2.7.6.32.a 付録

2.7.6.32.a.1 付表及び付図..... 2

付表 2.7.6.32.a.1- 1 人口統計学的特性（FAS）..... 2

付表 2.7.6.32.a.1- 2 ベースラインの特性（FAS）..... 4

付表 2.7.6.32.a.1- 3 TEAE の発現例数及び発現割合（36 週、SAF）..... 9

付表 2.7.6.32.a.1- 4 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）..... 18

付図 2.7.6.32.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）..... 19

付表 2.7.6.32.a.1- 5 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）..... 20

付表 2.7.6.32.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累積割合（52 週、FAS）..... 21

付表 2.7.6.32.a.1- 7 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）..... 22

付表 2.7.6.32.a.1- 8 TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）..... 24

付表 2.7.6.32.a.1- 9 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）..... 36

付表 2.7.6.32.a.1- 10 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）..... 37

付図 2.7.6.32.a.1- 2 収縮期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）..... 40

付図 2.7.6.32.a.1- 3 拡張期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）..... 41

付図 2.7.6.32.a.1- 4 心拍数（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）..... 42

2.7.6.32.a.1 付表及び付図

付表 2.7.6.32.a.1- 1 人口統計学的特性 (FAS)

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Sex			
Male	45 (54.9%)	54 (65.9%)	99 (60.4%)
Female	37 (45.1%)	28 (34.1%)	65 (39.6%)
Race			
ASIAN	82 (100.0%)	82 (100.0%)	164 (100.0%)
Ethnicity			
NOT HISPANIC OR LATINO	82 (100.0%)	82 (100.0%)	164 (100.0%)
Age(years)			
n	82	82	164
Mean	69.0	72.4	70.7
SD	10.3	10.3	10.4
Min	34	36	34
Median	69.5	74.5	72.5
Max	91	92	92
Age(years) group 01			
< 65	22 (26.8%)	15 (18.3%)	37 (22.6%)
>= 65	60 (73.2%)	67 (81.7%)	127 (77.4%)
Age(years) group 02			
< 75	55 (67.1%)	41 (50.0%)	96 (58.5%)
>= 75	27 (32.9%)	41 (50.0%)	68 (41.5%)
Baseline Weight (kg)			
n	82	82	164
Mean	60.67	60.18	60.43
SD	11.31	11.06	11.16
Min	40.8	40.1	40.1
Median	59.65	59.45	59.65
Max	99.6	94.6	99.6
Baseline Weight (kg) group			
< 55	26 (31.7%)	26 (31.7%)	52 (31.7%)
>= 55	56 (68.3%)	56 (68.3%)	112 (68.3%)
Baseline Height (cm)			
n	82	82	164
Mean	159.49	159.45	159.47
SD	9.46	8.88	9.15
Min	135.8	141.7	135.8
Median	160.70	160.30	160.50
Max	180.8	177.2	180.8
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
n	82	81	163
Mean	23.81	23.78	23.80
SD	3.68	4.30	3.99
Min	16.8	16.4	16.4
Median	23.35	23.40	23.40
Max	36.3	34.5	36.3
Baseline Body Mass Index group (kg/m2)			
missing	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
< 25	52 (63.4%)	55 (67.1%)	107 (65.2%)
>= 25	30 (36.6%)	26 (31.7%)	56 (34.1%)

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Smoking History			
NEVER	32 (39.0%)	40 (48.8%)	72 (43.9%)
FORMER	40 (48.8%)	33 (40.2%)	73 (44.5%)
CURRENT	10 (12.2%)	9 (11.0%)	19 (11.6%)
Alcohol consumption			
ABSTINENT	48 (58.5%)	43 (52.4%)	91 (55.5%)
LIGHT	28 (34.1%)	37 (45.1%)	65 (39.6%)
MODERATE	6 (7.3%)	2 (2.4%)	8 (4.9%)

Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.2/1

付表 2.7.6.32.a.1- 2 ベースラインの特性 (FAS)

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Baseline central Hb level (g/dL)			
n	82	82	164
Mean	11.31	11.27	11.29
SD	0.68	0.64	0.66
Min	10.0	9.8	9.8
Median	11.25	11.27	11.27
Max	12.9	12.7	12.9
Baseline central Hb level (g/dL) group			
< 11.0	25 (30.5%)	30 (36.6%)	55 (33.5%)
>= 11.0	57 (69.5%)	52 (63.4%)	109 (66.5%)
Baseline local Hb level (g/dL)			
n	82	82	164
Mean	11.26	11.25	11.25
SD	0.68	0.65	0.66
Min	9.8	9.8	9.8
Median	11.17	11.20	11.19
Max	12.9	12.8	12.9
Baseline local Hb level (g/dL) group			
< 11.0	29 (35.4%)	26 (31.7%)	55 (33.5%)
>= 11.0	53 (64.6%)	56 (68.3%)	109 (66.5%)
Central mean screening Hb level (g/dL)			
n	82	82	164
Mean	11.31	11.27	11.29
SD	0.71	0.65	0.68
Min	10.0	10.0	10.0
Median	11.30	11.26	11.28
Max	12.9	12.8	12.9
Previous ESA dose group			
LOW	26 (31.7%)	24 (29.3%)	50 (30.5%)
HIGH	56 (68.3%)	58 (70.7%)	114 (69.5%)
Previous ESA dose group recorded in IxRS			
LOW	27 (32.9%)	27 (32.9%)	54 (32.9%)
HIGH	55 (67.1%)	55 (67.1%)	110 (67.1%)
Prior Thromboembolic Event			
NO	72 (87.8%)	72 (87.8%)	144 (87.8%)
YES	10 (12.2%)	10 (12.2%)	20 (12.2%)
Prior Thromboembolic Event in IxRS			
NO	71 (86.6%)	72 (87.8%)	143 (87.2%)
YES	11 (13.4%)	10 (12.2%)	21 (12.8%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m2)			
n	82	82	164
Mean	18.7	17.5	18.1
SD	10.7	9.0	9.9
Min	5	6	5
Median	15.0	16.0	15.0
Max	56	57	57
Baseline eGFR (mL/min/1.73m2) group			
< 15	39 (47.6%)	33 (40.2%)	72 (43.9%)
>= 15 < 30	29 (35.4%)	40 (48.8%)	69 (42.1%)
>= 30	14 (17.1%)	9 (11.0%)	23 (14.0%)

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Stage of CKD based on eGFR			
G3a	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
G3b	13 (15.9%)	8 (9.8%)	21 (12.8%)
G4	29 (35.4%)	40 (48.8%)	69 (42.1%)
G5	39 (47.6%)	33 (40.2%)	72 (43.9%)
Stage of CKD based on eGFR and UACR			
G3aA1	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
G3aA2	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
G3bA1	8 (9.8%)	1 (1.2%)	9 (5.5%)
G3bA2	3 (3.7%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)
G3bA3	2 (2.4%)	6 (7.3%)	8 (4.9%)
G4A1	7 (8.5%)	9 (11.0%)	16 (9.8%)
G4A2	5 (6.1%)	8 (9.8%)	13 (7.9%)
G4A3	17 (20.7%)	23 (28.0%)	40 (24.4%)
G5A1	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)
G5A2	3 (3.7%)	5 (6.1%)	8 (4.9%)
G5A3	35 (42.7%)	26 (31.7%)	61 (37.2%)
Main cause of CKD			
Focal glomerulosclerosis	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Focal glomeruloseclerosis	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Gouty nephropathy	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hypercalcaemic nephropathy	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Left hydronephrosis	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Postrenal failure	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
chronic glomerulonephritis	17 (20.7%)	24 (29.3%)	41 (25.0%)
diabetic nephropathy	29 (35.4%)	22 (26.8%)	51 (31.1%)
hydronephrosis	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
nephrosclerosis	27 (32.9%)	25 (30.5%)	52 (31.7%)
polycystic kidney disease	4 (4.9%)	1 (1.2%)	5 (3.0%)
rapidly progressive glomerulonephritis	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
unknown	3 (3.7%)	3 (3.7%)	6 (3.7%)
Main cause of CKD group			
diabetic nephropathy	29 (35.4%)	22 (26.8%)	51 (31.1%)
other	50 (61.0%)	57 (69.5%)	107 (65.2%)
unknown	3 (3.7%)	3 (3.7%)	6 (3.7%)
Duration of CKD (years)			
n	82	82	164
Mean	7.268	7.757	7.513
SD	7.216	8.467	7.846
Min	0.39	0.20	0.20
Median	5.218	5.522	5.298
Max	51.69	43.63	51.69
Medical History of Atrial fibrillation			
NO	80 (97.6%)	75 (91.5%)	155 (94.5%)
YES	2 (2.4%)	7 (8.5%)	9 (5.5%)
Baseline Pulse Rate (BEATS/MIN)			
n	82	82	164
Mean	73.6	69.4	71.5
SD	12.5	9.9	11.4
Min	46	49	46
Median	73.0	69.0	70.5
Max	106	93	106
Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg)			
n	82	82	164
Mean	132.3	132.9	132.6
SD	16.1	16.5	16.3
Min	95	98	95
Median	134.0	132.5	134.0
Max	165	184	184

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
n	82	82	164
Mean	71.5	70.4	71.0
SD	13.3	10.6	12.0
Min	46	50	46
Median	71.0	70.0	70.5
Max	104	97	104
Baseline total iron binding capacity (umol/L)			
n	82	82	164
Mean	47.5	47.0	47.2
SD	6.5	5.8	6.2
Min	32	32	32
Median	47.5	46.7	46.9
Max	60	62	62
Baseline unsaturated iron binding capacity (umol/L)			
n	82	82	164
Mean	31.6	31.0	31.3
SD	8.4	6.6	7.6
Min	5	15	5
Median	32.1	30.6	31.8
Max	48	46	48
Baseline Transferrin Saturation (%)			
n	82	82	164
Mean	34.0	34.2	34.1
SD	13.6	9.7	11.8
Min	11	17	11
Median	32.9	32.9	32.9
Max	91	57	91
Baseline Transferrin Saturation (%) group			
< 20	8 (9.8%)	5 (6.1%)	13 (7.9%)
>= 20	74 (90.2%)	77 (93.9%)	151 (92.1%)
Baseline Hepcidin (ng/mL)			
n	82	82	164
Mean	61.3	65.5	63.4
SD	37.1	42.8	40.0
Min	6	6	6
Median	59.5	55.1	56.8
Max	206	308	308
Baseline total iron (ug/dL)			
n	82	82	164
Mean	88.3	88.9	88.6
SD	30.9	24.9	28.0
Min	24	44	24
Median	85.5	86.0	86.0
Max	249	153	249
Baseline ferritin (ng/mL)			
n	82	82	164
Mean	118.2	124.5	121.4
SD	106.2	79.0	93.3
Min	19	36	19
Median	90.2	108.5	100.5
Max	824	568	824
Baseline Ferritin (ng/mL) group			
< 100	46 (56.1%)	36 (43.9%)	82 (50.0%)
>= 100	36 (43.9%)	46 (56.1%)	82 (50.0%)

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Baseline Vitamin B12 (pmol/L)			
n	77	79	156
Mean	287.3	307.2	297.4
SD	139.3	177.7	159.7
Min	134	134	134
Median	254.5	256.8	255.3
Max	753	893	893
Baseline folate (nmol/L)			
n	82	81	163
Mean	80.5	42.7	61.7
SD	397.0	193.0	312.4
Min	10	10	10
Median	19.1	17.2	18.1
Max	3422	1749	3422
Baseline Potassium (mmol/L) in Serum			
n	82	82	164
Mean	4.77	4.62	4.70
SD	0.55	0.48	0.52
Min	3.8	3.6	3.6
Median	4.70	4.60	4.70
Max	6.3	5.7	6.3
Baseline Hemoglobin A1C (%) in Blood - Calculated			
n	82	82	164
Mean	6.01	5.93	5.97
SD	0.69	0.72	0.70
Min	4.6	5.1	4.6
Median	5.90	5.70	5.80
Max	8.8	9.2	9.2
Baseline LDL Cholesterol (mg/dL) in Serum			
n	82	82	164
Mean	104.4	96.2	100.3
SD	34.1	27.9	31.3
Min	41	53	41
Median	102.0	91.5	98.0
Max	197	201	201
Baseline HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum			
n	82	82	164
Mean	54.4	53.1	53.8
SD	15.4	13.9	14.6
Min	28	27	27
Median	55.5	52.0	53.0
Max	92	98	98
Baseline Triglycerides (mg/dL) in Serum			
n	82	82	164
Mean	135.9	126.6	131.2
SD	64.2	73.2	68.8
Min	32	24	24
Median	124.5	109.0	116.0
Max	366	498	498
Baseline C Reactive Protein (mg/dL) in Serum			
n	82	82	164
Mean	0.211	0.194	0.203
SD	0.441	0.479	0.459
Min	0.02	0.02	0.02
Median	0.080	0.080	0.080
Max	2.88	3.87	3.87

	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Baseline Erythropoietin (IU/L) in Serum			
n	82	0	82
Mean	13.449	.	13.449
SD	10.272	.	10.272
Min	2.16		2.16
Median	10.490	.	10.490
Max	56.45		56.45

Central mean screening Hb level: Mean of all Hb in screening period
eGFR was calculated using Serum Creatinine
Source: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.1.2/8

付表 2.7.6.32.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=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		72 (87.8%)	73 (89.0%)	145 (88.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.2%)	5 (6.1%)	6 (3.7%)
Anaemia	貧血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (1.2%)	3 (3.7%)	4 (2.4%)
Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	7 (8.5%)	7 (8.5%)	14 (8.5%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Bradycardia	徐脈	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	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Palpitations	動悸	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
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%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tinnitus	耳鳴	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)

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%)
Eye disorders	眼障害	9 (11.0%)	9 (11.0%)	18 (11.0%)
Asthenopia	眼精疲労	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Cataract	白内障	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	3 (3.7%)	2 (2.4%)	5 (3.0%)
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Dry eye	ドライアイ	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)
Ocular hypertension	高眼圧症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Retinal tear	網膜裂孔	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Uveitis	ぶどう膜炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)

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	26 (31.7%)	26 (31.7%)	52 (31.7%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Abdominal pain	腹痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Cheilitis	口唇炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Constipation	便秘	6 (7.3%)	4 (4.9%)	10 (6.1%)
Dental caries	齲歯	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)
Diarrhoea	下痢	7 (8.5%)	8 (9.8%)	15 (9.1%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Dysbiosis	細菌叢異常	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Faeces soft	軟便	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	5 (6.1%)	5 (3.0%)
Nausea	悪心	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Rectal prolapse	直腸脱	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Vomiting	嘔吐	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
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%)	4 (4.9%)	17 (10.4%)
Fatigue	疲労	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Malaise	倦怠感	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Oedema	浮腫	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (8.5%)	1 (1.2%)	8 (4.9%)
Pyrexia	発熱	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=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (3.7%)	2 (2.4%)	5 (3.0%)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	40 (48.8%)	39 (47.6%)	79 (48.2%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Bacterial infection	細菌感染	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Conjunctivitis	結膜炎	4 (4.9%)	2 (2.4%)	6 (3.7%)
Cystitis	膀胱炎	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Influenza	インフルエンザ	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	24 (29.3%)	25 (30.5%)	49 (29.9%)
Otitis externa	外耳炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Periodontitis	歯周炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Pneumonia	肺炎	3 (3.7%)	5 (6.1%)	8 (4.9%)
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tinea capitis	頭部白癬	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Tinea infection	白癬感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)

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%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	9 (11.0%)	10 (12.2%)	19 (11.6%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Central cord syndrome	脊髄中心症候群	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Contusion	挫傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Face injury	顔面損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Fall	転倒	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Foot fracture	足骨折	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Heat illness	熱中症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Joint injury	関節損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Limb injury	四肢損傷	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Meniscus injury	半月板損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Pubis fracture	恥骨骨折	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Rib fracture	肋骨骨折	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Wound	創傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Wound complication	創合併症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Wrist fracture	手首関節骨折	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=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Investigations	臨床検査	15 (18.3%)	8 (9.8%)	23 (14.0%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood iron increased	血中鉄増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood pressure increased	血圧上昇	3 (3.7%)	2 (2.4%)	5 (3.0%)
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Platelet count increased	血小板数増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	16 (19.5%)	20 (24.4%)	36 (22.0%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)
Dehydration	脱水	0	3 (3.7%)	3 (1.8%)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (2.4%)	7 (8.5%)	9 (5.5%)
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hypoglycaemia	低血糖	4 (4.9%)	0	4 (2.4%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Iron deficiency	鉄欠乏	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (1.2%)	3 (3.7%)	4 (2.4%)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	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=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14 (17.1%)	14 (17.1%)	28 (17.1%)
Arthralgia	関節痛	3 (3.7%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)
Back pain	背部痛	4 (4.9%)	2 (2.4%)	6 (3.7%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Neck pain	頚部痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	3 (3.7%)	3 (1.8%)
Osteonecrosis	骨壊死	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1.2%)	3 (3.7%)	4 (2.4%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Trigger finger	弾発指	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）	3 (3.7%)	4 (4.9%)	7 (4.3%)
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Lung neoplasm	肺新生物	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Rectal cancer	直腸癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Salivary gland neoplasm	唾液腺新生物	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (9.8%)	4 (4.9%)	12 (7.3%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
Headache	頭痛	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Migraine	片頭痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Sciatica	坐骨神経痛	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=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Psychiatric disorders	精神障害	6 (7.3%)	4 (4.9%)	10 (6.1%)
Delirium	譫妄	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Insomnia	不眠症	5 (6.1%)	3 (3.7%)	8 (4.9%)
Neurosis	神経症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	21 (25.6%)	12 (14.6%)	33 (20.1%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	10 (12.2%)	6 (7.3%)	16 (9.8%)
Dysuria	排尿困難	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
End stage renal disease	末期腎疾患	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Glycosuria	糖尿	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Haematuria	血尿	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hydronephrosis	水腎症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Renal hypertension	腎性高血圧	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Renal impairment	腎機能障害	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Vaginal erosion	腟びらん	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.5%)	5 (6.1%)	12 (7.3%)
Aspiration	誤嚥	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Asthma	喘息	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cough	咳嗽	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dysphonia	発声障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Haemoptysis	喀血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Pleural effusion	胸水	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

