 週以降第 8 週より前の被験者は 46 例（56.1%）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（5.3.5.1.7 PH-40449/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、39／81 例（48.1%）で実施された（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.5/10）。

ダルベポエチン アルファの開始用量が維持された期間の平均値（SD）は 91.4（86.6）日、中央値は 56.0 日で、範囲は 14～283 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 2 例（2.4%）、第 4 週以降第 8 週より前の被験者は 35 例（42.7%）であり、第 8 週まで用量変更しなかった被験者は 45 例（54.9%）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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、30／81 例（37.0%）で実施された（5.3.5.1.7 PH-40449/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 16 例（19.5%）、ダルベポエチン群 14 例（17.1%）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 4／81 例（4.9%）であり、ダルベポエチン群では投与開始から 22 週超 24 週間以内に 5／72 例（6.9%）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 50mg であった被験者は 28 例（34.1%）と最も多かった。最高用量が 25mg であった被験者は 11 例（13.4%）、75mg は 16 例（19.5%）、100mg は 12 例（14.6%）、150mg は 9 例（11.0%）、200mg は 6 例（7.3%）であった。最高用量の平均値（SD）は 80.8（49.0）mg であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 45μg/週であった被験者は 19 例（23.2%）と最も多かった。最高用量が 3.75μg/週であった被験者は 2 例（2.4%）、7.5μg/週は 12 例（14.6%）、15μg/週は 15 例（18.3%）、22.5μg/週及び 30μg/週はいずれも 12 例（14.6%）、60μg/週及び 90μg/週はいずれも 5 例（6.1%）であった。最高用量の平均値（SD）は 31.189（21.706）μg/週であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 43.27（38.97）mg であった。このうち、最も多かった用量は 50mg（17 例 20.7%）で、その他の用量では、25mg は 15 例（18.3%）、12.5mg 及び 75mg が各 9 例（11.0%）、5mg が 6 例（7.3%）、0mg は 5 例（6.1%）、100mg が 4 例（4.9%）、150mg が 2 例（2.4%）及び 200mg が 1 例（1.2%）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 23.089（18.200）μg/週であった。このうち、最も多かった用量は 7.5μg/週（15 例 18.3%）で、その他の用量では、3.75μg/週が 7 例（8.5%）、15 及び 22.5μg/週がいずれも 9 例（11.0%）、30μg/週が 10 例（12.2%）、45μg/週が 14 例（17.1%）、60μg/週が 2 例（2.4%）、90μg/週が 1 例（1.2%）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.5/9）。

2.7.6.32.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.32-15 に示す。

TEAE は、モリデュスタット群 72／82 例（87.8%）及びダルベポエチン群 73／82 例（89.0%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は、モリデュスタット群 4.9%であり、ダルベポエチン群では認められなかった。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、いずれの投与群でも各 14.6%に認められた。死亡に至った TEAE は、モリデュスタット群 1 例（1.2%）に認められ、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 25.6%及び 20.7%に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、それぞれ 7.3%及び 6.1%に認められた。治験薬の投与中断に至った TEAE は、モリデュスタット群 3.7%に認められ、ダルベポエチン群では認められなかった。

表 2.7.6.32-15 TEAE の要約（36 週、SAF）

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	72 (87.8%)	73 (89.0%)	145 (88.4%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	44 (53.7%)	53 (64.6%)	97 (59.1%)
MODERATE	16 (19.5%)	8 (9.8%)	24 (14.6%)
SEVERE	12 (14.6%)	12 (14.6%)	24 (14.6%)
Any study drug-related AE	4 (4.9%)	0	4 (2.4%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	4 (4.9%)	0	4 (2.4%)
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	6 (7.3%)	5 (6.1%)	11 (6.7%)
Any AE leading to dose interruption	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Any SAE	21 (25.6%)	17 (20.7%)	38 (23.2%)
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	3 (3.7%)	3 (3.7%)	6 (3.7%)
AE with outcome death	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/ Table 14.3.1.1/2

2.7.6.32.2.4.3 有害事象

第 36 週までのすべての TEAE を付表 2.7.6.32.a.1-3 に、いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.6.32-16 に、治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.32-17 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 24 例（29.3%）であり、次いで慢性腎臓病が 10 例（12.2%）、下痢、及び末梢性浮腫が各 7 例（8.5%）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 25 例（30.5%）であり、次いで下痢が 8 例（9.8%）、高カリウム血症が 7 例（8.5%）に認められた（表 2.7.6.32-16）。

モリデュスタット群でみられた治験薬と関連のある TEAE は、血圧上昇、鉄欠乏、浮動性めまい、頭痛及びそう痒症が各 1 例（1.2%）であった。ダルベポエチン群では治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（表 2.7.6.32-17）。

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 5 例（6.1%）、急性心筋梗塞、急性心不全、細菌性関節炎、感染性胸水、レンサ球菌性菌血症、糖尿病性ケトアシドーシス、直腸癌、急性腎障害、末期腎疾患、喘息、誤嚥性肺炎、及び動静脈瘻手術が各 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、慢性腎臓病 3 例（3.7%）、慢性心不全、うっ血性心不全、洞結節機能不全、十二指腸潰瘍、胆管結石、肺炎、肝細胞癌、急性腎障害、腎機能障害、鼡径部ヘルニア修復、及び大動脈瘤が各 1 例（1.2%）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/24）。

表 2.7.6.32-16 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=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	6 (7.3%)	4 (4.9%)	10 (6.1%)
Diarrhoea	下痢	7 (8.5%)	8 (9.8%)	15 (9.1%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	5 (6.1%)	5 (3.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (8.5%)	1 (1.2%)	8 (4.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Nasopharyngitis	上咽頭炎	24 (29.3%)	25 (30.5%)	49 (29.9%)
Pneumonia	肺炎	3 (3.7%)	5 (6.1%)	8 (4.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (2.4%)	7 (8.5%)	9 (5.5%)
Psychiatric disorders	精神障害			
Insomnia	不眠症	5 (6.1%)	3 (3.7%)	8 (4.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	10 (12.2%)	6 (7.3%)	16 (9.8%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypertension	高血圧	1 (1.2%)	5 (6.1%)	6 (3.7%)

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: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/8

表 2.7.6.32-17 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=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		4 (4.9%)	0	4 (2.4%)
Investigations	臨床検査	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood pressure increased	血圧上昇	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%)
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Headache	頭痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pruritus	そう痒症	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: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/12