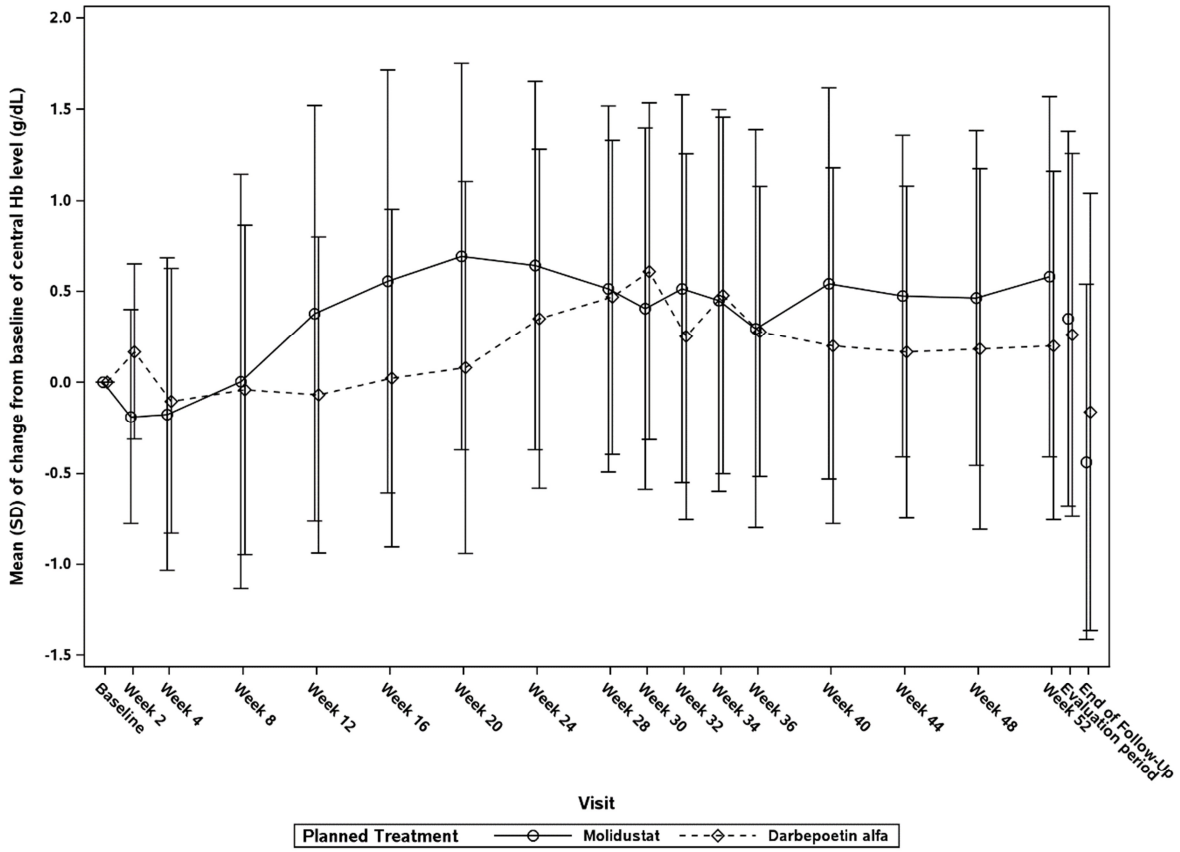
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (14.6%)	13 (15.9%)	25 (15.2%)
Alopecia areata	円形脱毛症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Eczema	湿疹	3 (3.7%)	4 (4.9%)	7 (4.3%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Erythema	紅斑	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hyperkeratosis	過角化	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Pruritus	そう痒症	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
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%)
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	4 (4.9%)	6 (7.3%)	10 (6.1%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypertension	高血圧	1 (1.2%)	5 (6.1%)	6 (3.7%)
Hypotension	低血圧	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: 5.3.5.1.7 PH-40449/Table 14.3.1.1/7

付表 2.7.6.32.a.1- 4 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 -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
	Week 40	64	11.88	0.76	9.0	11.85	13.7	64	0.54	1.07	-2.2	0.52	3.1
	Week 44	62	11.83	0.66	10.3	11.80	13.2	62	0.47	0.88	-1.6	0.35	2.7
	Week 48	60	11.81	0.78	9.9	11.80	14.0	60	0.46	0.92	-1.5	0.43	2.4
	Week 52	57	11.94	0.71	10.3	11.90	13.7	57	0.58	0.99	-1.3	0.37	3.5
	End of Follow-Up	75	10.89	0.88	8.6	10.90	13.2	75	-0.44	0.98	-2.1	-0.53	2.2
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
	Week 40	66	11.55	0.78	9.0	11.60	13.0	66	0.20	0.98	-3.3	0.20	2.5
	Week 44	65	11.52	0.72	9.6	11.50	13.1	65	0.17	0.91	-3.0	0.10	1.9
	Week 48	65	11.54	0.82	9.2	11.50	13.3	65	0.18	0.99	-1.9	0.10	2.8
	Week 52	62	11.56	0.78	9.8	11.45	13.3	62	0.20	0.96	-1.5	0.17	2.9
	End of Follow-Up	79	11.12	0.97	8.0	11.10	13.5	79	-0.16	1.20	-3.0	-0.20	3.0

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: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.2.2/1



Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.2.2/2

付図 2.7.6.32.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 2.7.6.32.a.1- 5 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=82 n / m (%)
At least once during treatment period*	21 / 82(25.6)	18 / 82(22.0)
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)
Week 40	1 / 64(1.6)	1 / 66(1.5)
Week 44	1 / 62(1.6)	1 / 64(1.6)
Week 48	0 / 60(0.0)	0 / 65(0.0)
Week 52	1 / 57(1.8)	1 / 62(1.6)
End of Follow-Up	0 / 75(0.0)	2 / 79(2.5)

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: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.2.2/8

付表 2.7.6.32.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累積割合（52 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%)
Week 40	19 (23.2%)	17 (20.7%)
Week 44	20 (24.4%)	17 (20.7%)
Week 48	20 (24.4%)	17 (20.7%)
Week 52	21 (25.6%)	18 (22.0%)
End of Follow-Up	21 (25.6%)	20 (24.4%)

Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.2.2/9

付表 2.7.6.32.a.1- 7 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=82)
At least once during treatment period*	n	82 (100.0%)	82 (100.0%)
	>=13.0	48 (58.5%)	23 (28.0%)
	<8.0	1 (1.2%)	2 (2.4%)
Baseline	n	82 (100.0%)	82 (100.0%)
	>=13.0	0	0
	<8.0	0	0
Week 2	n	82 (100.0%)	82 (100.0%)
	>=13.0	2 (2.4%)	1 (1.2%)
	<8.0	0	0
Week 4	n	81 (100.0%)	82 (100.0%)
	>=13.0	2 (2.5%)	3 (3.7%)
	<8.0	0	0
Week 8	n	81 (100.0%)	81 (100.0%)
	>=13.0	5 (6.2%)	1 (1.2%)
	<8.0	0	1 (1.2%)
Week 12	n	79 (100.0%)	78 (100.0%)
	>=13.0	6 (7.6%)	1 (1.3%)
	<8.0	0	0
Week 16	n	79 (100.0%)	77 (100.0%)
	>=13.0	9 (11.4%)	2 (2.6%)
	<8.0	1 (1.3%)	0
Week 20	n	76 (100.0%)	76 (100.0%)
	>=13.0	12 (15.8%)	2 (2.6%)
	<8.0	0	1 (1.3%)
Week 24	n	74 (100.0%)	72 (100.0%)
	>=13.0	8 (10.8%)	4 (5.6%)
	<8.0	0	0
Week 28	n	72 (100.0%)	71 (100.0%)
	>=13.0	6 (8.3%)	5 (7.0%)
	<8.0	0	0
Week 30	n	69 (100.0%)	69 (100.0%)
	>=13.0	2 (2.9%)	4 (5.8%)
	<8.0	0	0
Week 32	n	66 (100.0%)	69 (100.0%)
	>=13.0	4 (6.1%)	4 (5.8%)
	<8.0	0	0
Week 34	n	66 (100.0%)	68 (100.0%)
	>=13.0	6 (9.1%)	1 (1.5%)
	<8.0	0	0
Week 36	n	66 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	4 (6.1%)	1 (1.5%)
	<8.0	0	0
Week 40	n	64 (100.0%)	66 (100.0%)
	>=13.0	6 (9.4%)	2 (3.0%)
	<8.0	0	0

Visit	Hb level (g/dL)	Molidustat (N=82)	Darbepoetin alfa (N=82)
Week 44	n	62 (100.0%)	65 (100.0%)
	>=13.0	4 (6.5%)	1 (1.5%)
	<8.0	0	0
Week 48	n	60 (100.0%)	65 (100.0%)
	>=13.0	6 (10.0%)	1 (1.5%)
	<8.0	0	0
Week 52	n	57 (100.0%)	62 (100.0%)
	>=13.0	4 (7.0%)	4 (6.5%)
	<8.0	0	0
End of Follow-Up	n	75 (100.0%)	79 (100.0%)
	>=13.0	1 (1.3%)	4 (5.1%)
	<8.0	0	0

*If subjects had Hb levels in range of >= 13.0 g/dL as well as <8.0 g/dL during treatment period, they are counted in both category of Hb level.
Values measured at unscheduled visit are included
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.2.3/5

付表 2.7.6.32.a.1- 8 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%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		76 (92.7%)	79 (96.3%)	155 (94.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (2.4%)	5 (6.1%)	7 (4.3%)
Anaemia	貧血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	10 (12.2%)	10 (12.2%)	20 (12.2%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Angina unstable	不安定狭心症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Arrhythmia	不整脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Bradycardia	徐脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cardiac failure acute	急性心不全	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Palpitations	動悸	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)

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%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tinnitus	耳鳴	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Eye disorders	眼障害	16 (19.5%)	17 (20.7%)	33 (20.1%)
Asthenopia	眼精疲労	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cataract	白内障	4 (4.9%)	2 (2.4%)	6 (3.7%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	4 (4.9%)	5 (6.1%)	9 (5.5%)
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	3 (3.7%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)
Dry eye	ドライアイ	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Eye allergy	眼のアレルギー	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Eye discharge	眼脂	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Ocular hypertension	高眼圧症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Retinal tear	網膜裂孔	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Uveitis	ぶどう膜炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)

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%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	29 (35.4%)	28 (34.1%)	57 (34.8%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Abdominal pain	腹痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Anal haemorrhage	肛門出血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Barrett's oesophagus	バレット食道	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cheilitis	口唇炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Constipation	便秘	7 (8.5%)	7 (8.5%)	14 (8.5%)
Dental caries	齲歯	1 (1.2%)	2 (2.4%)	3 (1.8%)
Diarrhoea	下痢	7 (8.5%)	10 (12.2%)	17 (10.4%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Dysbiosis	細菌叢異常	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Dyspepsia	消化不良	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Eructation	おくび	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Faeces soft	軟便	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Gastric polyps	胃ポリープ	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	5 (6.1%)	5 (3.0%)
Nausea	悪心	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Solitary rectal ulcer syndrome	孤立性直腸潰瘍症候群	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Vomiting	嘔吐	3 (3.7%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)

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%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (17.1%)	6 (7.3%)	20 (12.2%)
Chest pain	胸痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Fatigue	疲労	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Malaise	倦怠感	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Oedema	浮腫	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (8.5%)	2 (2.4%)	9 (5.5%)
Pyrexia	発熱	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (3.7%)	2 (2.4%)	5 (3.0%)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)

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%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	48 (58.5%)	49 (59.8%)	97 (59.1%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Bacterial infection	細菌感染	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Conjunctivitis	結膜炎	4 (4.9%)	2 (2.4%)	6 (3.7%)
Cystitis	膀胱炎	3 (3.7%)	2 (2.4%)	5 (3.0%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
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%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Otitis externa	外耳炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Otitis media chronic	慢性中耳炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Periodontitis	歯周炎	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Pertussis	百日咳	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Pneumonia	肺炎	4 (4.9%)	5 (6.1%)	9 (5.5%)
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tinea capitis	頭部白癬	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Tinea infection	白癬感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Tinea manuum	手白癬	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tinea pedis	足部白癬	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)

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%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	14 (17.1%)	12 (14.6%)	26 (15.9%)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Central cord syndrome	脊髄中心症候群	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chillblains	凍瘡	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Contusion	挫傷	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (1.8%)
Eye contusion	眼挫傷	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Face injury	顔面損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Fall	転倒	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Foot fracture	足骨折	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Heat illness	熱中症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Joint injury	関節損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	3 (3.7%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)
Limb injury	四肢損傷	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Meniscus injury	半月板損傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Pubis fracture	恥骨骨折	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Radius fracture	橈骨骨折	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Rib fracture	肋骨骨折	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	4 (4.9%)	1 (1.2%)	5 (3.0%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Wound	創傷	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Wound complication	創合併症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Wrist fracture	手首関節骨折	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)

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%)
Investigations	臨床検査	16 (19.5%)	11 (13.4%)	27 (16.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	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%)	1 (1.2%)	4 (2.4%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood iron increased	血中鉄増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Blood pressure increased	血圧上昇	3 (3.7%)	2 (2.4%)	5 (3.0%)
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	3 (3.7%)	2 (2.4%)	5 (3.0%)
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Platelet count increased	血小板数増加	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

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%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	20 (24.4%)	20 (24.4%)	40 (24.4%)
Decreased appetite	食欲減退	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
Dehydration	脱水	0	4 (4.9%)	4 (2.4%)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (2.4%)	7 (8.5%)	9 (5.5%)
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hypoglycaemia	低血糖	6 (7.3%)	0	6 (3.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.2%)	3 (3.7%)	4 (2.4%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Iron deficiency	鉄欠乏	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

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%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	22 (26.8%)	20 (24.4%)	42 (25.6%)
Arthralgia	関節痛	4 (4.9%)	2 (2.4%)	6 (3.7%)
Back pain	背部痛	6 (7.3%)	3 (3.7%)	9 (5.5%)
Crystal arthropathy	結晶性関節障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Flank pain	側腹部痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Limb discomfort	四肢不快感	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (3.7%)	3 (3.7%)	6 (3.7%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Neck pain	頚部痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	4 (4.9%)	4 (2.4%)
Osteonecrosis	骨壊死	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (1.2%)	4 (4.9%)	5 (3.0%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tendonitis	腱炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Trigger finger	弾発指	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）	3 (3.7%)	4 (4.9%)	7 (4.3%)
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Gastrointestinal tract adenoma	胃腸管腺腫	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Lung neoplasm	肺新生物	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Rectal cancer	直腸癌	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Salivary gland neoplasm	唾液腺新生物	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)

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%)
Nervous system disorders	神経系障害	9 (11.0%)	6 (7.3%)	15 (9.1%)
Autonomic nervous system imbalance	自律神経失調	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Dementia with Lewy bodies	レヴィ小体型認知症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
Headache	頭痛	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
Migraine	片頭痛	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Sciatica	坐骨神経痛	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	6 (7.3%)	5 (6.1%)	11 (6.7%)
Delirium	譫妄	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Insomnia	不眠症	5 (6.1%)	4 (4.9%)	9 (5.5%)
Neurosis	神経症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	26 (31.7%)	18 (22.0%)	44 (26.8%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (1.2%)	3 (3.7%)	4 (2.4%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	15 (18.3%)	8 (9.8%)	23 (14.0%)
Dysuria	排尿困難	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
End stage renal disease	末期腎疾患	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Glycosuria	糖尿	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Haematuria	血尿	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hydronephrosis	水腎症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Renal failure	腎不全	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Renal hypertension	腎性高血圧	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Renal impairment	腎機能障害	2 (2.4%)	3 (3.7%)	5 (3.0%)
Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Vaginal erosion	腟びらん	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

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%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (12.2%)	7 (8.5%)	17 (10.4%)
Aspiration	誤嚥	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Asthma	喘息	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Cough	咳嗽	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Dysphonia	発声障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Haemoptysis	喀血	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Pleural effusion	胸水	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	16 (19.5%)	13 (15.9%)	29 (17.7%)
Alopecia areata	円形脱毛症	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Dermatitis	皮膚炎	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Eczema	湿疹	4 (4.9%)	4 (4.9%)	8 (4.9%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Erythema	紅斑	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Hyperkeratosis	過角化	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Pruritus	そう痒症	4 (4.9%)	3 (3.7%)	7 (4.3%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)

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%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (3.7%)	7 (8.5%)	10 (6.1%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	2 (2.4%)	4 (4.9%)	6 (3.7%)
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%)
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	7 (8.5%)	7 (8.5%)	14 (8.5%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Hypertension	高血圧	2 (2.4%)	5 (6.1%)	7 (4.3%)
Hypotension	低血圧	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
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: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/7

付表 2.7.6.32.a.1- 9 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 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		6 (7.3%)	1 (1.2%)	7 (4.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Eye disorders	眼障害	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
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%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (1.2%)	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: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/12

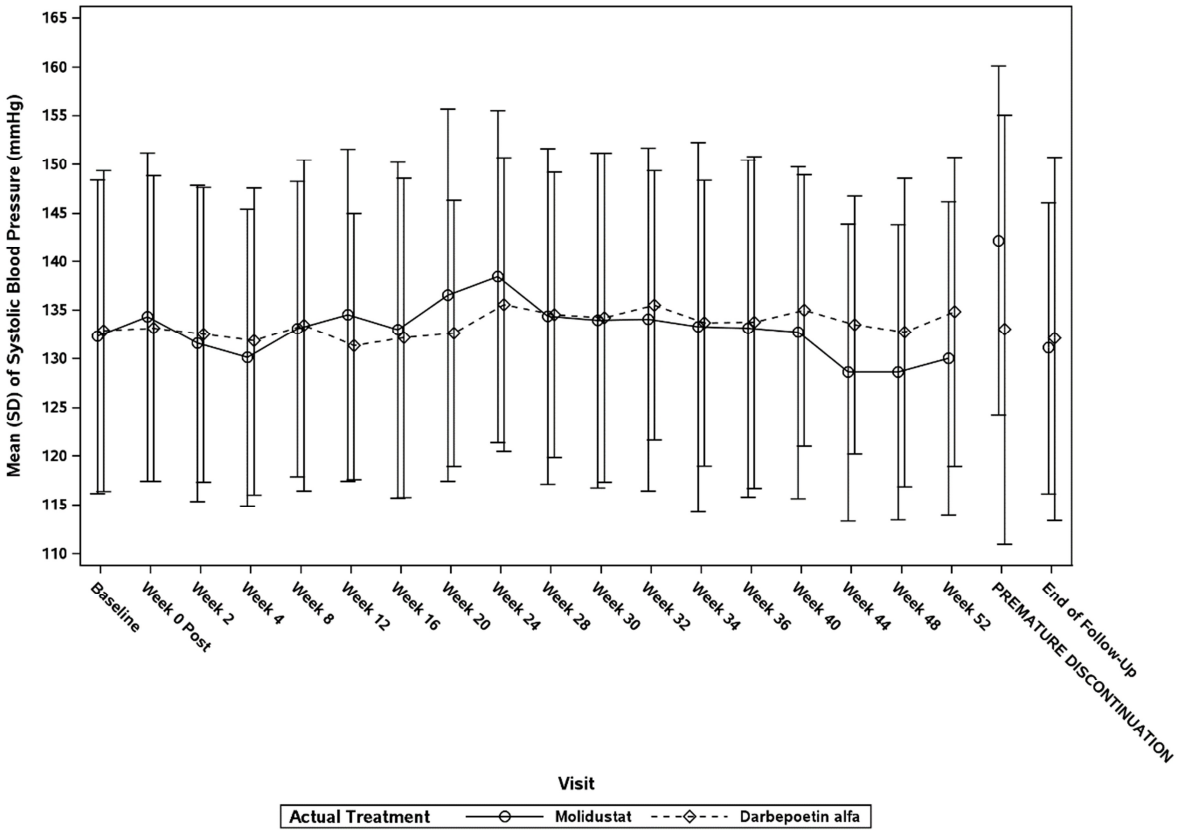
付表 2.7.6.32.a.1- 10 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		27 (32.9%)	22 (26.8%)	49 (29.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	7 (8.5%)	4 (4.9%)	11 (6.7%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Arrhythmia	不整脈	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Cardiac failure acute	急性心不全	3 (3.7%)	0	3 (1.8%)
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%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
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	4 (4.9%)	4 (2.4%)
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	3 (3.7%)	3 (1.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (6.1%)	4 (4.9%)	9 (5.5%)
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%)
Otitis media chronic	慢性中耳炎	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Pneumonia	肺炎	3 (3.7%)	3 (3.7%)	6 (3.7%)
Streptococcal bacteraemia	レンサ球菌性菌血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

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%)
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 cancer	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	18 (22.0%)	10 (12.2%)	28 (17.1%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	13 (15.9%)	8 (9.8%)	21 (12.8%)
End stage renal disease	末期腎疾患	2 (2.4%)	0	2 (1.2%)
Renal failure	腎不全	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
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%)	7 (8.5%)	10 (6.1%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	2 (2.4%)	4 (4.9%)	6 (3.7%)
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%)
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%)

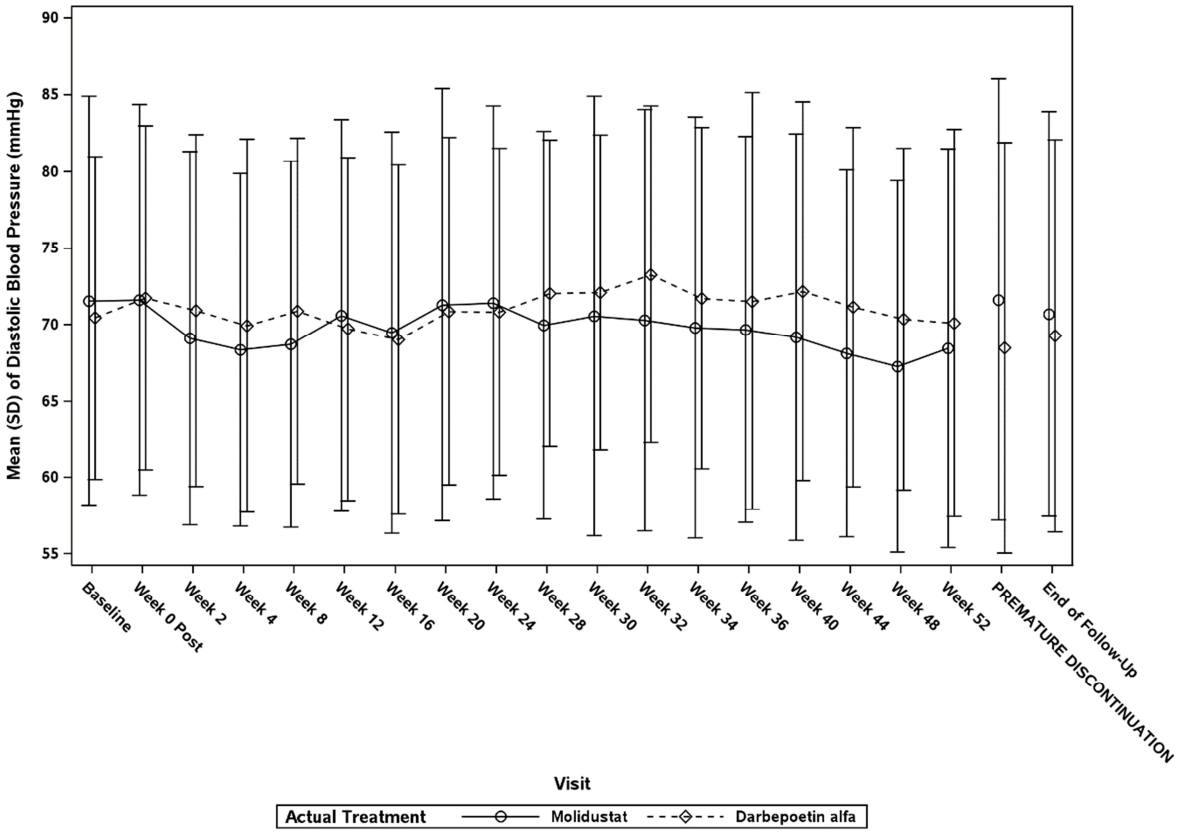
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=82 (100%)	Darbepoetin alfa N=82 (100%)	Total N=164 (100%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

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: 5.3.5.1.10 PH-41298/Table 14.3.1.1/30



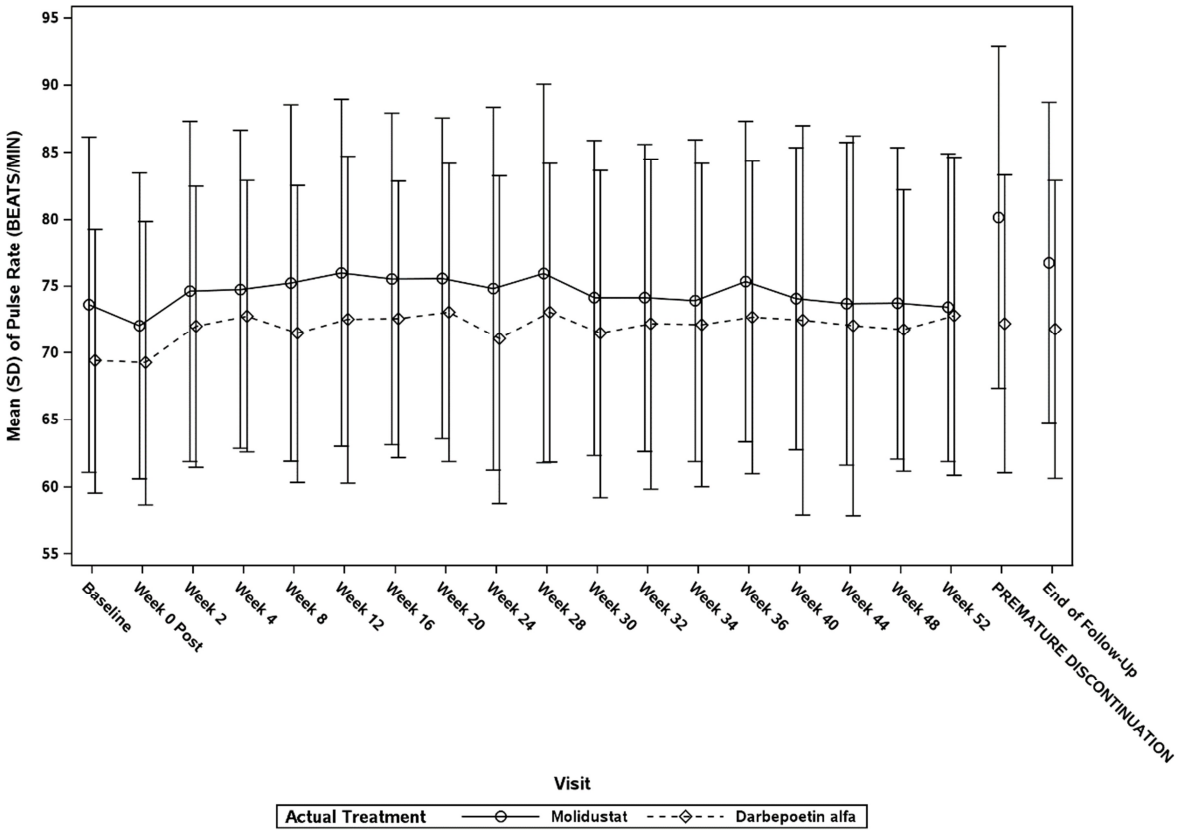
Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.3.5/1

付図 2.7.6.32.a.1- 2 収縮期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）



Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.3.5/2

付図 2.7.6.32.a.1- 3 拡張期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）



Source: 5.3.5.1.10 PH-41298/Figure 14.3.5/3

付図 2.7.6.32.a.1- 4 心拍数（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）

2.7.6.33 【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透析患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 19352（報告書番号 PH-40450、PH-41299）

参照項目：5.3.5.1.8 PH-40450、5.3.5.1.11 PH-41299

2.7.6.33.1 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透析患者を対象とした、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、二重盲検、ダブルダミー、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：53 施設（日本）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：2018 年 6 月 23 日 最後の被験者の完了日： 2019 年 8 月 7 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 12 月 24 日	

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）治療を受けている透析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（10.0g/dL 以上 12.0g/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透析患者（腹膜透析を除く血液ろ過透析、血液ろ過、血液透析又は他の機器による透析を受けている患者）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、二重盲検、ダブルダミー、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 治療を受けている透析患者（Hb 値 9.5g/dL 以上 12.0g/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（10.0g/dL 以上 12.0g/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 2:1 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。本試験はダブルダミー法で実施するため、すべての被験者は 2 週ごとに来院した。ダルベポエチン アルファ（又はそのプラセボ）の投与間隔が週に 1 回の被験者の場合は更に、ダルベポエチン アルファ投与のみのための来院（ダルベポエチン アルファ投与来院）を必要とした。モリデュスタットの用量調節来院は 4 週ごととした。ダルベポエチン アルファの用量調節来院は 2 週ごととした。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、及び第 2 週（来院 2）から 2 週ごとのダルベポエチン アルファの用量

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及びダルベポエチン 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33週開始日〔第32週（来院17）の翌日〕から投与36週最終日〔第36週（来院21）〕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33、34、35及び36週（来院18、19、20及び21）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（又はそのプラセボ）の最終投与から48時間以降〕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 2.7.6.33-1に示す。試験スケジュールは5.3.5.1.8 PH-40450/Table 9-1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、又はその各含有量の製剤と識別不能なモリデュスタットプラセボ錠

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）、又は指定されたモリデュスタットの用量に対応するモリデュスタットプラセボを1日1回経口投与（ダルベポエチン群）

開始用量は、1日1回75mgとした。

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	モリデュスタット群				ダルベポエチン群			
		5mg錠	12.5mg錠	25mg錠	50mg錠	5mgプラセボ錠	12.5mgプラセボ錠	25mgプラセボ錠	50mgプラセボ錠
1	5mg	×1	-	-	-	×1	-	-	-
2	12.5mg	-	×1	-	-	-	×1	-	-
3	25mg	-	-	×1	-	-	-	×1	-
4	50mg	-	-	×2	-	-	-	×2	-
5	75mg	-	-	×3	-	-	-	×3	-
6	100mg	-	-	-	×2	-	-	-	×2
7	150mg	-	-	-	×3	-	-	-	×3
8	200mg	-	-	-	×4	-	-	-	×4

用量調節来院における用量調節基準を表 2.7.6.33-2に、治験薬投与期間中のHb値の過剰上昇に関する特別な注意事項を表 2.7.6.33-3に示す。なお、用量調節基準に準じた中断以外の理由（有害事象など）により治験薬の投与を中断し、その後、治験薬の投与を再開する場合には、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、又はその各含有量の製剤（プレフィルドシリンジ）と識別不能なダルベポエチン アルファプラセボ

用法・用量：

ダルベポエチン アルファを週 1 回若しくは 2 週に 1 回静脈内投与（ダルベポエチン群）、又は指定されたダルベポエチン アルファの用量に対応するダルベポエチン アルファプラセボを週 1 回若しくは 2 週に 1 回静脈内投与（モリデュスタット群）

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、週 1 回又は 2 週に 1 回 10、15、20、30、40、50、60、80、100、120、140、160 又は 180μg とした。

段階	用量	ダルベポエチン群				モリデュスタット群			
		10μg プラシリンジ	15μg プラシリンジ	20μg プラシリンジ	60μg プラシリンジ	10μg プラセボプラシリンジ	15μg プラセボプラシリンジ	20μg プラセボプラシリンジ	60μg プラセボプラシリンジ
1	10μg	×1	-	-	-	×1	-	-	-
2	15μg	-	×1	-	-	-	×1	-	-
3	20μg	-	-	×1	-	-	-	×1	-
4	30μg	-	×2	-	-	-	×2	-	-
5	40μg	-	-	×2	-	-	-	×2	-
6	50μg	-	×2	×1	-	-	×2	×1	-
7	60μg	-	-	-	×1	-	-	-	×1
8	80μg	-	-	×1	×1	-	-	×1	×1
9	100μg	-	-	×2	×1	-	-	×2	×1
10	120μg	-	-	-	×2	-	-	-	×2
11	140μg	-	-	×1	×2	-	-	×1	×2
12	160μg	-	-	×2	×2	-	-	×2	×2
13	180μg	-	-	-	×3	-	-	-	×3

治験期間中の投与間隔の変更は行わないこととした。

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 2.7.6.33-1 に、用量調節来院における用量調節基準を表 2.7.6.33-2 に、治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項を表 2.7.6.33-3 に示す。なお、用量調節基準に準じた中断以外の理由（有害事象など）により治験薬の投与を中断し、その後、治験薬の投与を再開する場合には、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

- 無作為割付け前に 12 週間以上、週 1 回以上の透析（腹膜透析を除く血液ろ過透析、血液ろ過、血液透析又は他の機器による）を受けている末期腎不全のもの
- スクリーニング時の体重（透析後）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
- 少なくとも 1 つの腎臓を有するもの
- 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 アルファの週 1 回又は 2 週に 1 回投与
  - エポエチン ベータ ペゴルの 4 週に 1 回又は 2 週に 1 回投与
  - エポエチン アルファ又はベータの週 1 回、週 2 回、週 3 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（透析前、中央検査機関測定）の平均が 9.5g/dL 以上 12.0g/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 以上のもの、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 33、34、35 及び 36 週（来院 18、19、20 及び 21）〕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

モリデュスタット及び代謝物 M-1（N-グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度

薬力学的作用

エリスロポエチン（EPO）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、ヘモグロビン A1c（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：

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）、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 225 例（モリデュスタット群 150 例、ダルベポエチン群 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 2:1 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（1 年間のモリデュスタットの投与を受けた被験者が 100 例以上）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 30%として、割付け例 225 例（モリデュスタット群 150 例、ダルベポエチン群 75 例）が必要となる。

モリデュスタット群に 150 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〔（CI）、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 98%以上である〔標準偏差（SD）を 1.3～1.5g/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 SD を 1.3～1.5g/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 分布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 84～111 例（モリデュスタット群 56～74 例、ダルベポエチン群 28～37 例）と算出された。有効性主要変数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 33、34、35 及び 36 週（来院 18、19、20 又は 21）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 33～36（来院 18～21）であり、第 36 週（来院 21）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 は割付けられた治験薬に基づいて解析し、PPS 及び SAF は実際に投与された治験薬に基づいて解析した。

すべての変数について、適切な方法により要約統計量を用いて要約した。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、SD、最小値、中央値、最大値）を用いて示した。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。有効性データの解析方法の詳細は 5.3.5.1.8 PH-40450/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。
  なお、PDV を直前の来院の次の規定来院として取り扱うため、評価期間中の規定来院の 1 つとして PDV のデータが使用されることがある。
  上記の適用後も利用可能なデータがない場合は、治験薬投与開始後に測定された最後の Hb 値を使用する。この場合でも利用可能なデータがない被験者については、最悪値補完の考え方により、起こり得る最悪値である 9.0g/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）。

<u>有効性の解析</u>

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%CI を、1 標本 t 統計量を用いて算出した。両側 95%CI の下限が目標 Hb 値の下限以上（10.0g/dL 以上）かつ CI の上限が目標 Hb 値の上限未満（12.0g/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%CI 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モデル（ANCOVA）を用いて推定した。非劣性マージンを 1.0g/dL とし、群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の両側 95%CI 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%CI 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%CI を記述的目的で算出した。群間差の両側 95%CI 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。