2.7.6.32.2.4.4 死亡

第 36 週までの死亡例の一覧を表 2.7.6.32-18 に示す。

36 週解析において、治験薬投与後の有害事象により死亡した被験者は、モリデュスタット群 1 例（1.2%）でダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.7 PH-40449/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感染性胸水が 1 例であり、治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.32-18 死亡例の一覧（36 週、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]/ 7[redacted]/M/A	03APR20[redacted]/ 21JUN20[redacted]	75mg	21JUN20[redacted]	80 / 1	Infectious pleural effusion	感染性胸水	YES	SEVERE	NO	NPPV,Elastic stocking

Race: A = Asian B = Black W = White AI = American Indian or Alaska Native NH = Native Hawaiian or Other Pacific Islander NR = Not Reported MUL = 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: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.2/1

2.7.6.32.2.4.5 重篤な有害事象

第 36 週までの重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.32-19 に示す。

重篤な 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 17 例（20.7%）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 8 例（9.8%）、急性心不全、肺炎、末期腎疾患及び動静脈瘻手術が各 2 例（2.4%）であった。ダルベポエチン群では慢性腎臓病が 5 例（6.1%）及び肺炎 3 例（3.7%）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では、直腸癌、慢性腎臓病、及び喘息が各 1 例に、ダルベポエチン群では、洞結節機能不全、慢性腎臓病、及び大動脈瘤が各 1 例に認められた（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.2/4）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、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認められなかった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/32）。

表 2.7.6.32-19 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=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		21 (25.6%)	17 (20.7%)	38 (23.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (4.9%)	3 (3.7%)	7 (4.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cardiac failure acute	急性心不全	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (4.9%)	4 (4.9%)	8 (4.9%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pneumonia	肺炎	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	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%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Rectal cance	直腸癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Delirium	譫妄	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	12 (14.6%)	7 (8.5%)	19 (11.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	8 (9.8%)	5 (6.1%)	13 (7.9%)
End stage renal disease	末期腎疾患	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Renal impairment	腎機能障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Asthma	喘息	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (3.7%)	3 (3.7%)	6 (3.7%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Insertion of ambulatory peritoneal catheter	携行式腹膜カテーテル挿入	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)

表 2.7.6.32-19 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（36 週、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Ptosis repair	眼瞼下垂修復	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Surgical vascular shunt	外科的血管シャント	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	1 (1.2%)	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: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/30

2.7.6.32.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.32.2.4.6.1 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で 6 例（7.3%）、ダルベポエチン群で 5 例（6.1%）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慢性腎臓病 2 例（2.4%）で、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/20）。

治験薬と関連のある投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群の 1 例（1.2%）に発現した。該当する事象は、血圧上昇及び頭痛が各 1 例（同一被験者に発現）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/22）。

2.7.6.32.2.4.6.2 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 3 例（3.7%）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なかった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/19）。

2.7.6.32.2.4.6.3 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 2 例（2.4%）及びダルベポエチン群 1 例（1.2%）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（1.2%）、「その他」（感染性胸水）1 例（1.2%）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」（脳梗塞）1 例（1.2%）が認められた（5.3.5.1.7 PH-40449/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、ダルベポエチン群の 1 例（1.2%）に認められた脳梗塞であり、モリデュスタット群では認められなかった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 2 例（2.4%）及びダルベポエチン群 1 例（1.2%）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非心血管系の死亡及び心筋梗塞が各 1 例（1.2%）、ダルベポエチン群で虚血性脳卒中 1 例（1.2%）が認められた（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/35）。

2.7.6.32.2.4.6.4 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は、モリデュスタット群 1 例（1.2%）及びダルベポエチン群 1 例（1.2%）に認められた。MACE は、モリデュスタット群で心筋梗塞 1 例（1.2%）、ダルベポエチン群で虚血性脳卒中 1 例（1.2%）が認められた（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/36）。

2.7.6.32.2.4.6.5 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 23 例（28.0%）及びダルベポエチン群 19 例（23.2%）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 10 例（12.2%）であり、次いで末期腎疾患が 3 例（3.7%）、高カリウム血症、高リン酸塩血症及び腎機能障害が各 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 7 例（8.5%）であり、次いで慢性腎臓病が 6 例（7.3%）、高リン酸塩血症及び代謝性アシドーシス 3 例（3.7%）並びに急性腎障害及び腎機能障害が各 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（5.3.5.1.7 PH-40449/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 1 例（1.2%）に認められた（5.3.5.1.7 PH-40449/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 12 例（14.6%）及びダルベポエチン群 7 例（8.5%）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、モリデュスタット群では、慢性腎臓病 8 例（9.8%）及び末期腎疾患 2 例（2.4%）であり、ダルベポエチン群では慢性腎臓病 5 例（6.1%）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.2/67）。

2.7.6.32.2.4.7 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（5.3.5.1.7 PH-40449/Section 10.5.2）。

2.7.6.32.2.4.8 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

<u>血圧</u>

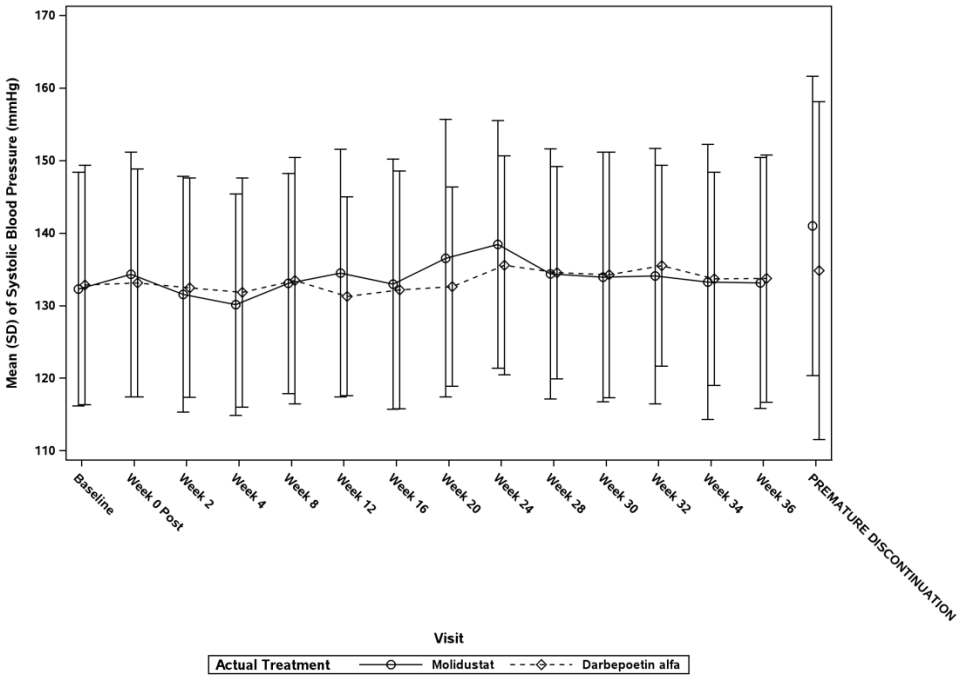
収縮期血圧の推移を図 2.7.6.32-6 に、拡張期血圧の推移を図 2.7.6.32-7 に示す。

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 132.3mmHg、第 24 週（72 例）に 138.4mmHg、第 36 週（65 例）に 133.1mmHg であり、ダルベポエチン群では、ベースライン時（82 例）に 132.9mmHg、第 24 週（72 例）に 135.6mmHg、第 36 週（68 例）に 133.7mmHg であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 71.5mmHg、第 24 週（72 例）に 71.4mmHg、第 36 週（65 例）に 69.7mmHg であり、ダルベポエチン群では、ベースライン時（82 例）に

70.4mmHg、第 24 週（72 例）に 70.8mmHg、第 36 週（68 例）に 71.5mmHg であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.5/2）。

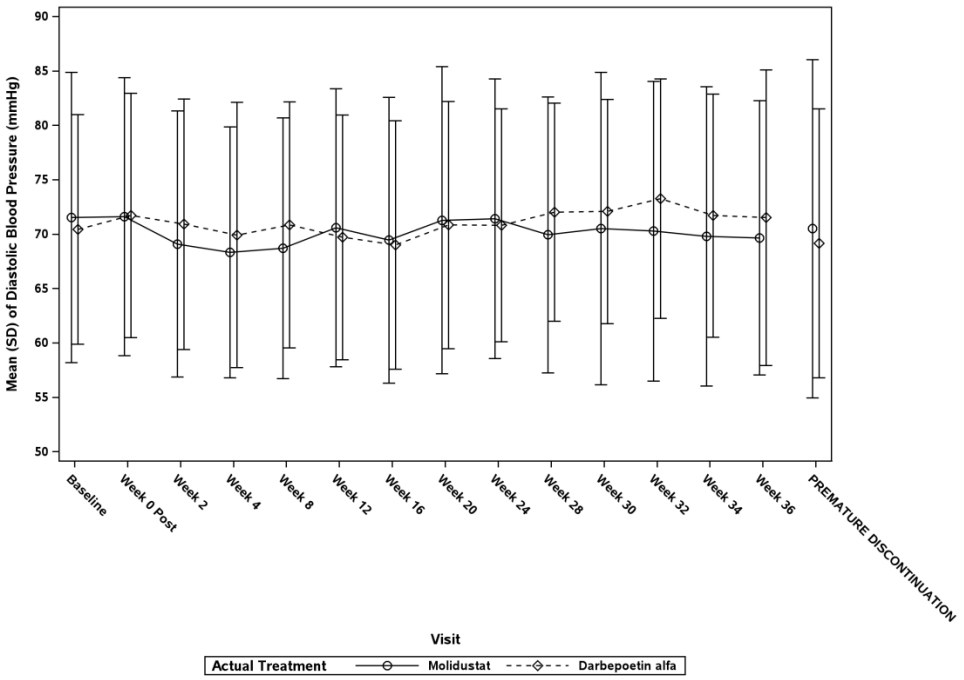
第 36 週までの各来院時におけるベースラインからの変化量の平均値の範囲は、モリデュスタット群では、収縮期血圧は－2.1mmHg（第 4 週）～7.0mmHg（第 24 週）、拡張期血圧は－3.0mmHg（第 4 週）～0.2mmHg（第 24 週）であり、ダルベポエチン群では、収縮期血圧は－1.4mmHg（第 12 週）～4.9mmHg（第 32 週）、拡張期血圧は－0.7mmHg（第 16 週）～3.6mmHg（第 32 週）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.5/1、14.3.5/2）。

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: 5.3.5.1.7 PH-40449/Figure 14.3.5/1

図 2.7.6.32-6 収縮期血圧（平均値±SD）の推移（36 週、SAF）



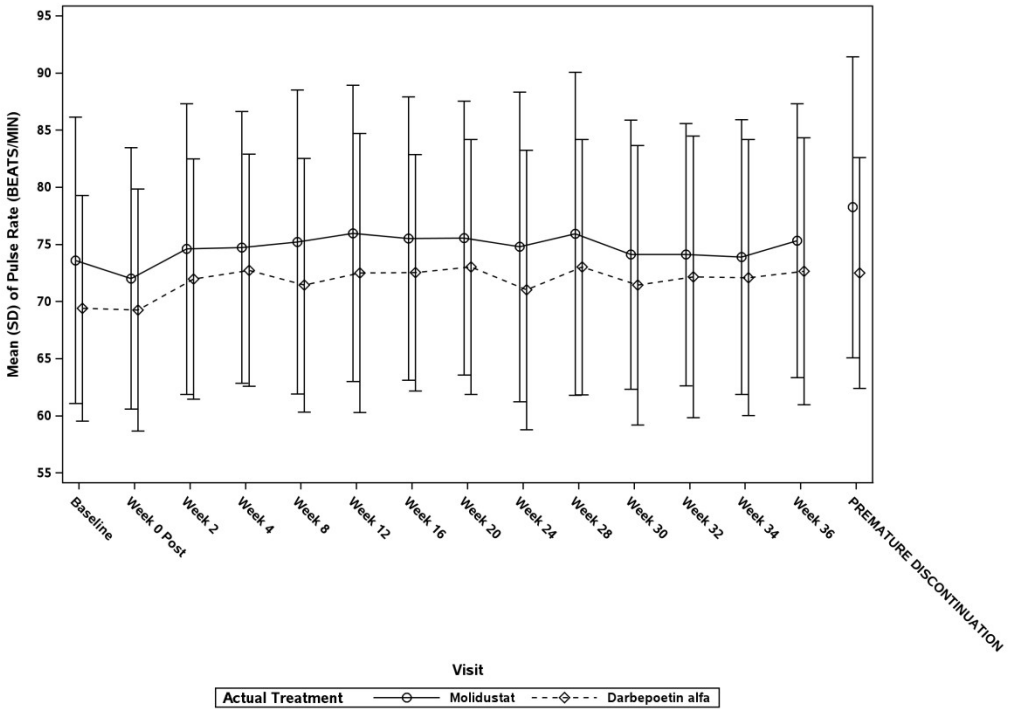
Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Figure 14.3.5/2

図 2.7.6.32-7 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 2.7.6.32-8 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: 5.3.5.1.7 PH-40449/Figure 14.3.5/3

図 2.7.6.32-8 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（5.3.5.1.7 PH-40449/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、ベースラインと治験薬投与終了時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（5.3.5.1.7 PH-40449/Section 10.6.3）。