<u>安全性の解析</u>

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(SOC)及び基本語(PT)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。

<u>薬物動態及び薬力学的作用の解析</u>

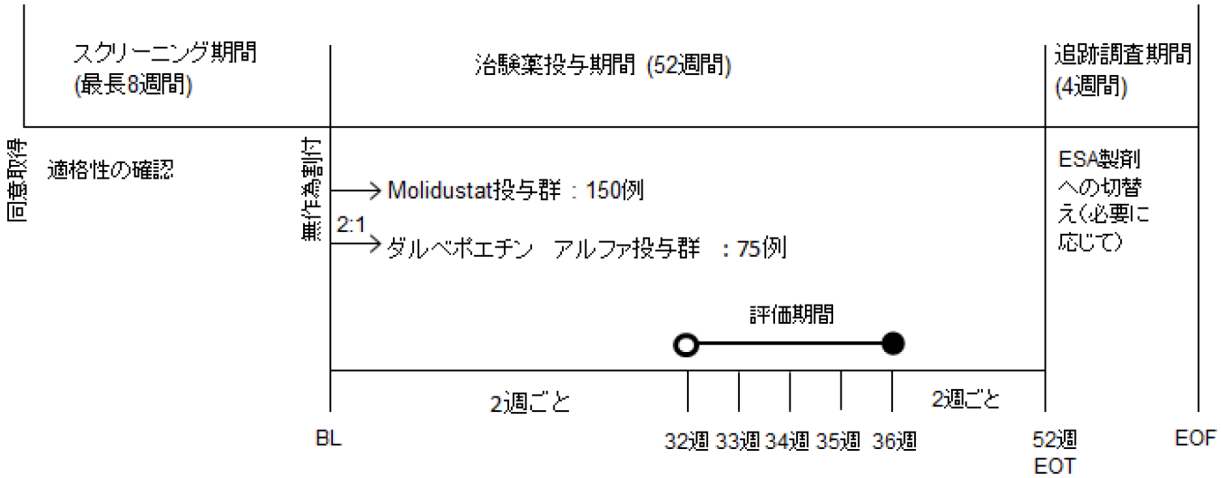
薬物動態及び薬力学的作用の評価項目の解析にはそれぞれPKS及びPDSを用いた。血漿中モリデュスタット濃度、血漿中M-1濃度、及び血清中EPO濃度の測定時点ごとの要約統計量を算出した。

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

<u>探索的評価項目の解析</u>

探索的評価項目の解析にはSAFを用いた。結果は記述的に要約した。

2.7.6.33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 2.7.6.33-1 試験デザイン

表 2.7.6.33-1 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、週 1 回又は 2 週に 1 回、静脈内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 アルファを静脈内投与する
- 開始用量は、切替え前の用量と同一用量とする。同一用量がない場合、治験責任（分担）医師の判断で、規定された用量（1 回 10、15、20、30、40、50、60、80、100、120、140、160 又は 180 μg）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 2 週に 1 回静脈内投与する
- 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 25 μg	2 週に 1 回 10 μg
4 週に 1 回 50 μg	2 週に 1 回 20 μg
4 週に 1 回 75 μg	2 週に 1 回 30 μg
4 週に 1 回 100 μg	2 週に 1 回 40 μg
4 週に 1 回 150 μg	2 週に 1 回 60 μg
4 週に 1 回 200 μg	2 週に 1 回 80 μg
4 週に 1 回 250 μg	2 週に 1 回 100 μg

[エポエチン ベータ ペゴルとして、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 回静脈内投与する
- 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
2 週に 1 回 25 μg	2 週に 1 回 20 μg
2 週に 1 回 50 μg	2 週に 1 回 40 μg
2 週に 1 回 75 μg	2 週に 1 回 60 μg
2 週に 1 回 100 μg	2 週に 1 回 80 μg
2 週に 1 回 150 μg	2 週に 1 回 120 μg
2 週に 1 回 200 μg	2 週に 1 回 160 μg
2 週に 1 回 250 μg	2 週に 1 回 180 μg

[エポエチン アルファ又はベータとして、週に 2 回若しくは週に 3 回投与されていた場合]

- ダルベポエチン アルファを週 1 回静脈内投与する
- 開始用量は以下に従う

切替え前 1 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	週 1 回 15 μg
4500IU	週 1 回 20 μg
6000IU	週 1 回 30 μg
9000IU	週 1 回 40 μg
12000IU	週 1 回 60 μg

表 2.7.6.33-1 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（続き）

［エポエチン アルファ又はベータとして、週に 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 回静脈内投与する
- 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	2 週に 1 回 20μg
6000IU	2 週に 1 回 30μg
9000IU	2 週に 1 回 40μg
12000IU	2 週に 1 回 60μg

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

表 2.7.6.33-2 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〔第 2 週（来院 2）から 2 週ごと〕の用量調節基準

Hb 値	用量調節
10.0g/dL 未満	1 段階増量する
10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満	同じ用量を維持する
12.0g/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

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 アルファの用量が週 1 回又は 2 週に 1 回 10μg 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。

段階的な減量を重ねた結果それ以上減量段階がないため投与中断となった場合を除き、投与中断となった場合（Hb 値が 13.0g/dL 以上となった場合など）は、モリデュスタット及びダルベポエチン アルファとも同時に投与中断と判断されたものとする。

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のみで用量調節可能な場合、用量調節は以下のとおり調節可能な治験薬についてのみ行う。

- モリデュスタットが最高用量（200mg）に到達しているが、ダルベポエチン アルファが増量可能な用量の場合には、IxRS はモリデュスタットの用量を変更しないが、ダルベポエチン アルファの増量を治験責任（分担）医師に指示する。また、ダルベポエチン アルファが最高用量（180μg）に到達しているが、モリデュスタットが増量可能な用量の場合には、IxRS はダルベポエチン アルファの用量を変更しないが、モリデュスタットの増量を治験責任（分担）医師に指示する。
- モリデュスタットが減量の結果これ以上減量できない状態（中断）に到達しているが、ダルベポエチン アルファが減量可能な場合には、IxRS はモリデュスタットの用量を変更しないが、ダルベポエチン アルファの用量の減量を治験責任（分担）医師に指示する。また、ダルベポエチン アルファが減量の結果これ以上減量できない状態（中断）に到達しているが、モリデュスタットが減量可能な場合には、IxRS はダルベポエチン アルファの用量を変更しないが、モリデュスタットの用量の減量を治験責任（分担）医師に指示する。

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（週 1 回ダルベポエチン アルファの投与を受けている被験者のためのダルベポエチン アルファ投与来院を除く）で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が 12.0g/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、モリデュスタット及びダルベポエチン 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 アルファの用量が週 1 回又は 2 週に 1 回 10μg 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及びダルベポエチン アルファの投与を再開する。

表 2.7.6.33-3 治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項

治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇	用量調節
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 アルファの用量が週 1 回又は 2 週に 1 回 10μg 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及びダルベポエチン アルファの投与を再開する。

2.7.6.33.2 成績

2.7.6.33.2.1 試験対象集団

2.7.6.33.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.33-4 に示す。

日本人被験者 296 例が本試験に組入れられた。このうち 229 例がモリデュスタット群（153 例）又はダルベポエチン群（76 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 123 例（80.4%）及びダルベポエチン群 67 例（88.2%）であり、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 30 例（19.6%）及びダルベポエチン群 9 例(11.8%)であった。

スクリーニング脱落した 67 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 57 例、被験者の同意撤回が 5 例、プロトコール逸脱が 2 例、治験責任（分担）医師の判断が 2 例及び有害事象が 1 例あった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.1/6）。

モリデュスタット群 30／153 例（19.6%）及びダルベポエチン群 9／76 例（11.8%）が 36 週までに治験薬投与期間を中止した。第 36 週までに治験薬投与期間を中止した 39 例の主な中止理由は、モリデュスタット群では治験責任（分担）医師の判断（緊急治療）が 16 例（10.5%）及び有害事象が 6 例（3.9%）であり、ダルベポエチン群〔それぞれ 1 例（1.3%）及び 0 例〕と比べ多かった。ダルベポエチン群ではプロトコール逸脱が 4 例（5.3%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.1/7）。

表 2.7.6.33-4 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			296
Screening failures			67
Randomized	153 (100.0%)	76 (100.0%)	229 (100.0%)
Study drug never administered	0	0	0
Treated	153 (100.0%)	76 (100.0%)	229 (100.0%)
Treated but did not complete treatment up to Week 36	30 (19.6%)	9 (11.8%)	39 (17.0%)
Completed treatment up to Week 36	123 (80.4%)	67 (88.2%)	190 (83.0%)
Did not complete Follow-up	0	0	0

Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.1/5

2.7.6.33.2.1.2 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 229 例（モリデュスタット群 153 例及びダルベポエチン群 76 例）の全例が、FAS、SAF 及び PDS に採用された。PKS には、モリデュスタット群に無作為割付けされ、モリデュスタットを投与された 153 例が採用された。PPS には 188 例〔82.1%；121 例（79.1%）、67 例（88.2%）〕が採用された。PPS から除外された被験者 41 例（32 例、9 例）のほとんどが、治験薬の投与を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（31 例、9 例）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.1/4）。

2.7.6.33.2.1.3 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 2.7.6.33.a.1-1 に、ベースラインの特性を付表 2.7.6.33.a.1-2 に示した。

FAS において、男性はモリデュスタット群 91／153 例（59.5%）及びダルベポエチン群 49／76 例（64.5%）であった。年齢の平均値はモリデュスタット群 66.2 歳及びダルベポエチン群 64.8 歳であり、65 歳以上は 62.1%（95 例）及び 55.3%（42 例）、75 歳以上は 23.5%（36 例）及び 18.4%（14 例）であった。体重の平均値は 58.52kg 及び 58.62kg、BMI の平均値は 22.61kg/m^2 及び 22.25kg/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 10.77g/dL 及びダルベポエチン群 10.84g/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 36.6%（56 例）及び 42.1%（32 例）を占めた。

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、91.7%〔210 例；モリデュスタット群 141 例（92.2%）及びダルベポエチン群 69 例（90.8%）〕であった。

慢性腎臓病（CKD）の主な病因としては、慢性糸球体腎炎〔モリデュスタット群 47 例（30.7%）、ダルベポエチン群 25 例（32.9%）〕及び糖尿病性腎症〔48 例（31.4%）、24 例（31.6%）〕が最も多く、次いで腎硬化症〔25 例（16.3%）、15 例（19.7%）〕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 1.03～39.75 年であり、罹患期間の平均値（中央値）はモリデュスタット群 12.067 年（9.593 年）及びダルベポエチン群 10.842 年（7.936 年）であった。

SAF において、CKD 及び腎性貧血以外の主な病歴（PT）としては、高血圧〔モリデュスタット群 142 例（92.8%）、ダルベポエチン群 71 例（93.4%）〕が最も多く、次いで続発性副甲状腺機能亢進症〔141 例（92.2%）、66 例（86.8%）〕、高リン酸塩血症〔133 例（86.9%）、69 例（90.8%）〕、鉄欠乏性貧血〔82 例（53.6%）、41 例（53.9%）〕、便秘〔83 例（54.2%）、38 例（50.0%）〕、高尿酸血症〔72 例（47.1%）、42 例（55.3%）〕、そう痒症〔65 例（42.5%）、32 例（42.1%）〕及び白内障〔61 例（39.9%）、29 例（38.2%）〕であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.3/1）。

SAF において、229 例全例が前治療薬を使用していた。FAS の被験者全体として、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（229 例、100.0%）であり、次いで眼科用薬（219 例、95.6%）、血管保護剤（73 例、31.9%）、心臓治療薬（60 例、26.2%）、口腔科用製剤（57 例、24.9%）鼻用製剤（48 例、21.0%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.4/1）。

2.7.6.33.2.2 有効性の結果

2.7.6.33.2.2.1 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 98.58%及びダルベポエチン群 100.0%であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.5/4）。

2.7.6.33.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.33.2.2.2.1 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 2.7.6.33-5 に示す。

モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値及びその両側 95%CI は 10.63g/dL（両側 95%CI：10.42～10.84）であり、目標 Hb 値内であった。したがって、本試験の主要解析における 1 つ目の仮説「モリデュスタット群の評価期間における平均 Hb 値は目標 Hb 値内に含まれている」が検証された。

ダルベポエチン群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 10.77g/dL（両側 95%CI：10.59～10.95）であった。

表 2.7.6.33-5 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=153)	Value during period	Baseline	153	10.77	0.64	9.5	10.77	11.9	
		Evaluation period	153	10.63	1.34	4.8	10.98	13.2	10.42, 10.84
	Change from Baseline	Evaluation period	153	-0.14	1.43	-6.1	0.13	2.7	-0.37, 0.09
Darbepoetin alfa (N=76)	Value during period	Baseline	76	10.84	0.65	9.5	10.88	12.0	
		Evaluation period	76	10.77	0.78	9.0	10.64	12.2	10.59, 10.95
	Change from Baseline	Evaluation period	76	-0.07	1.00	-2.6	-0.01	2.4	-0.30, 0.16

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 : 10.4154 - 10.8434
Darbepoetin alfa : 10.5924 - 10.9471
Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/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 11.03g/dL（両側 95%CI：10.87～11.18）、ダルベポエチン群で 10.84g/dL（10.67～11.01）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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 10.65g/dL（両側 95%CI：10.41～10.88）、ダルベポエチン群で 10.87g/dL（10.68～11.05）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.1/5）。

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

FAS における評価期間中の平均 Hb 値（中央検査機関測定）のベースラインからの変化量の群間差を表 2.7.6.33-6 に示す。

評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は、－0.13g/dL（両側 95%CI：－0.46～0.19）であり、両側 95%CI の下限は非劣性マージンの－1.0g/dL を超えた〔投与群、切替え前の ESA 投与量分類（低、高）及び血栓塞栓症の既往の有無を固定効果、ベースライン Hb 値を共変量とした ANCOVA〕。したがって、本試験の主要解析における 2 つ目の仮説「モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性」が検証された。

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

表 2.7.6.33-6 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	153	-0.20		
Darbepoetin alfa	76	-0.07		
			Molidustat - Darbepoetin alfa	-0.13 (-0.46, 0.19)

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: 5.3.5.1.8 PH-40450/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 0.18g/dL（両側 95％CI：－0.06～0.42）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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－0.21g/dL（両側 95％CI：－0.57～0.14）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.1/6）。

2.7.6.33.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.33.2.2.3.1 レスポンダー割合

Hb 値に基づくレスポンダー割合を表 2.7.6.33-7 に示す。

レスポンダー割合は、モリデュスタット群 57.5%、ダルベポエチン群 73.7%であった。その群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－16.4%（両側 95%CI：－29.1～－3.8）であった〔切替え前の ESA 投与量分類（低、高）及び血栓梗塞症の既往の有無で層別化した Mantel-Haenszel 型の重みを用いて推定〕。

表 2.7.6.33-7 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	88/153 (57.5)	(49.3, 65.5)	-16.4 (-29.1, -3.8)
	Darbepoetin alfa	56/ 76 (73.7)	(62.3, 83.1)	
Response criterion 1	Molidustat	89/153 (58.2)	(49.9, 66.1)	-15.8 (-28.5, -3.1)
	Darbepoetin alfa	56/ 76 (73.7)	(62.3, 83.1)	
Response criterion 2	Molidustat	98/153 (64.1)	(55.9, 71.6)	-15.1 (-27.1, -3.1)
	Darbepoetin alfa	60/ 76 (78.9)	(68.1, 87.5)	
Response criterion 3	Molidustat	137/153 (89.5)	(83.6, 93.9)	-9.2 (-14.8, -3.7)
	Darbepoetin alfa	75/ 76 (98.7)	(92.9, 100.0)	

a Response criterion 1: Mean of the Hb levels during the evaluation period is in the target range >= 10.0 and < 12.0 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 >= 10.0 and < 12.0 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
Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.2/1

PPS において、評価期間中のレスポンダー割合は、モリデュスタット群で 72.7%〔88／121 例（両側 95%CI:63.9～80.4)〕、ダルベポエチン群で 83.6%〔56／67 例（72.5～91.5)〕であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.2/2）。

2.7.6.33.2.2.3.2 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 2.7.6.33-7）。

- 基準1「評価期間中（第33、34、35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 58.2%、ダルベポエチン群 73.7%であった。また、その群間差の点推定値は、－15.8%（両側95%CI：－28.5～－3.1）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64.1%、ダルベポエチン群78.9%であった。また、その群間差の点推定値は、－15.1%（両側95%CI：－27.1～－3.1）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89.5%、ダルベポエチン群98.7%であった。また、その群間差の点推定値は、－9.2%（両側95%CI：－14.8～－3.7）であった。

2.7.6.33.2.2.3.3 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）

各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.33-8 に示す。Hb 値の推移を図 2.7.6.33-2 に、Hb値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.33-3 に示す。