2.7.6.32.2.5 探索的評価項目の結果

2.7.6.32.2.5.1 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 65.9%（54 例）及びダルベポエチン群 58.5%（48 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 34.9%（15 例）

及び 30.6%（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 8.5%（7 例）及び 7.3%（6 例）であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.5.1/1）。

2.7.6.32.2.5.2 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 999.73（1019.34）mg/g、ダルベポエチン群 1249.85（1387.20）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 586.04（906.38）mg/g 及び 328.18（1030.68）mg/g であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 3.179（1.437）mg/dL、ダルベポエチン群 3.315（1.505）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 0.593（1.127）mg/dL 及び 0.545（0.841）mg/dL であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 3048.7（930.3）μg/L、ダルベポエチン群 3167.0（837.3）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 197.8（483.3）μg/L 及び 177.6（447.9）μg/L であった（5.3.5.1.7 PH-40449/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 18.671（10.736）mL/min/1.73m^2、ダルベポエチン群 17.476（9.049）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－1.692（2.936）mL/min/1.73m^2 及び－1.368（3.689）mL/min/1.73m^2 であった（5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.5.2/4）。

2.7.6.32.3 結論（36 週）

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、腎性貧血を合併した ESA 治療を受けている保存期 CKD 患者におけるモリデュスタットの Hb 値の切替え維持効果が示された。モリデュスタットの安全性及び忍容性は、日本人被験者を対象とした 36 週間投与においてダルベポエチン アルファと同様であった。

2.7.6.32.4 最終解析（52 週投与終了後）

2.7.6.32.4.1 試験対象集団（52 週）

被験者の内訳を表 2.7.6.32-20 に示す。

無作為割付けされた被験者 164 例（モリデュスタット群 82 例、ダルベポエチン群 82 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 57 例（69.5%）及びダルベポエチン群 63 例（76.8%）の計 120 例（73.2%）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 25 例（30.5%）及びダルベポエチン群 19 例（23.2%）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、疾患進行（維持透析）12 例（14.6%）及び有害事象 8 例（9.8%）であり、ダルベポエチン群では、疾患進行（維持透析）9 例（11.0%）及び有害事象 6 例（7.3%）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/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（1.2%）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責任（分担）医師の判断（腎移植）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.1.1/8）。

表 2.7.6.32-20 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			254
Screening failures			90
Randomized	82 (100.0%)	82 (100.0%)	164 (100.0%)
Study drug never administered	0	0	0
Treated	82 (100.0%)	82 (100.0%)	164 (100.0%)
Did not complete Treatment	25 (30.5%)	19 (23.2%)	44 (26.8%)
Complete Treatment	57 (69.5%)	63 (76.8%)	120 (73.2%)
Did not complete Follow-up	3 (3.7%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)
Completed Follow-up	76 (92.7%)	79 (96.3%)	155 (94.5%)
Did not complete study	25 (30.5%)	20 (24.4%)	45 (27.4%)
Completed study	57 (69.5%)	62 (75.6%)	119 (72.6%)

Completed study: completed both Treatment and Follow-up.
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.1.1/5

解析対象集団は 2.7.6.32.2.1.2、人口統計学的及びベースラインの特性は 2.7.6.32.2.1.3 参照。

2.7.6.32.4.2 有効性の結果（52 週）

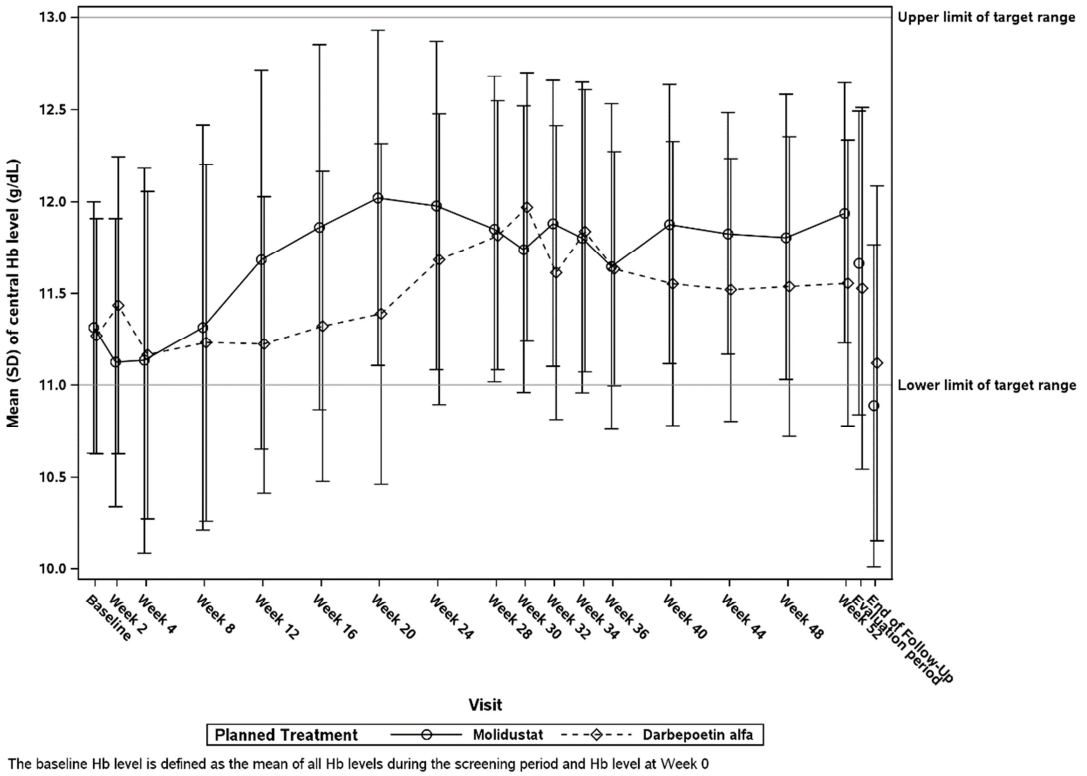
2.7.6.32.4.2.1 治験薬の投与状況

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 98.08%及びダルベポエチン群 99.91%であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.1.5/4）。

2.7.6.32.4.2.2 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 2.7.6.32.a.1-4 に示した。また、Hb 値の推移を図 2.7.6.32-9 に、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を付図 2.7.6.32.a.1-1 に示した。

Hb 値の平均値は、いずれの投与群でもベースライン時から第 52 週までの各来院時で目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に維持された。



Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.2.2/1

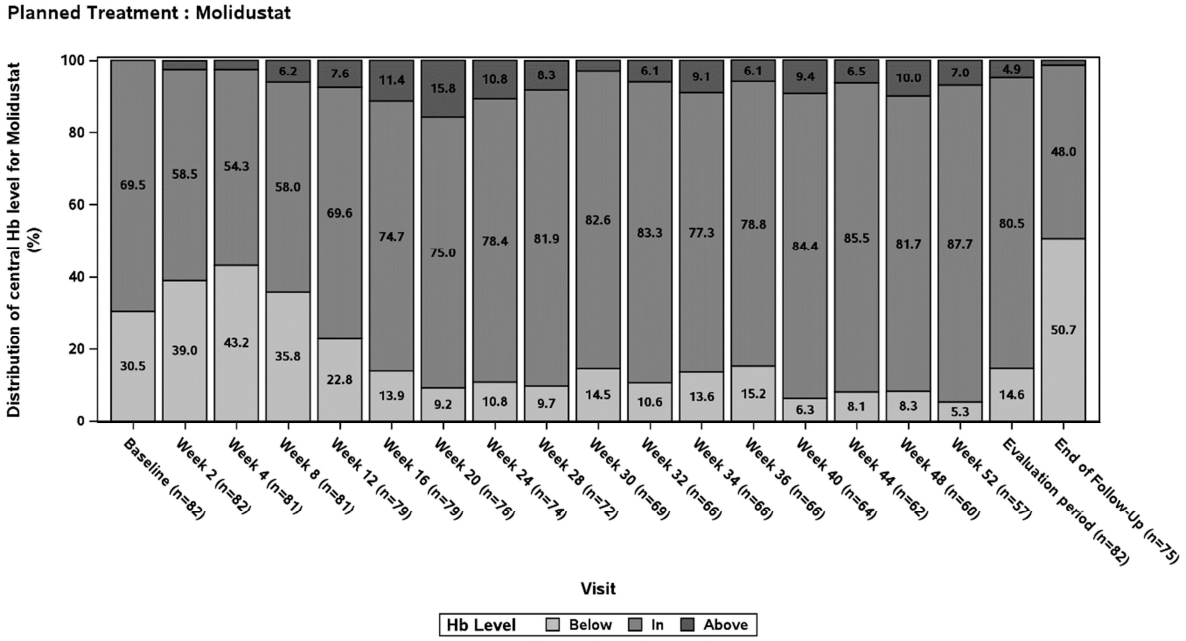
図 2.7.6.32-9 Hb 値（平均値±SD）の推移（52 週、FAS）

2.7.6.32.4.2.3 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

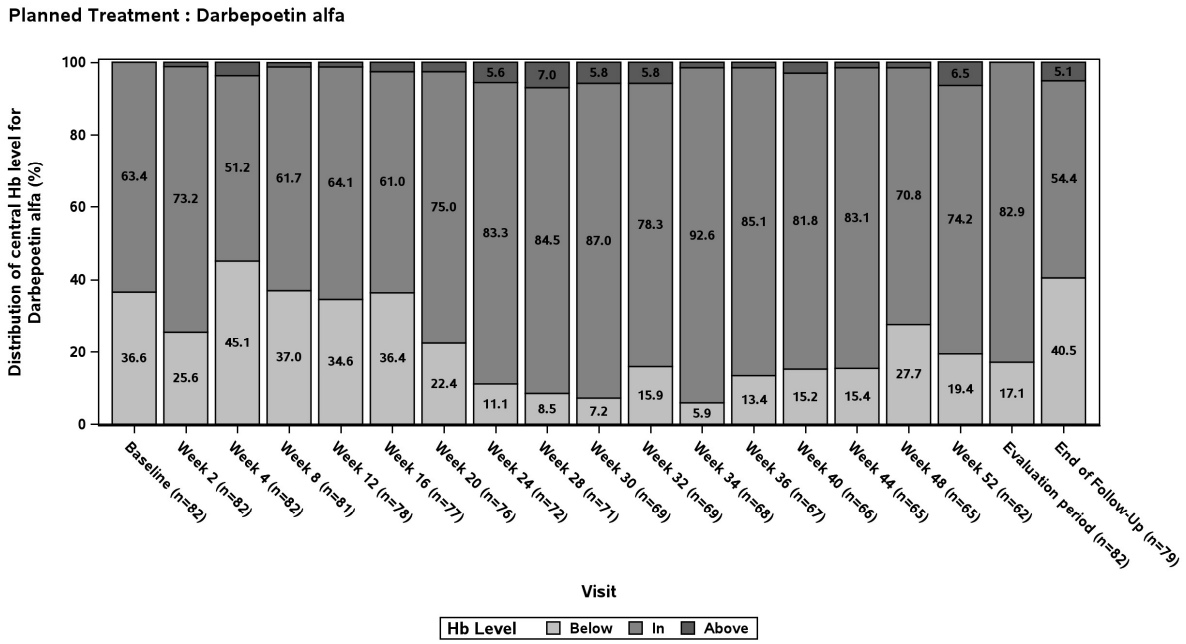
各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合を図 2.7.6.32-10 に示す。

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 週までに比較的安定し、第 40 週以降も第 52 週までの各来院時に 81.7%（第 48 週）～87.7%（第 52 週）であった。

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 週までに比較的安定し、第 40 週以降も第 52 週までの各来院時に 70.8%（第 48 週）～83.1%（第 44 週）であった。



The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL



The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL

Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.2.2/6

図 2.7.6.32-10 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）

2.7.6.32.4.2.4 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 2.7.6.32.a.1-5 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 25.6%、ダルベポエチン群 22.0%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、モリデュスタット群では第 4 週で 7.4%であり、ダルベポエチン群では第 34 週で 8.8%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 2.7.6.32.a.1-6 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 22.0%に増加し、第 40 週に 23.2%、第 44 週及び第 48 週に 24.4%、第 52 週に 25.6%であった。ダルベポエチン群では、第 36 週までに 19.5%に増加し、第 40 週から第 48 週まで 20.7%、第 52 週に 22.0%であった。

2.7.6.32.4.2.5 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、－0.095g/dL/週（第 28 週から第 30 週）～0.078g/dL/週（第 8 週から第 12 週及び第 30 週から第 32 週）であった。また、ダルベポエチン群では、－0.195g/dL/週（第 30 週から第 32 週）～0.124g/dL/週（第 32 週から第 34 週）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.2.3/1）。

2.7.6.32.4.2.6 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 73.65（25.30）%、ダルベポエチン群では 71.69（26.87）%であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.2.3/2）。

2.7.6.32.4.2.7 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 71.17（22.76）%、ダルベポエチン群では 70.46（25.15）%であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.2.3/3）。

2.7.6.32.4.2.8 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 2.4%（2／82 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 2 例はいずれも ESA 投与を受けた被験者であり、その処方理由はいずれの被験者も既往症治療であった。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 3.7%（3／82 例）、ダルベポエチン群 57.3%（47／82 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 61.0%（50／82