Hb 値のベースラインの平均値（SD）は、モリデュスタット群 10.77（0.64）g/dL、ダルベポエチン群 10.84（0.65）g/dL であった。

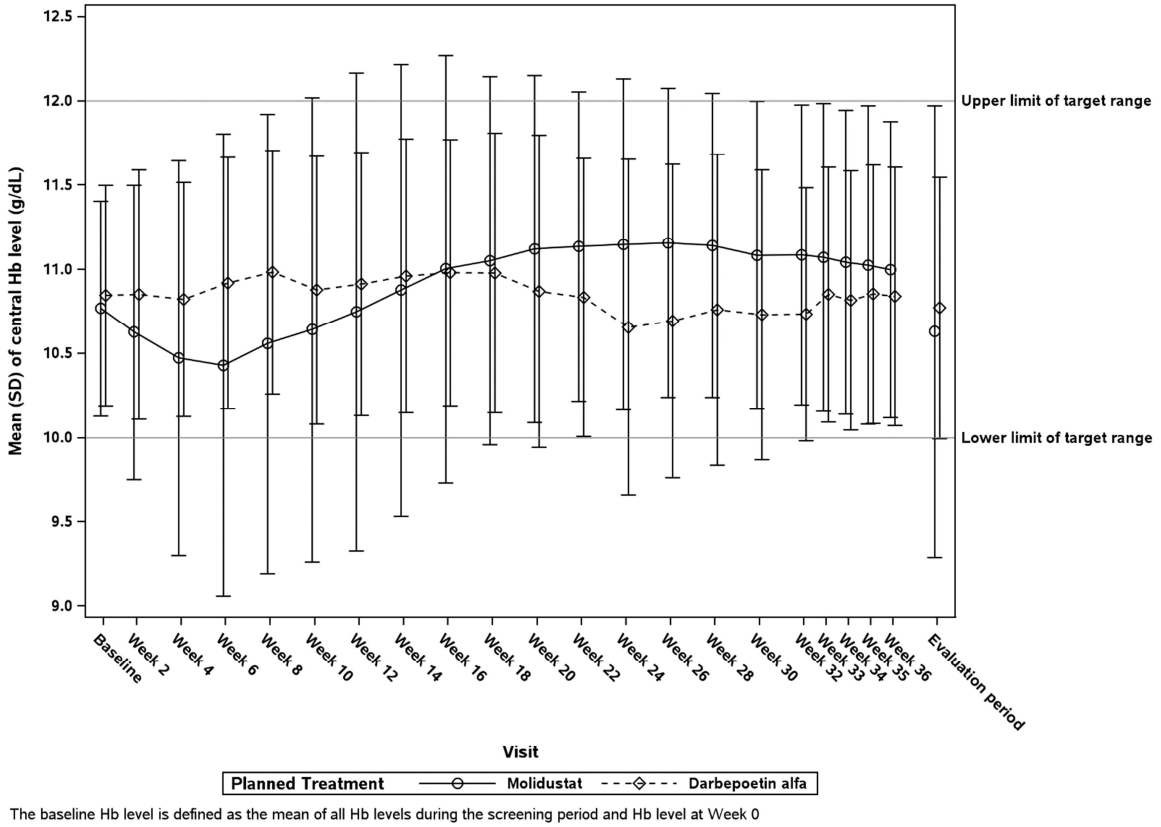
評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群－0.14g/dL（両側 95%CI：－0.37～0.09）、ダルベポエチン群－0.07g/dL（－0.30～0.16）であった（表 2.7.6.33-5）。Hb 値の平均値は、いずれの投与群でも評価期間（第 33、34、35 及び 36 週）を含むすべての治験薬投与期間で目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に維持された。

Hb 値の平均値は、モリデュスタット群ではベースラインから第 6 週までやや低下がみられたが、いずれの群でも、治験薬投与期間を通して、評価期間まで目標 Hb 値内で推移した。

表 2.7.6.33-8 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）

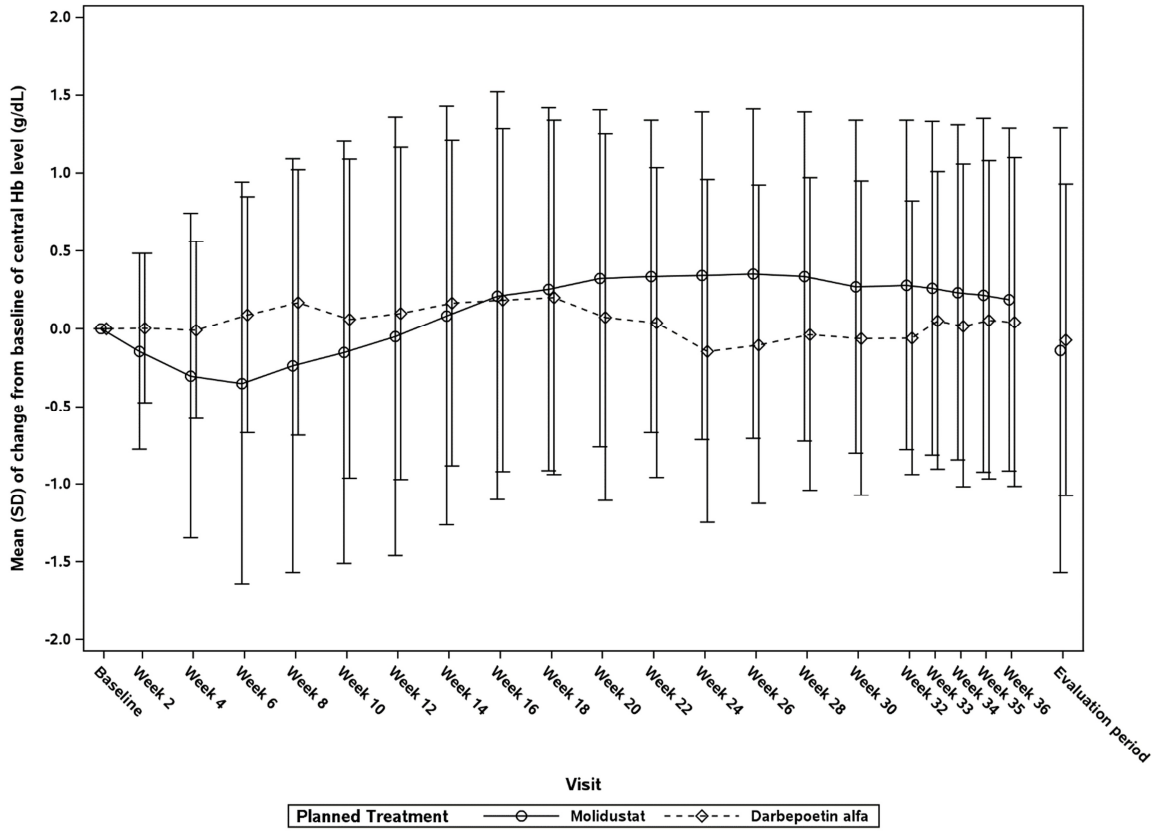
		Value at visit						Change from Baseline					
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Molidustat (N=153)	Screening -6	1	12.40		12.4	12.40	12.4						
	Screening -5	1	12.20		12.2	12.20	12.2						
	Screening -4	4	11.00	1.28	9.1	11.55	11.8						
	Screening -3	18	10.99	1.05	8.9	11.25	12.5						
	Screening -2	153	10.79	0.70	9.2	10.80	12.2						
	Screening -1	153	10.79	0.65	9.2	10.80	12.5						
	Week 0	153	10.71	0.71	9.0	10.80	12.1						
	Baseline	153	10.77	0.64	9.5	10.77	11.9						
	Week 2	151	10.63	0.87	8.5	10.70	12.7	151	-0.14	0.63	-2.1	-0.15	1.7
	Week 4	149	10.47	1.17	7.3	10.60	13.4	149	-0.30	1.05	-3.5	-0.27	2.7
	Week 6	147	10.43	1.37	7.1	10.60	13.7	147	-0.35	1.29	-3.8	-0.20	3.5
	Week 8	139	10.56	1.36	7.5	10.70	14.2	139	-0.24	1.33	-3.3	-0.10	3.3
	Week 10	138	10.64	1.38	7.1	10.75	13.7	138	-0.15	1.36	-3.4	0.00	2.8
	Week 12	135	10.75	1.42	7.4	10.80	14.0	135	-0.05	1.41	-3.8	0.07	3.3
	Week 14	131	10.88	1.34	8.1	11.00	13.9	131	0.08	1.35	-3.3	0.20	3.2
	Week 16	130	11.00	1.27	8.0	11.10	14.1	130	0.21	1.31	-3.5	0.25	3.3
	Week 18	129	11.05	1.09	8.3	11.20	13.3	129	0.25	1.17	-3.3	0.30	2.7
	Week 20	129	11.12	1.03	7.5	11.20	13.4	129	0.32	1.08	-3.4	0.40	2.9
	Week 22	128	11.14	0.92	7.0	11.20	13.5	128	0.34	1.01	-3.0	0.38	3.1
	Week 24	126	11.15	0.98	7.7	11.20	13.4	126	0.34	1.05	-3.4	0.37	3.8
	Week 26	127	11.16	0.91	9.1	11.20	13.7	127	0.35	1.06	-2.3	0.43	4.1
	Week 28	125	11.14	0.90	8.7	11.20	13.4	125	0.34	1.06	-2.7	0.43	2.9
	Week 30	123	11.08	0.91	8.7	11.20	13.4	123	0.27	1.07	-2.7	0.38	2.7
	Week 32	124	11.09	0.89	9.1	11.10	12.9	124	0.28	1.06	-2.2	0.45	2.4
	Week 33	122	11.07	0.91	9.2	11.10	13.1	122	0.26	1.07	-2.3	0.40	2.4
	Week 34	122	11.04	0.90	8.9	11.10	13.2	122	0.23	1.08	-2.2	0.24	2.4
	Week 35	122	11.03	0.94	8.8	11.20	13.5	122	0.22	1.14	-2.2	0.37	3.2
	Week 36	121	11.00	0.88	8.8	11.20	13.0	121	0.19	1.10	-2.4	0.27	2.9
Darbepoetin alfa (N=76)	Screening -6	1	9.20		9.2	9.20	9.2						
	Screening -5	1	9.00		9.0	9.00	9.0						
	Screening -4	3	11.30	1.57	9.5	12.00	12.4						
	Screening -3	12	11.08	0.76	9.6	11.35	12.1						
	Screening -2	76	10.92	0.70	9.5	10.90	12.5						
	Screening -1	76	10.85	0.67	9.3	10.80	12.4						
	Week 0	76	10.78	0.77	9.2	10.80	12.8						
	Baseline	76	10.84	0.65	9.5	10.88	12.0						
	Week 2	74	10.85	0.74	9.0	10.80	13.1	74	0.00	0.48	-1.0	-0.05	1.2
	Week 4	72	10.82	0.70	8.9	10.80	12.3	72	-0.01	0.57	-2.0	0.03	1.4
	Week 6	72	10.92	0.75	9.3	10.90	12.6	72	0.09	0.76	-1.6	0.10	2.3
	Week 8	71	10.98	0.72	8.9	11.00	12.7	71	0.17	0.85	-2.6	0.07	2.2
	Week 10	71	10.88	0.79	8.0	10.90	12.2	71	0.06	1.02	-3.5	0.13	2.1
	Week 12	71	10.91	0.78	8.6	11.00	12.8	71	0.10	1.07	-2.9	0.20	2.8
	Week 14	69	10.96	0.81	8.3	11.10	12.1	69	0.16	1.05	-3.2	0.30	2.3
	Week 16	69	10.98	0.79	8.7	11.10	12.4	69	0.18	1.10	-2.7	0.23	2.6
	Week 18	68	10.98	0.83	8.6	11.10	12.6	68	0.20	1.14	-2.6	0.33	2.1
	Week 20	69	10.87	0.93	8.3	10.90	13.4	69	0.07	1.18	-2.7	0.23	2.9
	Week 22	69	10.83	0.83	8.7	10.80	13.4	69	0.04	1.00	-2.3	0.23	3.0
	Week 24	69	10.65	1.00	6.7	10.80	12.3	69	-0.14	1.10	-4.6	0.03	1.9
	Week 26	69	10.69	0.93	7.7	10.80	13.0	69	-0.10	1.02	-3.6	0.03	1.9
	Week 28	69	10.76	0.92	8.6	10.80	13.6	69	-0.04	1.01	-2.5	0.07	2.4
	Week 30	68	10.73	0.86	8.5	10.65	13.2	68	-0.06	1.01	-2.0	-0.02	2.1
	Week 32	68	10.73	0.75	9.0	10.75	12.4	68	-0.06	0.88	-1.8	-0.07	2.1
	Week 33	67	10.85	0.76	9.2	10.80	12.8	67	0.05	0.96	-2.4	0.07	2.5
	Week 34	67	10.81	0.77	9.2	10.70	12.7	67	0.02	1.04	-2.8	-0.07	2.9
	Week 35	67	10.85	0.77	9.1	10.70	12.8	67	0.05	1.02	-2.9	0.07	2.6
	Week 36	67	10.84	0.77	9.5	10.80	12.7	67	0.04	1.06	-2.5	-0.03	2.7

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: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.2/6



Hb=hemoglobin, SD=standard deviation
Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Figure 14.2.2/3

図 2.7.6.33-2 Hb 値（平均値±SD）の推移（36 週、FAS）



Hb=hemoglobin, SD=standard deviation
Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Figure 14.2.2/4

図 2.7.6.33-3 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）

2.7.6.33.2.2.3.4 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 2.7.6.33-9 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（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）の被験者の割合は 65.4%であり、目標 Hb 値の上限（12.0g/dL）以上は 10.5%、下限（10.0g/dL）未満は 24.2%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 78.9%であり、目標 Hb 値の上限以上は 9.2%、下限未満は 11.8%であった。

表 2.7.6.33-9 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（36 週、FAS）

Visit	Hb Level	Molidustat (N=153)	Darbepoetin alfa (N=76)
Baseline	n	153	76
	Below	16 (10.5%)	6 (7.9%)
	In	137 (89.5%)	70 (92.1%)
	Above	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Evaluation period	n	153	76
	Below	37 (24.2%)	9 (11.8%)
	In	100 (65.4%)	60 (78.9%)
	Above	16 (10.5%)	7 (9.2%)

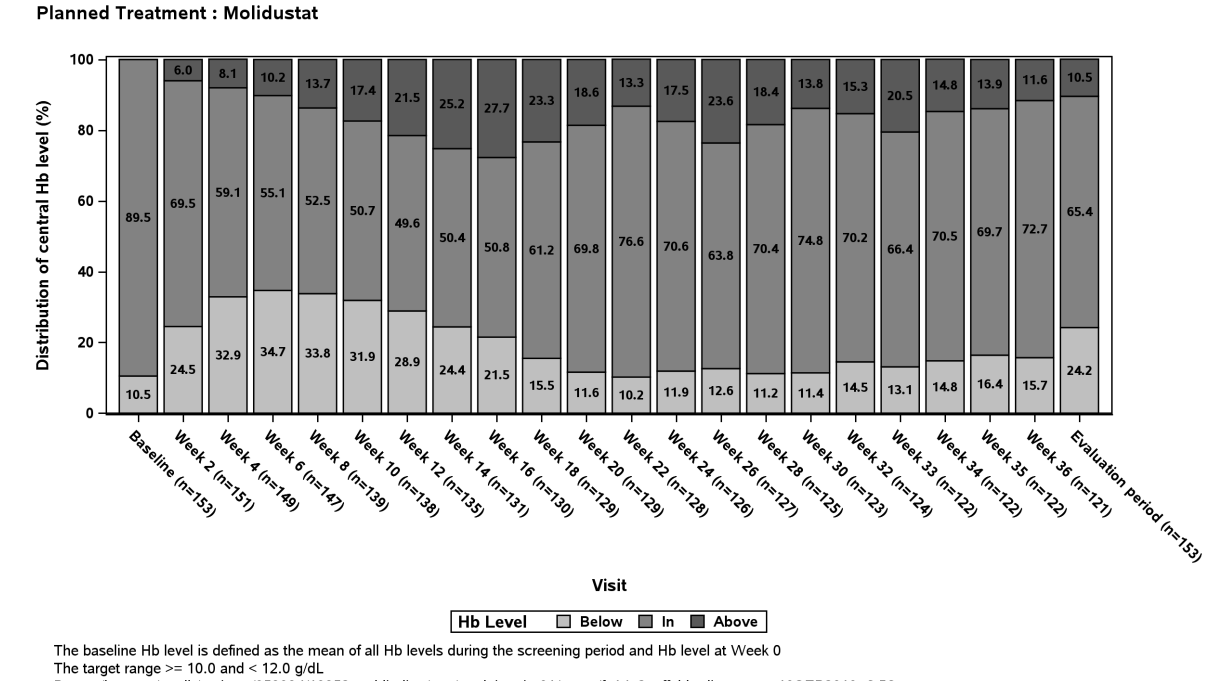
The target range >= 10.0 and < 12.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of all Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.2/11

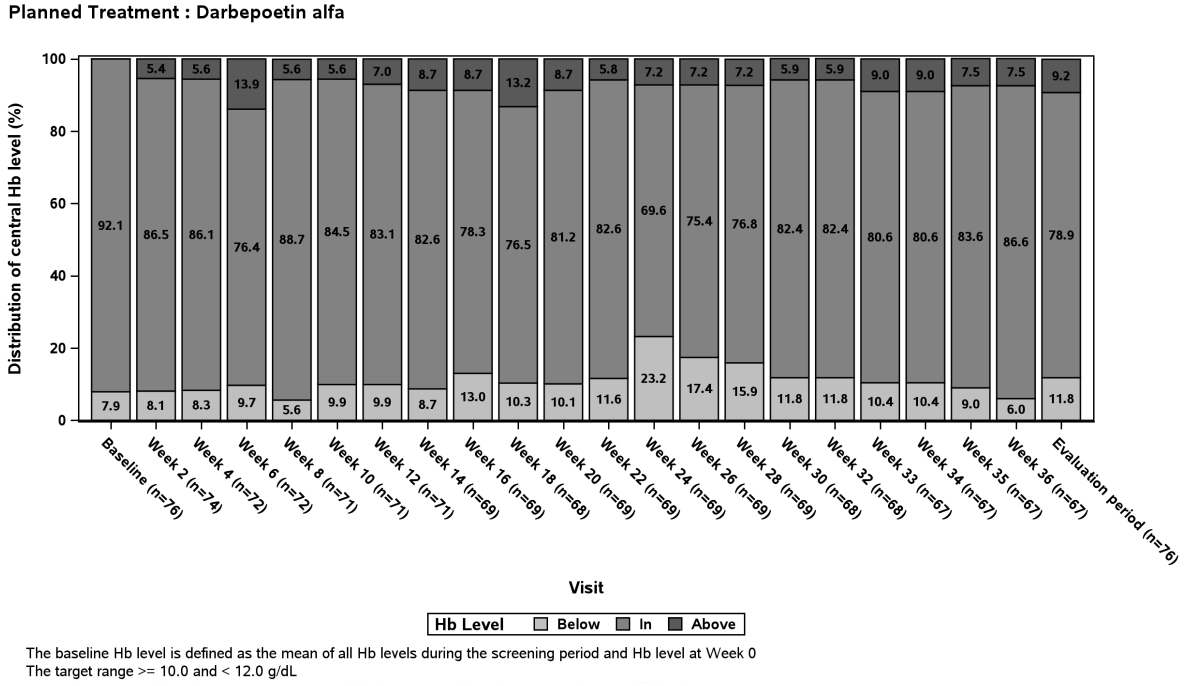
2.7.6.33.2.2.3.5 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合

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 2.7.6.33-4 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 12 週にかけて減少し，目標 Hb 値上限以上の被験者の割合が第 16 週まで増加する傾向がみられたが，第 18 週から第 36 週まではいずれの被験者の割合も比較的安定し、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は 61.2%～76.6%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 24 週での減少（69.6%）を除き、第 2 週以降第 36 週まで 75.4%～88.7%と比較的安定していた。





Hb=hemoglobin
Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Figure 14.2.2/8

図 2.7.6.33-4 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）

2.7.6.33.2.2.3.6 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 2.7.6.33-10 に示す。

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 46.4%、ダルベポエチン群 44.6%であった。前回来院からの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合が最も高かった来院は、モリデュスタット群では第 34 週及び第 35 週（いずれも 8.2%）であり、ダルベポエチン群では第 33 週及び第 34 週（いずれも 10.4%）であった。

表 2.7.6.33-10 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=153 n / m (%)	Darbepoetin alfa N=76 n / m (%)
At least once during treatment period*	70 / 151(46.4)	33 / 74(44.6)
Week 2	6 / 151(4.0)	1 / 74(1.4)
Week 4	4 / 149(2.7)	0 / 72(0.0)
Week 6	3 / 147(2.0)	1 / 72(1.4)
Week 8	1 / 139(0.7)	2 / 71(2.8)
Week 10	3 / 137(2.2)	0 / 71(0.0)
Week 12	5 / 135(3.7)	1 / 71(1.4)
Week 14	6 / 131(4.6)	1 / 69(1.4)
Week 16	6 / 130(4.6)	1 / 69(1.4)
Week 18	5 / 129(3.9)	2 / 68(2.9)
Week 20	5 / 129(3.9)	1 / 68(1.5)
Week 22	4 / 128(3.1)	3 / 69(4.3)
Week 24	1 / 126(0.8)	1 / 69(1.4)
Week 26	4 / 125(3.2)	2 / 69(2.9)
Week 28	5 / 125(4.0)	3 / 69(4.3)
Week 30	4 / 123(3.3)	0 / 68(0.0)
Week 32	1 / 123(0.8)	2 / 68(2.9)
Week 33	8 / 122(6.6)	7 / 67(10.4)
Week 34	10 / 122(8.2)	7 / 67(10.4)
Week 35	10 / 122(8.2)	5 / 67(7.5)
Week 36	8 / 121(6.6)	3 / 67(4.5)

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: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.2/13

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を表 2.7.6.33-11 に示す。

各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の累積割合は、モリデュスタット群では、第 4 週に 5.2%、第 36 週に 45.8%であった。ダルベポエチン群では、第 4 週に 1.3%、第 36 週に 43.4%であった。

表 2.7.6.33-11 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=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)
Week 2	6 (3.9%)	1 (1.3%)
Week 4	8 (5.2%)	1 (1.3%)
Week 6	11 (7.2%)	2 (2.6%)
Week 8	12 (7.8%)	4 (5.3%)
Week 10	15 (9.8%)	4 (5.3%)
Week 12	20 (13.1%)	5 (6.6%)
Week 14	26 (17.0%)	6 (7.9%)
Week 16	30 (19.6%)	6 (7.9%)
Week 18	34 (22.2%)	8 (10.5%)
Week 20	37 (24.2%)	9 (11.8%)
Week 22	40 (26.1%)	11 (14.5%)
Week 24	40 (26.1%)	12 (15.8%)
Week 26	42 (27.5%)	14 (18.4%)
Week 28	45 (29.4%)	17 (22.4%)
Week 30	46 (30.1%)	17 (22.4%)
Week 32	47 (30.7%)	18 (23.7%)
Week 33	53 (34.6%)	22 (28.9%)
Week 34	58 (37.9%)	29 (38.2%)
Week 35	64 (41.8%)	32 (42.1%)
Week 36	70 (45.8%)	33 (43.4%)

Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.2/16

2.7.6.33.2.2.4 その他の評価項目

2.7.6.33.2.2.4.1 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、－0.079g/dL/週（第 2 週から第 4 週）～0.054g/dL/週（第 14 週から第 16 週）であった。また、ダルベポエチン群では、－0.090g/dL/週（第 22 週から第 24 週）～0.094g/dL/週（第 32 週から第 33 週）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.3/1）。

2.7.6.33.2.2.4.2 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（10.0g/dL 以上 12.0g/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 55.82（42.17）%、第 36 週までの治験薬投与期間では 61.32（28.50）%であった。ダルベポエチン群では、評価期間では 72.04（37.88）%、第 36 週までの治験薬投与期間では 83.24（16.90）%であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.3/3）。

2.7.6.33.2.2.4.3 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（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）であった Hb 値のデータ数の割合の平均値（SD）は、モリデュスタット群では、評価期間では 55.72（41.41）%、第 36 週までの治験薬投与期間では 61.90（26.91）%であった。ダルベポエチン群では、評価期間では 73.03（36.92）%、第 36 週までの治験薬投与期間では 82.03（16.25）%であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.3/4）。

2.7.6.33.2.2.4.4 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（第 36 週時又は 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 11.1%（17／153 例）、ダルベポエチン群 3.9%（3／76 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 10.5%（16 例）、ダルベポエチン群 3.9%（3 例）であり、その主たる処方理由は、モリデュスタット群は緊急治療 7.8%（12 例）、ダルベポエチン群は既往症治療 3.9%（3 例）であった。赤血球輸血を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は、モリデュスタット群 1.3%（2 例），その処方理由は有害事象及び緊急治療が各 1 例でダルベポエチン群ではみられなかった。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（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.3/5）。

2.7.6.33.2.2.4.5 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 2.7.6.33-12 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 13.7%、ダルベポエチン群 5.3%であった。来院別では 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 12 週（3.7%）であった。ダルベポエチン群では第 30 週（1.5%）であった。

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 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 7.2%、ダルベポエチン群 1.3%であった。来院別では Hb 値が 8.0g/dL 未満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 6 週（3.4%）であり、ダルベポエチン群では第 24 週及び第 26 週で各 1 例認められたのみであった。

表 2.7.6.33-12 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=153)		Darbepoetin alfa (N=76)	
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*		21 / 153 (13.7)	11 / 153 (7.2)	4 / 76 (5.3)	1 / 76 (1.3)
Baseline		0 /153 (0.0)	0 /153 (0.0)	0 / 76 (0.0)	0 / 76 (0.0)
Week 2		0 /151 (0.0)	0 /151 (0.0)	1 / 74 (1.4)	0 / 74 (0.0)
Week 4		2 /149 (1.3)	2 /149 (1.3)	0 / 72 (0.0)	0 / 72 (0.0)
Week 6		3 /147 (2.0)	5 /147 (3.4)	0 / 72 (0.0)	0 / 72 (0.0)
Week 8		3 /139 (2.2)	2 /139 (1.4)	0 / 71 (0.0)	0 / 71 (0.0)
Week 10		4 /138 (2.9)	4 /138 (2.9)	0 / 71 (0.0)	0 / 71 (0.0)
Week 12		5 /135 (3.7)	3 /135 (2.2)	0 / 71 (0.0)	0 / 71 (0.0)
Week 14		3 /131 (2.3)	0 /131 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 69 (0.0)
Week 16		4 /130 (3.1)	0 /130 (0.0)	0 / 69 (0.0)	0 / 69 (0.0)
Week 18		1 /129 (0.8)	0 /129 (0.0)	0 / 68 (0.0)	0 / 68 (0.0)
Week 20		4 /129 (3.1)	1 /129 (0.8)	1 / 69 (1.4)	0 / 69 (0.0)
Week 22		1 /128 (0.8)	1 /128 (0.8)	1 / 69 (1.4)	0 / 69 (0.0)
Week 24		4 /126 (3.2)	1 /126 (0.8)	0 / 69 (0.0)	1 / 69 (1.4)
Week 26		2 /127 (1.6)	0 /127 (0.0)	1 / 69 (1.4)	1 / 69 (1.4)
Week 28		2 /125 (1.6)	0 /125 (0.0)	1 / 69 (1.4)	0 / 69 (0.0)
Week 30		2 /123 (1.6)	0 /123 (0.0)	1 / 68 (1.5)	0 / 68 (0.0)
Week 32		0 /124 (0.0)	0 /124 (0.0)	0 / 68 (0.0)	0 / 68 (0.0)
Week 33		1 /122 (0.8)	0 /122 (0.0)	0 / 67 (0.0)	0 / 67 (0.0)
Week 34		2 /122 (1.6)	0 /122 (0.0)	0 / 67 (0.0)	0 / 67 (0.0)
Week 35		1 /122 (0.8)	0 /122 (0.0)	0 / 67 (0.0)	0 / 67 (0.0)
Week 36		1 /121 (0.8)	0 /121 (0.0)	0 / 67 (0.0)	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
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: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.2.3/6

2.7.6.33.2.3 薬物動態及び薬力学的作用の結果

2.7.6.33.2.3.1 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、125 例）で 20.668（5.02）μg/L で、PDV（28 例）では 2.412（8.11）μg/L であった。また、第 0 週の投与後 30～90 分（153 例）及び第 24 週の投与後 1.5～3 時間（117 例）測定時点では、それぞれ 276.229（3.61）μg/L 及び 294.176（3.12）μg/L であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.4.1/1）。

また、PKS において、血漿中 M-1 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、125 例）で 4064.378（11.40）μg/L で、PDV（28 例）では 497.499（20.56）μg/L であった。また、第 0 週の投与後 30～90 分（153 例）及び第 24 週の投与後 1.5～3 時間（117 例）測定時点では、それぞれ 248.713（5.12）μg/L 及び 3603.574（2.32）μg/L であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.4.1/2）。

以上、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値は約 15 倍上昇したのに対し、血漿中 M-1 濃度の幾何平均値はわずかながら減少した。

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。ただし、いずれの測定時点でも血漿中モリデュスタット濃度及び血漿中 M-1 濃度の個々の被験者間のばらつきは大きかった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.4.1/3、Table 14.4.1/4）。

2.7.6.33.2.3.2 薬力学的作用

PDS において、モリデュスタット群では、ベースライン（153 例）の血清中 EPO 濃度の幾何平均（幾何 SD）は、8.921（1.97）IU/L であった。ベースライン値に対する第 24 週（122 例）の血清中 EPO 濃度（トラフ濃度）の比の幾何平均（幾何 SD）は、0.834（2.29）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.4.2/3）。

2.7.6.33.2.4 安全性の結果

2.7.6.33.2.4.1 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 217.6（75.8）日及び 254.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 227.7（75.0）日及び 259.0 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 220.4（73.8）日及び 254.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 238.7（65.3）日及び 259.0 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 123／153 例（80.4%）、ダルベポエチン群 67/76 例（88.2%）〕。

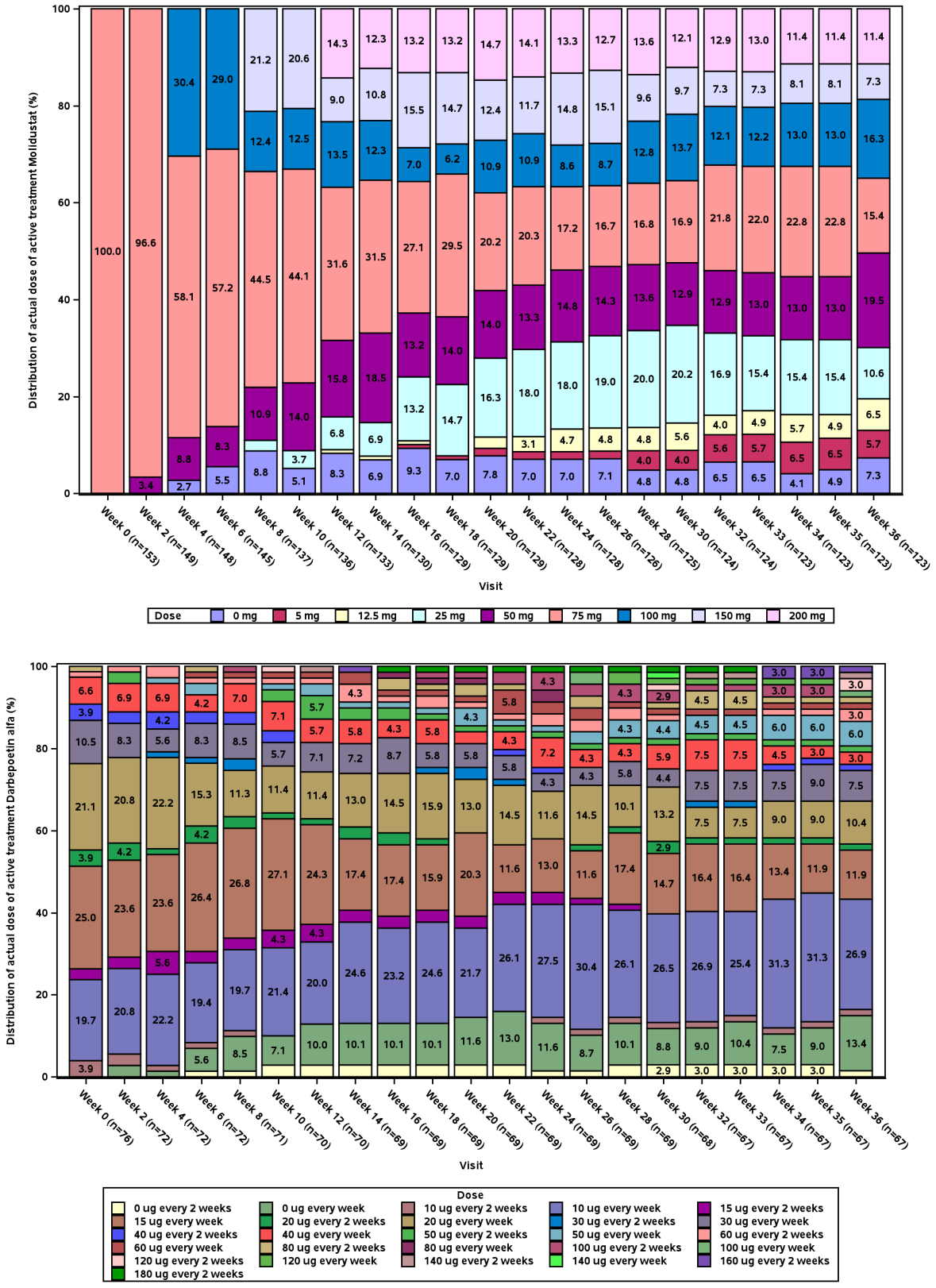
有効性の評価期間に達する前に治験薬の投与を中止した被験者〔最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）であった場合を含む〕はモリデュスタット群 29 例（19.0%）、ダルベポエチン群 9 例（11.8%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.5/1）。

<u>総投与量</u>

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 17829.0（11591.8）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 80.91（39.96）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 673.8（546.9）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 19.59（14.25）μg であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.5/2、Table 14.1.5/3）。

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 2.7.6.33-5 に示す。



Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Figure 14.1.5/1

図 2.7.6.33-5 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 75mg が維持された期間の平均値（SD）は 77.8（70.4）日、中央値は 57.0 日で、範囲は 7～256 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 15 例（9.8%）、第 4 週以降第 8 週より前の被験者は 58 例（37.9%）であり、第 8 週まで用量変更しなかった被験者は 80 例（52.3%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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、用量調節基準（表 2.7.6.33-2）に準じた第 4 週での増量であり、45／148 例（30.4%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.5/10）。

ダルベポエチン アルファの開始用量及び投与間隔は、切替え前の ESA 投与量分類（表 2.7.6.33-1）に従って選択されており、ダルベポエチン群（76 例）における開始用量の分布は 10μg/2 週が 3 例（3.9%）、10μg/週が 15 例（19.7%）、15μg/2 週が 2 例（2.6%）、15μg/週が 19 例（25.0%）、20μg/2 週が 3 例（3.9%）、20μg/週が 16 例（21.1%）、30μg/週が 8 例（10.5%）、40μg/2 週が 3 例（3.9%）、40μg/週が 5 例（6.6%）、60μg/2 週が 1 例（1.3%）、80μg/2 週が 1 例（1.3%）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 週より前の被験者及び第 4 週以降第 8 週より前の被験者は各 15 例（19.7%）であり、第 8 週まで用量変更しなかった被験者は 46 例（60.5%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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、用量調節基準（表 2.7.6.33-2）に準じた第 6 週での増量であり、7／72 例（9.7%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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 45 例（29.4%）、ダルベポエチン群 24 例（31.6%）であった。「Hb 値の過剰上昇」による用量調節（表 2.7.6.33-3）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 18 週超 20 週以内に 8／129 例（6.2%）であり、ダルベポエチン群では投与開始から 33 週超 34 週以内に 5／67 例（7.5%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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 75mg であった被験者は 75 例（49.0%）と最も多かった。最高用量が 100mg であった被験者は 26 例（17.0%）、150mg は 23 例（15.0%）、200mg は 29 例（19.0%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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 20μg/週であった被験者は 17 例（22.4%）と最も多かった。最高用量が 5μg/週であった被験者は 2 例（2.6%）、10μg/週及び 15μg/週は各 13 例（17.1%）、30μg/週は 11 例（14.5%）、40μg/週は 5 例（6.6%）、50μg/週は 7 例（9.2%）、60μg/週は 3 例（3.9%）、80μg/週は 2 例（2.6%）、90μg/週、120μg/週及び 140μg/週はいずれも 1 例（1.3%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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 77.24（61.42）mg であった。このうち最も多かった用量は 75mg（28 例、18.3%）で、その他の用量では 25mg が 20 例（13.1%）、50 及び 200mg が各 16 例（10.5%）、100mg が 15 例（9.8%）、150mg が 9 例（5.9%）、5mg が 8 例（5.2%）、12.5mg が 7 例（4.6%）、0mg が 5 例（3.3%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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、22.5（21.8）μg/週であった。最も多かった用量は、10μg/週（22 例、28.9%）で、その他の用量では 15 及び 20μg/週が各 8 例（10.5%）、0μg/週が 7 例（9.2%）、30 及び 50μg/週が各 6 例（7.9%）、40μg/週が 4 例（5.3%）、80μg/週が 2 例（2.6%）、5、25、60 及び 120μg/週が各 1 例（1.3%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.5/9）。