例）、ダルベポエチン群 34.1%（28／82 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 61.0%（50 例）、ダルベポエチン群 34.1%（28 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及びダルベポエチン群で各 1.2%（1 例）であり、その処方理由は、モリデュスタット群の 1 例が有害事象、ダルベポエチン群の 1 例がその他（肝切除）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（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.2.3/4）。

2.7.6.32.4.2.9 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 2.7.6.32.a.1-7 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 58.5%、ダルベポエチン群 28.0%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（15.8%）、ダルベポエチン群では第 28 週（7.0%）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 つの来院時に 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 1.2%であり、第 16 週に 1 例認められ、ダルベポエチン群では 2.4%であり、第 8 週及び第 20 週に各 1 例認められた。

2.7.6.32.4.3 薬物動態及び薬力学的作用の結果（52 週）

2.7.6.32.4.3.1 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、66 例）で 7.555（3.24）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 4.593（5.46）μg/L であった（5.3.5.1.10 PH-41298/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 24 週及び第 52 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（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.4.1/2）。

2.7.6.32.4.3.2 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、モリデュスタット群 10.668（1.96）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（4 例）では 2.383（1.23）、第 24 週（66 例）では 0.794（1.90）、第 52 週（53 例）では 0.811（1.86）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/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（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.4.2/3）。

2.7.6.32.4.4 安全性の結果（52 週）

2.7.6.32.4.4.1 治験薬の曝露状況

投与期間

第 52 週までの治験薬の投与期間の平均値（SD）及び中央値は、モリデュスタット群でそれぞれ 307.8（93.0）日及び 362.5 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 317.7（90.5）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 313.5（92.6）日及び 364.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 321.9（87.9）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 59／82 例（72.0%）、ダルベポエチン群 66／82 例（80.5%）〕（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.1.5/1）。

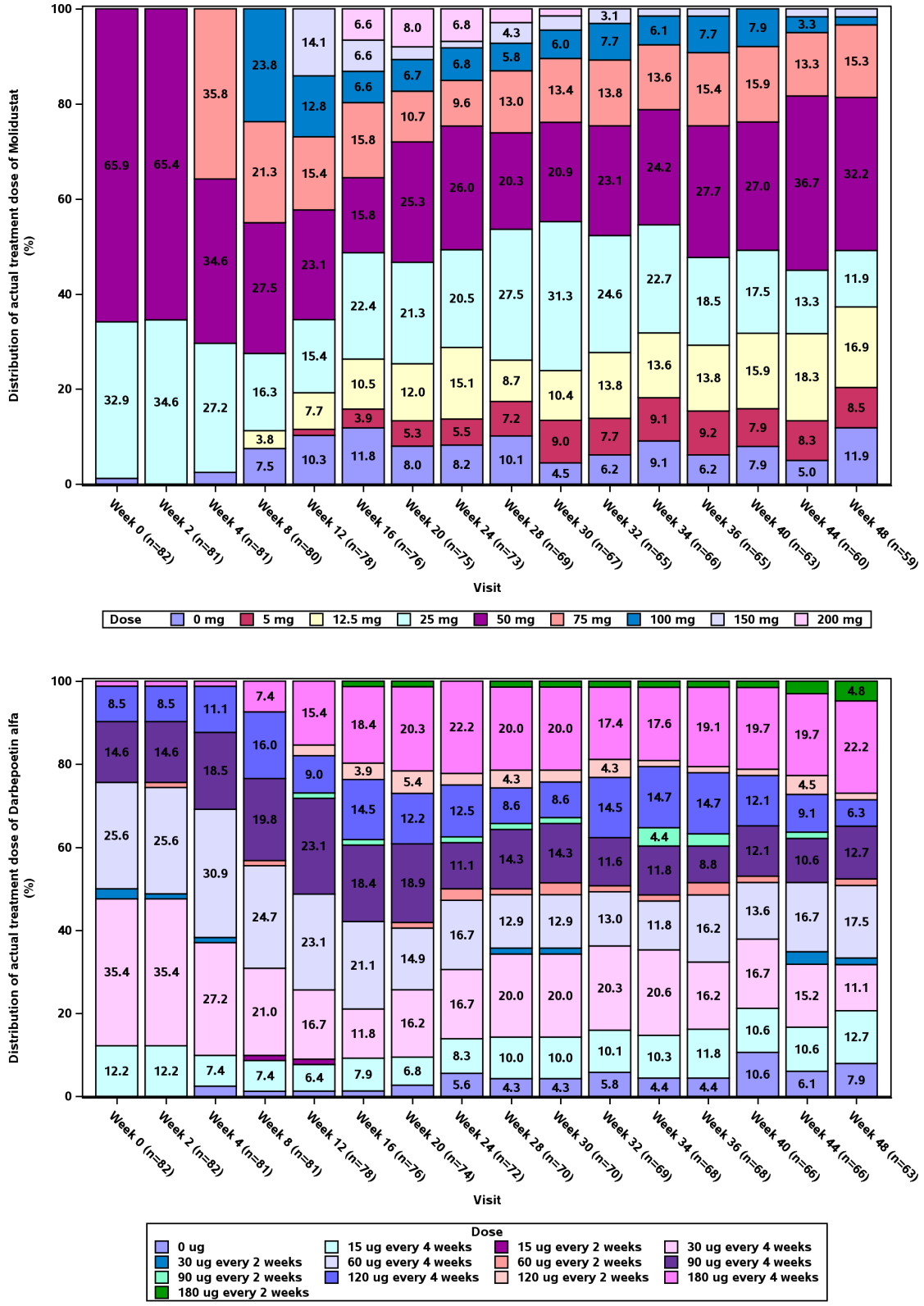
総投与量

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 14848.0（8874.8）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 51.21（32.35）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 1006.5（698.7）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 22.01（13.13）μg/週であった（5.3.5.1.10 PH-41298/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 2.7.6.32-11 に示す。



Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/ Figure 14.1.5/1

図 2.7.6.32-11 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）

2.7.6.32.4.4.2 有害事象の要約

第 52 週までの TEAE の要約を表 2.7.6.32-21 に示す。

TEAE は、モリデュスタット群 76／82 例（92.7%）及びダルベポエチン群 79／82 例（96.3%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は、それぞれ 7.3%及び 1.2%に発現した。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 22.0%及び 17.1%に発現した。死亡に至った TEAE は、モリデュスタット群 2 例（2.4%）に認められ、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 32.9%及び 26.8%に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、それぞれ 9.8%及び 7.3%に発現した。

表 2.7.6.32-21 TEAE の要約（52 週、SAF）

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	76 (92.7%)	79 (96.3%)	155 (94.5%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	40 (48.8%)	54 (65.9%)	94 (57.3%)
MODERATE	18 (22.0%)	11 (13.4%)	29 (17.7%)
SEVERE	18 (22.0%)	14 (17.1%)	32 (19.5%)
Any study drug-related AE	6 (7.3%)	1 (1.2%)	7 (4.3%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	5 (6.1%)	0	5 (3.0%)
MODERATE	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
SEVERE	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	8 (9.8%)	6 (7.3%)	14 (8.5%)
Any AE leading to dose interruption	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Any SAE	27 (32.9%)	22 (26.8%)	49 (29.9%)
Any study drug-related SAE	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	4 (4.9%)	3 (3.7%)	7 (4.3%)
AE with outcome death	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)

Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/2

2.7.6.32.4.4.3 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 2.7.6.32-22 に、すべての TEAE を付表 2.7.6.32.a.1-8 に、治験薬と関連のある TEAE を付表 2.7.6.32.a.1-9 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 28 例（34.1%）であり、次いで慢性腎臓病が 15 例（18.3%）、便秘、下痢及び末梢性浮腫が各 7 例（8.5%）、インフルエンザ、低血糖及び背部痛が各 6 例（7.3%）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 33 例（40.2%）であり、次いで下痢が 10 例（12.2%）、慢性腎臓病が 8 例（9.8%）、便秘及び高カリウム血症が各 7 例（8.5%）に認められた。低血糖の発現割合はモリデュスタット群 6 例（7.3%）でダルベポエチン群 0 例（0.0%）と比べて高かった。しかしながら、モリデュスタット群に認められた低血糖は、すべて軽度（5 例、6.1%）又は中等度（1 例、1.2%）であり、すべて治験薬との関連なしと判断された。また、血糖及び HbA1c のベースラインからの

変動に群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（2.7.6.32.4.4.7）。いずれの被験者も合併症として糖尿病があった。

モリデュスタット群でみられた治験薬と関連のある TEAE は、鉄欠乏性貧血、糖尿病網膜症、血圧上昇、鉄欠乏、浮動性めまい、頭痛及びそう痒症が各 1 例（1.2%）であった。ダルベポエチン群でみられた治験薬と関連のある TEAE は、急性腎障害が 1 例（1.2%）であった。

モリデュスタット群で最もよくみられた高度の TEAE は慢性腎臓病 8 例（9.8%）であり、次いで急性心不全が 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高度の TEAE は慢性腎臓病 4 例（4.9%）であり、次いで動静脈瘻手術が 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（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/24）。

表 2.7.6.32-22 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 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Eye disorders	眼障害			
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	4 (4.9%)	5 (6.1%)	9 (5.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	7 (8.5%)	7 (8.5%)	14 (8.5%)
Diarrhoea	下痢	7 (8.5%)	10 (12.2%)	17 (10.4%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	5 (6.1%)	5 (3.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (8.5%)	2 (2.4%)	9 (5.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Influenza	インフルエンザ	6 (7.3%)	1 (1.2%)	7 (4.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	28 (34.1%)	33 (40.2%)	61 (37.2%)
Pneumonia	肺炎	4 (4.9%)	5 (6.1%)	9 (5.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (2.4%)	7 (8.5%)	9 (5.5%)
Hypoglycaemia	低血糖	6 (7.3%)	0	6 (3.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Back pain	背部痛	6 (7.3%)	3 (3.7%)	9 (5.5%)
Psychiatric disorders	精神障害			
Insomnia	不眠症	5 (6.1%)	4 (4.9%)	9 (5.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	15 (18.3%)	8 (9.8%)	23 (14.0%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypertension	高血圧	2 (2.4%)	5 (6.1%)	7 (4.3%)

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: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/8

2.7.6.32.4.4.4 死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.32-23 に示す。

治験薬投与後の有害事象により死亡した被験者は、モリデュスタット群 3 例（3.7%）であり、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/3）。このうち、第 36 週以降に認められた治験薬投与後の死亡に至った有害事象は、モリデュスタット群で心突然死及び心筋梗塞が各 1 例であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.32-23 死亡例の一覧（52 週、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] 7[redacted]M/A	19MAR20[redacted] / 12AUG20[redacted]	150mg	07SEP20[redacted]	173 / 27	Sudden cardiac death	心突然死	NO	SEVERE	NO	Defibrillation
[redacted] 7[redacted]M/A	03APR20[redacted] / 21JUN20[redacted]	75mg	21JUN20[redacted]	80 / 1	Infectious pleural effusion	感染性胸水	YES	SEVERE	NO	NPPV,Elastic stocking
[redacted] 6[redacted]F/A	07FEB20[redacted] / 21NOV20[redacted]	100mg	21NOV20[redacted]	288 / 1	Myocardial infarction	心筋梗塞	YES	SEVERE	NO	

Race: A = Asian B = Black W = White AI = American Indian or Alaska Native NH = Native Hawaiian or Other Pacific Islander NR = Not Reported MUL = 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: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.2/1

2.7.6.32.4.4.5 重篤な有害事象

第 52 週までの重篤な TEAE を付表 2.7.6.32.a.1-10 に示した。

重篤な TEAE は、モリデュスタット群 27 例（32.9%）及びダルベポエチン群 22 例（26.8%）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%）、急性心不全及び肺炎が各 3 例（3.7%）、末期腎疾患及び動静脈瘻手術が各 2 例（2.4%）であり、ダルベポエチン群では慢性腎臓病が 8 例（9.8%）、動静脈瘻手術が 4 例（4.9%）、大腸ポリープ及び肺炎が各 3 例（3.7%）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では、慢性腎臓病が 2 例、喘息及び直腸癌が各 1 例に、ダルベポエチン群では、洞結節機能不全、慢性腎臓病及び大動脈瘤が各 1 例に認められた（5.3.5.1.10 PH-41298/ 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及びダルベポエチン群のいずれでも認められなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/ Table 14.3.1.1/32）。

2.7.6.32.4.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.32.4.4.6.1 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 8 例（9.8%）及びダルベポエチン群 6 例（7.3%）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慢性腎臓病 3 例（3.7%）であり、ダルベポエチン群では認められなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/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 2 例（2.4%）及びダルベポエチン群 1 例（1.2%）に発現した。該当する事象は、モリデュスタット群では糖尿病網膜症、血圧上昇及び頭痛が各 1 例（血圧上昇及び頭痛は同一被験者に発現）であり、ダルベポエチン群では急性腎障害が 1 例であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/22、Table 14.3.2/4）。

2.7.6.32.4.4.6.2 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 3 例（3.7%）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なかった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/19）。