2.7.6.33.2.4.2 有害事象の要約

第 36 週までの TEAE の要約を表 2.7.6.33-13 に示す。

TEAE は、モリデュスタット群 144／153 例（94.1%）及びダルベポエチン群 72／76 例（94.7%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は、それぞれ 4.6%及び 5.3%に認められた。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は、それぞれ 6.5%及び 5.3%で認められた。死亡に至った TEAE は、それぞれ 2 例（1.3%）及び 2 例（2.6%）に認められた。重篤な TEAE は、それぞれ 16.3%及び 14.5%に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 3.9%に認められ、ダルベポエチン群では認められなかった。

表 2.7.6.33-13 TEAE の要約（36 週、SAF）

	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	144 (94.1%)	72 (94.7%)	216 (94.3%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	100 (65.4%)	57 (75.0%)	157 (68.6%)
MODERATE	34 (22.2%)	11 (14.5%)	45 (19.7%)
SEVERE	10 (6.5%)	4 (5.3%)	14 (6.1%)
Any study drug-related AE	7 (4.6%)	4 (5.3%)	11 (4.8%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	5 (3.3%)	3 (3.9%)	8 (3.5%)
MODERATE	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
SEVERE	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	6 (3.9%)	0	6 (2.6%)
Any AE leading to dose interruption	4 (2.6%)	0	4 (1.7%)
Any SAE	25 (16.3%)	11 (14.5%)	36 (15.7%)
Any study drug-related SAE	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	4 (2.6%)	0	4 (1.7%)
AE with outcome death	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)

Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/2

2.7.6.33.2.4.3 有害事象

第 36 週までのいずれかの投与群で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.6.33-14 に、治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.33-15 に示す。第 36 週までのすべての TEAE を付表 2.7.6.33.a.1-3 に示す。

モリデュスタット群で最もよくみられた TEAE は上咽頭炎 70 例（45.8%）であり、次いで下痢が 20 例（13.1%）、嘔吐及びシャント狭窄が各 13 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 は上咽頭炎が 38 例（50.0%）、次いで下痢が 12 例（15.8%）、悪心が 8 例（10.5%）に認められた。

いずれの投与群でも 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。モリデュスタット群でみられた治験薬と関連のある TEAE は心嚢液貯留、緑内障、網膜出血、下痢、心電図 ST 部分下降、ヘモグロビン減少、低カリウム血症、傾眠及び薬疹が各 1 例（0.7%）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 は悪心、心突然死、体位性めまい及び頭痛が各 1 例（1.3%）であった。

モリデュスタット群で認められた高度の TEAE は、シャント閉塞が 2 例（1.3%）、網膜動脈狭窄、鼠径ヘルニア、肺炎、駆出率減少、胃癌、腎癌、脳幹出血及び大動脈解離が各 1 例（0.7%）であった。ダルベポエチン群で認められた高度の TEAE は、吐血、心突然死、膝蓋骨骨折、末梢動脈閉塞性疾患、出血性ショックが各 1 例（1.3%）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/24）。

表 2.7.6.33-14 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=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	10 (6.5%)	1 (1.3%)	11 (4.8%)
Dental caries	齲歯	4 (2.6%)	4 (5.3%)	8 (3.5%)
Diarrhoea	下痢	20 (13.1%)	12 (15.8%)	32 (14.0%)
Nausea	悪心	4 (2.6%)	8 (10.5%)	12 (5.2%)
Vomiting	嘔吐	13 (8.5%)	7 (9.2%)	20 (8.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Malaise	倦怠感	1 (0.7%)	4 (5.3%)	5 (2.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Influenza	インフルエンザ	12 (7.8%)	2 (2.6%)	14 (6.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	70 (45.8%)	38 (50.0%)	108 (47.2%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.7%)	4 (5.3%)	5 (2.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症			
Contusion	挫傷	12 (7.8%)	5 (6.6%)	17 (7.4%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	8 (5.2%)	3 (3.9%)	11 (4.8%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	13 (8.5%)	6 (7.9%)	19 (8.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Arthralgia	関節痛	8 (5.2%)	3 (3.9%)	11 (4.8%)
Back pain	背部痛	9 (5.9%)	3 (3.9%)	12 (5.2%)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	4 (2.6%)	5 (6.6%)	9 (3.9%)
Headache	頭痛	2 (1.3%)	5 (6.6%)	7 (3.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Pruritus	そう痒症	3 (2.0%)	4 (5.3%)	7 (3.1%)

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: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/8

表 2.7.6.33-15 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=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		7 (4.6%)	4 (5.3%)	11 (4.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Glaucoma	緑内障	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Diarrhoea	下痢	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Nausea	悪心	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Investigations	臨床検査	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Headache	頭痛	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Somnolence	傾眠	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Drug eruption	薬疹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/12

2.7.6.33.2.4.4 死亡

第 36 週までの死亡例の一覧を表 2.7.6.33-16 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 2 例（1.3％）及びダルベポエチン群 2 例（2.6％）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/3）。

死亡に至った治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群では脳幹出血及び大動脈解離が各 1 例であり、ダルベポエチン群では出血性ショック及び心突然死が各 1 例であった。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は、ダルベポエチン群の 1 例に認められた心突然死であった。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.6.33.a.2 に添付した。

表 2.7.6.33-16 死亡例の一覧（SAF）

Actual treatment: Molidustat

Unique Subject Identifier/Age/ Sex/Race	Study drug start date/ stop date	Last dose	Date of death	Relative to start day/ Relative to stop day	AE (MedDRA preferred term) with fatal outcome	AE (MedDRA preferred term) with fatal outcome	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Relationship to study drug	Comments
[redacted] / 5[redacted]M/A	17SEP20[redacted] / 05MAY20[redacted]	25mg	06MAY20[redacted]	232 / 2	Brain stem haemorrhage	脳幹出血	YES	SEVERE	NO	The subject suffered from chronic kidney disease and hypertension,etc,and it is considered that he could have a sudden brain hemorrhage any time.
[redacted] / 6[redacted]F/A	29OCT20[redacted] / 04NOV20[redacted]	75mg	05NOV20[redacted]	8 / 2	Aortic dissection	大動脈解離	YES	SEVERE	NO	Seizures of aortic dissection occurred on November 4. Treated but did not recover, died on November 5.Treatment were CM#19-21 and chest compression.

Actual treatment: Darbepoetin alfa

[redacted] / 6[redacted]M/A	15OCT20[redacted] / 09DEC20[redacted]	10ug	10DEC20[redacted]	57 / 2	Shock haemorrhagic	出血性ショック	YES	SEVERE	NO	Bag-Mask Ventilation,Chest compression
[redacted] / 7[redacted]M/A	17SEP20[redacted] / 24DEC20[redacted]	15ug	24DEC20[redacted]	99 / 1	Sudden cardiac death	心突然死	YES	SEVERE	YES	Defibrillation, Heart massage, Artificial respiration

Race: A = Asian
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: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.2/1

2.7.6.33.2.4.5 重篤な有害事象

第 36 週までの重篤な TEAE を表 2.7.6.33-17 に示す。

重篤な TEAE は、モリデュスタット群 25 例（16.3%）及びダルベポエチン群 11 例（14.5%）に発現した。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、モリデュスタット群ではシャント閉塞及びシャント狭窄が各 4 例（2.6%）、腎癌 2 例（1.3%）であった。ダルベポエチン群では大腸ポリープ及び末梢動脈閉塞性疾患各 2 例（2.6%）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は、モリデュスタット群に認められた胃癌、腎癌、腎細胞癌及びシャント閉塞が各 1 例であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.2/3）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、ダルベポエチン群の 1 例（1.3%）に発現した心突然死であり、モリデュスタット群では認められなかった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/32）。

表 2.7.6.33-17 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=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		25 (16.3%)	11 (14.5%)	36 (15.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blood loss anaemia	失血性貧血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Cataract	白内障	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Retinal artery stenosis	網膜動脈狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (1.3%)	4 (5.3%)	6 (2.6%)
Haematemesis	吐血	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Malaise	倦怠感	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (6.5%)	3 (3.9%)	13 (5.7%)
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Seroma	漿液腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	4 (2.6%)	0	4 (1.7%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Investigations	臨床検査	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Colon cancer	結腸癌	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Gastric cancer	胃癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Renal cancer	腎癌	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

表 2.7.6.33-17 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=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Product issues	製品の問題	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Prostatitis	前立腺炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.3%)	3 (3.9%)	5 (2.2%)
Aortic dissection	大動脈解離	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Hypotension	低血圧	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)

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: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/30

2.7.6.33.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.33.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 6 例（3.9%）に発現し、ダルベポエチン群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、モリデュスタット群の 2 例以上に発現した事象はなかった（5.3.5.1.8 PH-40450/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（0.7%）に発現した薬疹のみであった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/22）。

2.7.6.33.2.4.6.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った TEAE は、モリデュスタット群 4 例（2.6%）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（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/19）。

2.7.6.33.2.4.6.3 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 3 例（2.0%）及びダルベポエチン群 3 例（3.9%）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は「脳卒中及び一過性脳虚血発作」（PT：脳幹出血）1 例（0.7%）、「不安定狭心症」（不安定狭心症）1 例（0.7%）、「その他」（大動脈解離）1 例（0.7%）が認められ、ダルベポエチン群では「脳卒中及び一過性脳虚血発作」（一過性脳虚血発作）1 例（1.3%）、「その他」（心突然死及び出血性ショック各 1 例）2 例（2.6%）が認められた（5.3.5.1.8 PH-40450/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（1.3%）に認められた心突然死であり、モリデュスタット群では認められなかった（5.3.5.1.8 PH-40450/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程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 3 例（2.0%）及びダルベポエチン群 3 例（3.9%）に認められた。中央判定委員が判定した治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群では、心血管系の死亡が 2 例（1.3%）、心筋梗塞／不安定狭心症及び出血性脳卒中が各 1 例（0.7%）であり、このうち心筋梗塞／不安定狭心症の事象は、治験責任医師から不安定狭心症と診断され報告されたが、イベント判定で不安定狭心症が否定された。ダルベポエチン群では心血管系の死亡及び非心血管系の死亡各 1 例（1.3%）、虚血性脳卒中が 1 例(1.3%)であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/35）。

2.7.6.33.2.4.6.4 MACE

第 36 週までに特に注目すべき有害事象の定義に合致して治験責任（分担）医師から報告され、中央判定委員が判定した治験薬投与後の有害事象のうち、「MACE」の定義に該当した事象（原因不明の死亡を含む MACE）は、モリデュスタット群 2 例（1.3%）及びダルベポエチン群 2 例（2.6%）に認められた。MACE は、モリデュスタット群では心血管死（2 例、1.3%）、ダルベポエチン群では心血管死及び虚血性脳卒中（各 1 例、1.3％）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/36）。

2.7.6.33.2.4.7 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（5.3.5.1.8 PH-40450/Section 10.5.2）。

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

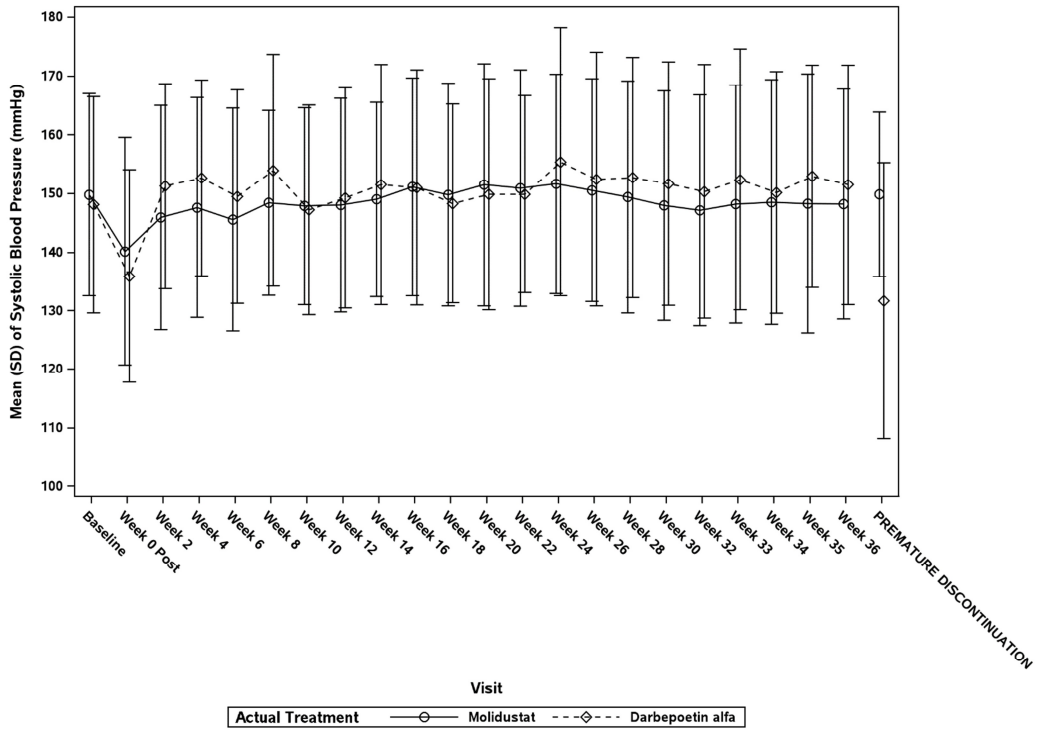
血圧

収縮期血圧の推移を図 2.7.6.33-6 に、拡張期血圧の推移を図 2.7.6.33-7 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（153 例）に 149.8mmHg、第 24 週（128 例）に 151.6mmHg、第 36 週（123 例）に 148.2mmHg であり、ダルベポエチン群では、ベースライン時（76 例）に 148.1mmHg、第 24 週（69 例）に 155.4mmHg、第 36 週（67 例）に 151.5mmHg であった（5.3.5.1.8 PH-40450/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（153 例）に 78.7mmHg、第 24 週（128 例）に 79.2mmHg、第 36 週（123 例）に 78.9mmHg であり、ダルベポエチン群では、ベースライン時（76 例）に 79.7mmHg、第 24 週（69 例）に 82.2mmHg、第 36 週（67 例）に 79.1mmHg であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.5/2）。

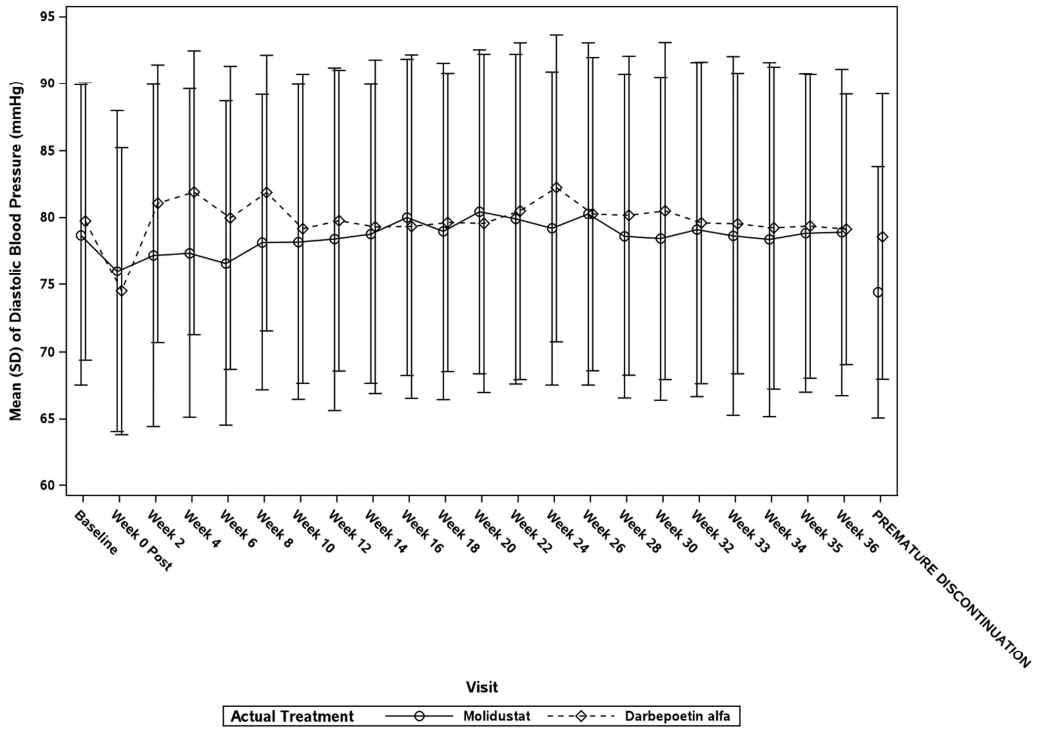
第 36 週までの各来院時におけるベースラインからの変化量の平均値の範囲は、モリデュスタット群では、収縮期血圧は－9.7mmHg（第 0 週）～2.2mmHg（第 20 週及び第 24 週）、拡張期血圧は－2.7mmHg（第 0 週）～1.5mmHg（第 20 週）であり、ダルベポエチン群では、収縮期血圧は－12.2mmHg（第 0 週）～6.1mmHg（第 24 週）、拡張期血圧は－5.2mmHg（第 0 週）～2.5mmHg（第 24 週）であった（5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.5/1、14.3.5/2）。