2.7.6.32.4.4.6.3 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 4 例（4.9%）及びダルベポエチン群 1 例（1.2%）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%）、「不安定狭心症」（不安定狭心症）1 例（1.2%）、「その他」（心突然死及び感染性胸水が各 1 例）2 例（2.4%）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」（脳梗塞）1 例（1.2%）が認められた（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/9）。このうち、第 36 週以降に発現した事象は、モリデュスタット群の心筋梗塞、不安定狭心症及び心突然死が各 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、ダルベポエチン群の 1 例（1.2%）に認められた脳梗塞であり、モリデュスタット群では認められなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/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 4 例（4.9%）及びダルベポエチン群 1 例（1.2%）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、原因不明の死亡が 2 例（2.4%）、非心血管系の死亡及び心筋梗塞が各 1 例（1.2%）であり、ダルベポエチン群では、虚血性脳卒中が 1 例（1.2%）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/35）。このうち、第 36 週以降に発現した事象は、モリデュスタット群の原因不明の死亡 2 例であった。

2.7.6.32.4.4.6.4 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（1.2%）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 2 例（2.4%）及び心筋梗塞 1 例（1.2%）、ダルベポエチン群で虚血性脳卒中 1 例（1.2%）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/36）。このうち、第 36 週以降に発現した事象は、モリデュスタット群の原因不明の死亡 2 例であった。

2.7.6.32.4.4.6.5 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 29 例（35.4%）及びダルベポエチン群 22 例（26.8%）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 15 例（18.3%）であり、次いで末期腎疾患が 3 例（3.7%）、高カリウム血症、高リン酸塩血症、代謝性アシドーシス及び腎機能障害が各 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 8 例（9.8%）であり、次いで高カリウム血症が 7 例（8.5%）、高リン酸塩血症、代謝性アシドーシス、急性腎障害及び腎機能障害が各 3 例（3.7%）に認められ、その他の事象は各 1 例に認められた（5.3.5.1.10 PH-41298/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、ダルベポエチン群の 1 例（1.2%）に認められた急性腎障害であり、モリデュスタット群では認められなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/66）。

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 3 例（3.7%）及びダルベポエチン群 2 例（2.4%）に認められた（5.3.5.1.10 PH-41298/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 18 例（22.0%）及びダルベポエチン群 10 例（12.2%）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、モリデュスタット群では、慢性腎臓病 13 例（15.9%）及び末期腎疾患 2 例（2.4%）であり、ダルベポエチン群では慢性腎臓病 8 例（9.8%）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.2/67）。

2.7.6.32.4.4.7 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（5.3.5.1.10 PH-41298/Section 10.5.2）。

低血糖の TEAE の発現割合はモリデュスタット群 6 例（7.3%）でダルベポエチン群 0 例（0.0%）と比べて高かった（表 2.7.6.32-22）。しかしながら、血糖について、ベースラインからの変動に群間で臨床的に意味のある違いは認められず、治験薬投与後のいずれかの来院時に異常低値が認められた被験者の割合もモリデュスタット群 6 例（7.3%）とダルベポエチン群 4 例（4.9%）で臨床的に意味のある違いは認められなかった。また、HbA1c について、ベースラインからの変動に群間で臨床的に意味のある違いは認められず、治験薬投与後に HbA1c の異常低

値が認められた被験者はいずれの投与群でもいなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.4/160、Table 14.3.4/161、Table 14.3.4/54、Table 14.3.4/55）。

2.7.6.32.4.4.8 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 2.7.6.32.a.1-2、付図 2.7.6.32.a.1-3、付図 2.7.6.32.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（5.3.5.1.10 PH-41298/Section 10.6.2）。

眼科検査

眼底検査において、眼科医により臨床的に意味がある異常と判断された被験者の割合は、ベースラインでは群間で差が認められたが、投与期間中はいずれの投与群でもベースラインからの大きな変化は認められなかった。前眼部検査及び眼圧測定の結果には、群間で明らかな違いは認められなかった（5.3.5.1.10 PH-41298/Section 10.6.3）。

2.7.6.32.4.5 探索的評価項目の結果（52 週）

2.7.6.32.4.5.1 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 65.9%（54 例）及びダルベポエチン群 63.4%（52 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 34.9%（15 例）及び 38.8%（19 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 14.6%（12 例）及び 11.0%（9 例）であった（5.3.5.1.10 PH-41298/ Table 14.5.1/1）。

2.7.6.32.4.5.2 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 999.73（1019.34）mg/g、ダルベポエチン群 1249.85（1387.20）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 586.04（906.38）mg/g 及び 328.18（1030.68）mg/g であり、第 52 週ではそれぞれ 461.11（750.90）mg/g 及び 196.57（870.44）mg/g であった（5.3.5.1.10 PH-41298/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 3.179（1.437）mg/dL、ダルベポエチン群 3.315（1.505）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 0.593（1.127）mg/dL 及び 0.545（0.841）mg/dL であり、第 52 週ではそれぞれ 0.488（0.530）mg/dL 及び 0.829（1.297）mg/dL であった（5.3.5.1.10 PH-41298/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 3048.7（930.3）μg/L、ダルベポエチン群 3167.0（837.3）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 197.8（483.3）μg/L 及び 177.6（447.9）μg/L であり、第 52 週ではそれぞれ 339.5（419.8）μg/L 及び 372.4（509.0）μg/L であった（5.3.5.1.10 PH-41298/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 18.671（10.736）mL/min/1.73m^2、ダルベポエチン群 17.476（9.049）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－1.692（2.936）mL/min/1.73m^2 及び－1.368（3.689）mL/min/1.73m^2 であり、第 52 週ではそれぞれ－2.509（3.670）mL/min/1.73m^2 及び－2.587（4.662）mL/min/1.73m^2 であった（5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.5.2/4）。

2.7.6.32.5 結論（52 週）

有効性評価の結果から、36 週解析結果と同様に、腎性貧血を合併した ESA 治療を受けている保存期 CKD 患者におけるモリデュスタットの Hb 値の切替え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。しかしながら、第 52 週までの治験期間中に eGFR に対するモリデュスタットの明らかな影響は認められなかった。したがって、本試験のデザインが非盲検試験であることにより、安全性の結果に群間で違いが生じた可能性が考えられる。治験薬の投与中止に至った 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。治験薬投与後の MACE 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（1.2%）に認められた。このうち、第 36 週以降に発現した事象は、モリデュスタット群の原因不明の死亡 2 例（2.4%）であった。これらの結果から、日本人被験者を対象に 52 週間、用量調節投与したときのモリデュスタットの安全性及び忍容性はダルベポエチン アルファと概ね同様であった。本試験の被験者数、並びに死亡及び MACE の発現件数は、詳細に評価するのに十分ではなかったことから、モリデュスタットの臨床開発計画全体を通して更に評価する必要がある。