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: 5.3.5.1.8 PH-40450/Figure 14.3.5/1

図 2.7.6.33-6 収縮期血圧（平均値±SD）の推移（36 週、SAF）



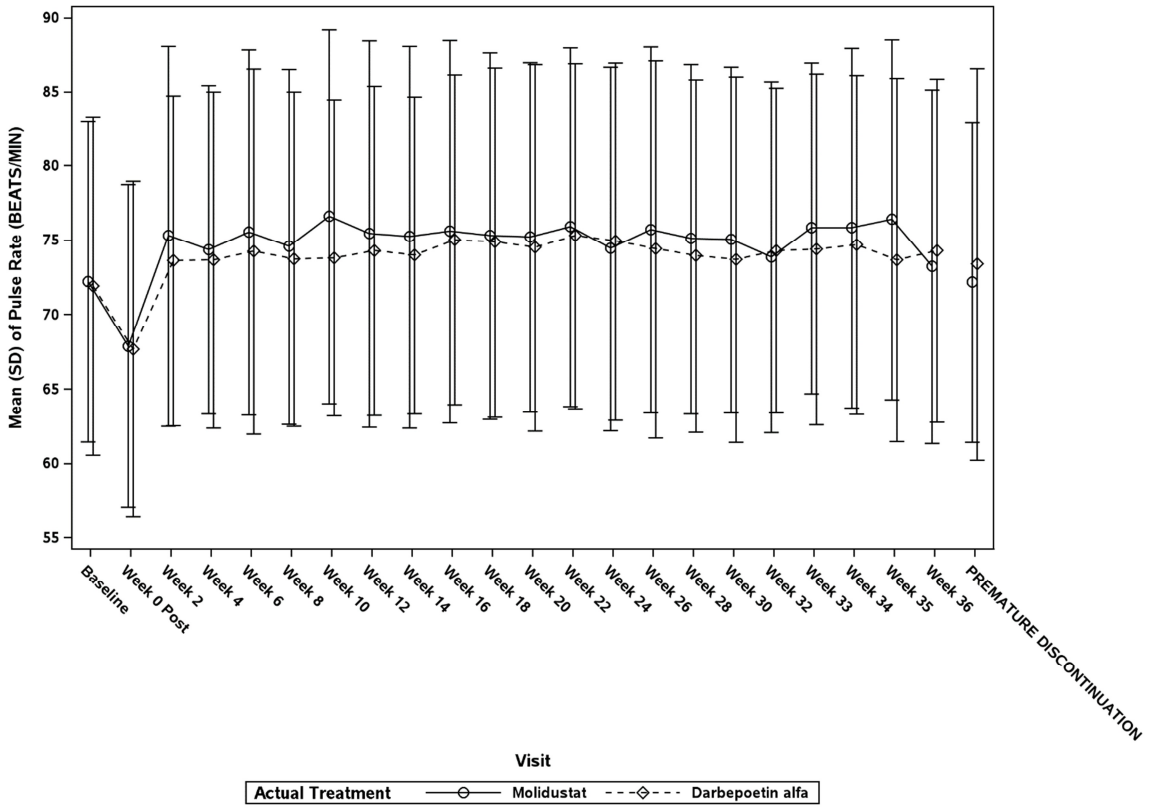
Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Figure 14.3.5/2

図 2.7.6.33-7 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 2.7.6.33-8 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: 5.3.5.1.8 PH-40450/Figure 14.3.5/3

図 2.7.6.33-8 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（5.3.5.1.8 PH-40450/Section 10.6.2）。

2.7.6.33.3 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。平均 Hb 値は、モリデュスタット群で第 6 週まで低下がみられたが、以降は上昇し、治験薬投与期間を通して目標 Hb 値内で推移しており、PPS における評価期間中のレスポンダー割合は、モリデュスタット群で 72.7%及びダルベポエチン群で 83.6%であった。いくつかの項目に投与群間で差異がみられるものがあったものの、全体としてモリデュスタットの Hb 値の維持効果が示された。安全性において、TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現に投与群間で大きな違いはみられなかった。以上より、ESA 治療を受けている透析患者を対象とした 36 週間の用量調節による投与において、モリデュスタットの Hb 値の維持効果並びに安全性及び忍容性はダルベポエチン アルファと大きな違いはみられなかった。

2.7.6.33.4 最終解析（52 週投与終了後）

2.7.6.33.4.1 試験対象集団（52 週）

被験者の内訳を表 2.7.6.33-18 に示す。

無作為割付けされた被験者 229 例（モリデュスタット群 153 例、ダルベポエチン群 76 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 115 例（75.2%）及びダルベポエチン群 65 例（85.5%）であり、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 38 例（24.8%）及びダルベポエチン群 11 例（14.5%）であった。

第 52 週までに治験薬投与を中止した 49 例の主な中止理由は、モリデュスタット群では治験責任（分担）医師の判断（緊急治療）が 17 例（11.1%）及び有害事象が 13 例（8.5%）であり、ダルベポエチン群〔それぞれ 1 例（1.3%）及び 0 例〕と比べ多かった。ダルベポエチン群ではプロトコール逸脱が 5 例（6.6%）であった（5.3.5.1.8 PH-41299/Table 14.1.1/7）。

追跡調査を中止した被験者は、いずれの投与群でもいなかった。

表 2.7.6.33-18 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			296
Screening failures			67
Randomized	153 (100.0%)	76 (100.0%)	229 (100.0%)
Study drug never administered	0	0	0
Treated	153 (100.0%)	76 (100.0%)	229 (100.0%)
Did not complete Treatment	38 (24.8%)	11 (14.5%)	49 (21.4%)
Complete Treatment	115 (75.2%)	65 (85.5%)	180 (78.6%)
Did not complete Follow-up	0	0	0
Completed Follow-up	151 (98.7%)	74 (97.4%)	225 (98.3%)
Did not complete study	38 (24.8%)	11 (14.5%)	49 (21.4%)
Completed study	115 (75.2%)	65 (85.5%)	180 (78.6%)

Completed study: completed both Treatment and Follow-up.
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.1.1/5

解析対象集団は 2.7.6.33.2.1.2、人口統計学的及びベースラインの特性は 2.7.6.33.2.1.3 参照。

2.7.6.33.4.2 有効性の結果（52 週）

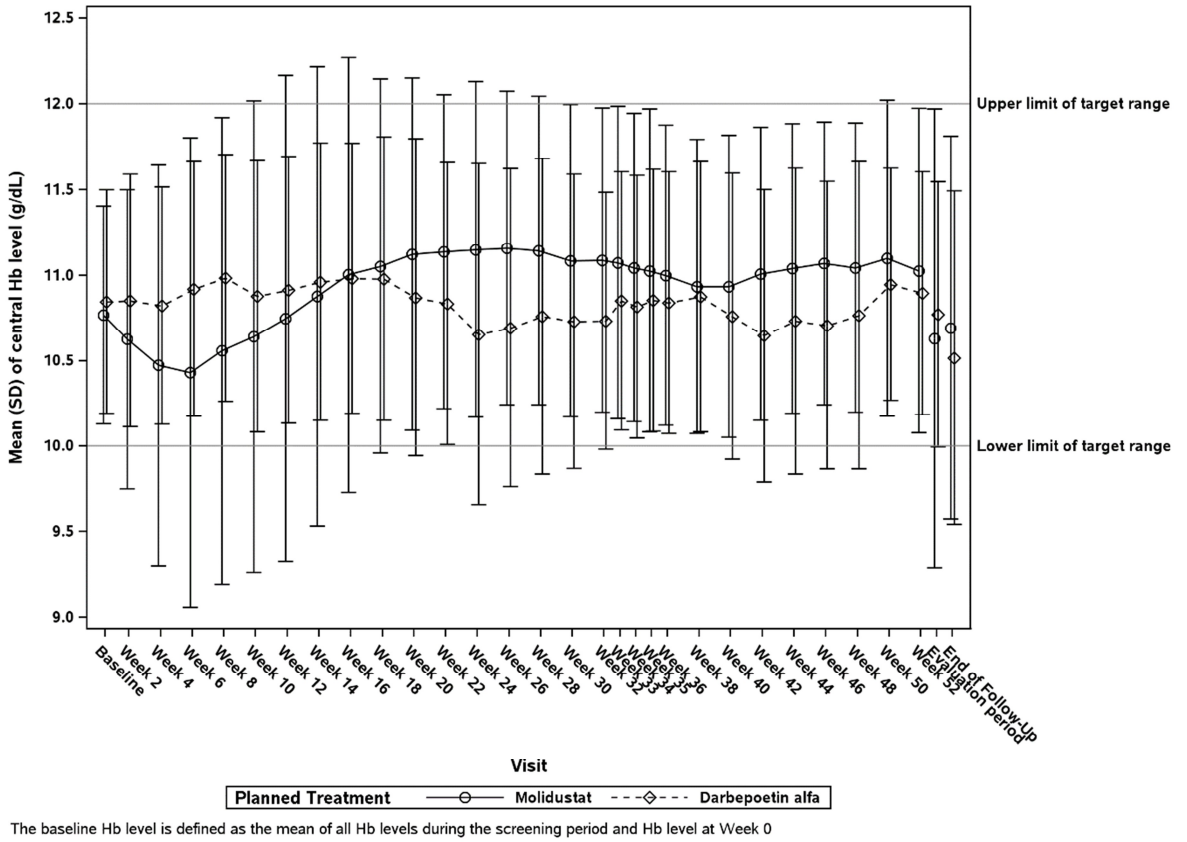
2.7.6.33.4.2.1 治験薬の投与状況

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 98.74%及びダルベポエチン群 100.00%であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.1.5/4）。

2.7.6.33.4.2.2 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 2.7.6.33.a.1-4 に示した。Hb 値の推移を図 2.7.6.33-9 に、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を付図 2.7.6.33.a.1-1 に示した。

Hb 値の平均値は、いずれの群でも治験薬投与期間を通して、第 52 週までの各来院時で目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）で推移した。



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

Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.2.2/1

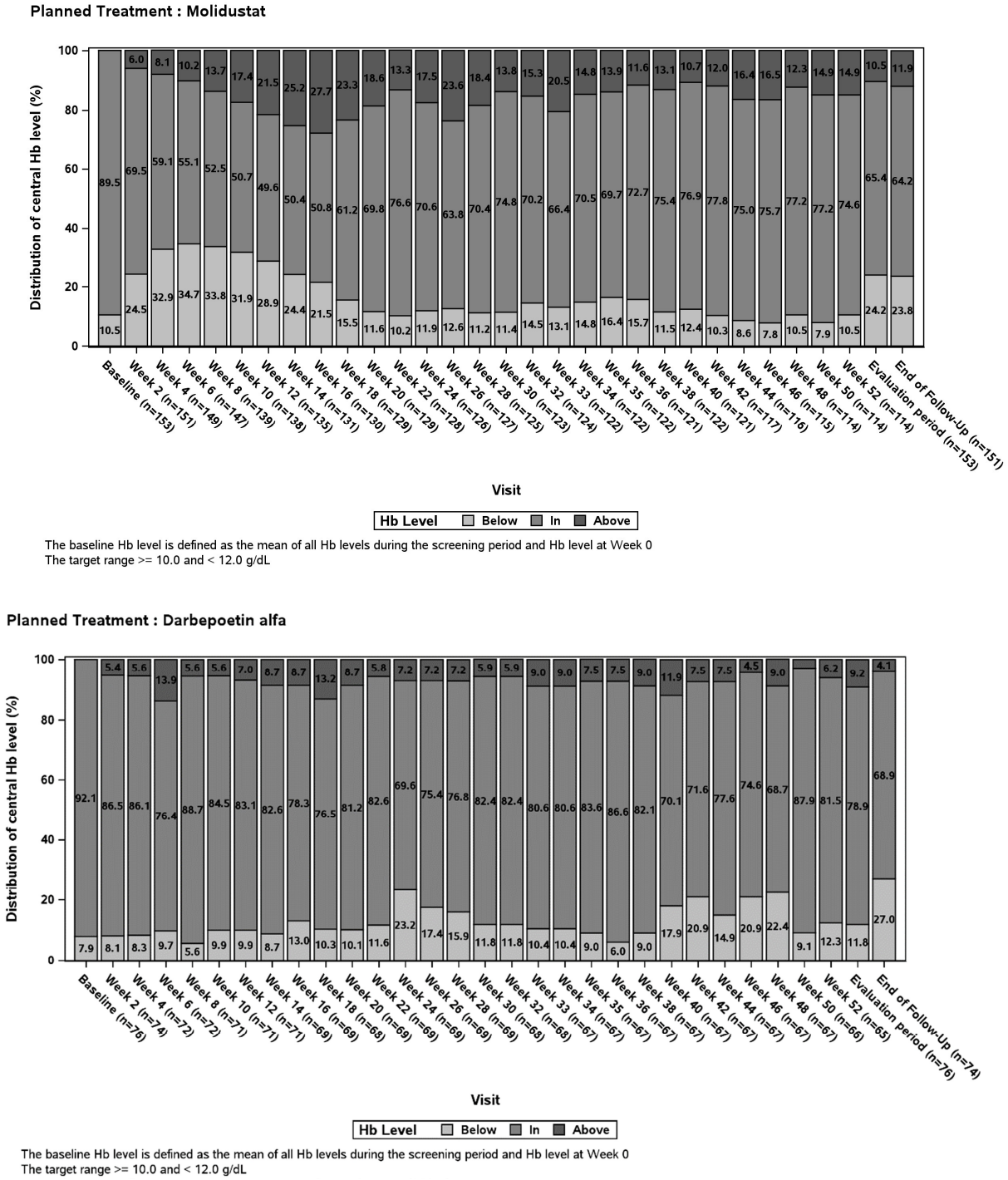
図 2.7.6.33-9 Hb 値（平均値±SD）の推移（52 週、FAS）

2.7.6.33.4.2.3 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 2.7.6.33-10 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 38 週以降も第 52 週まで 74.6%～77.8%と比較的安定していた。

ダルベポエチン群では、Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 36 週までに比較的安定し、第 38 週以降も第 52 週まで 68.7%～87.9%と比較的安定していた。



Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.2.2/6

図 2.7.6.33-10 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）

2.7.6.33.4.2.4 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 2.7.6.33.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 49.0%、ダルベポエチン群 47.3%であった。前回来院からの Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合が最も高かった来院は、モリデュスタット群では第 34 週及び第 35 週（いずれも 8.2%）であり、ダルベポエチン群では第 33 週及び第 34 週（いずれも 10.4%）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 2.7.6.33.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 45.8%に増加し、第 52 週に 48.4%であった。ダルベポエチン群では、第 36 週までに 43.4%に増加し、第 52 週に 46.1%であった。

2.7.6.33.4.2.5 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、－0.079g/dL/週（第 2 週から第 4 週）～0.054g/dL/週（第 14 週から第 16 週）であった。また、ダルベポエチン群では、－0.090g/dL/週（第 22 週から第 24 週）～0.094g/dL/週（第 32 週から第 33 週）であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.2.3/1）。

2.7.6.33.4.2.6 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（10.0g/dL 以上 12.0g/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 64.00（26.53）%、ダルベポエチン群では 81.72（15.35）%であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.2.3/2）。

2.7.6.33.4.2.7 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目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/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 63.99（25.28）%、ダルベポエチン群では 80.65（14.92）%であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.2.3/3）。

2.7.6.33.4.2.8 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 2.6%（4／153 例）、ダルベポエチン群で 2.6%（2／76 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 1.3%（2 例）、ダルベポエチン群 2.6%（2 例）であり、その処方理由は、いずれの被験者でも既往歴治療であった。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 2.0%（3 例）、ダルベポエチン群 1.3%（1 例）であった。その処方理由は、モリデュスタット群で有害事象が 1 例及びその他が 3 例、ダルベポエチン群で有害事象が 1 例であった。その他の詳細は、「バイパス手術時の安全性のため」、「大動脈弁狭窄、冠動脈硬化症、不安定狭心症の手術のため」及び「返血不足のため」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。

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 9.8%（15／153 例）、ダルベポエチン群 5.3%（4／76 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 9.2%（14 例）、ダルベポエチン群 5.3%（4 例）であり、その主たる処方理由は、いずれの投与群でも既往歴治療でそれぞれ 7.2%（11 例）及び 3.9%（3 例）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 0.7%（1 例）、その処方理由は緊急治療が 1 例で、ダルベポエチン群ではみられなかった。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。

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 66.0%（101／153 例）、ダルベポエチン群 71.1%（54／76 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 66.0%（101 例）、ダルベポエチン群 71.1%（54 例）であり、その処方理由はいずれの被験者も既往症治療であった。赤血球輸血を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は、モリデュスタット群 3.3%（5 例）であり、ダルベポエチン群ではいなかった。その主たる処方理由は、モリデュスタット群で既往歴治療 2.0%（3 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（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.2.3/4）。

2.7.6.33.4.2.9 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 2.7.6.33.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 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 19.0%、ダルベポエチン群 6.6%であった。来院別では 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 12 週（3.7%）であり、ダルベポエチン群では第 30 週、第 38 週及び第 46 週（各 1.5%）であった。

第 52 週までの治験薬投与期間中に少なくとも 1 つの来院時の Hb 値が 8.0g/dL 未満であった被験者の割合は、モリデュスタット群 7.8%、ダルベポエチン群 1.3%であった。来院別では Hb 値が 8.0g/dL 未満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 6 週（3.4%）であり、ダルベポエチン群では第 24 週及び第 26 週で 1.4%（各 1 例）認められたのみであった。

2.7.6.33.4.3 薬物動態及び薬力学的作用の結果（52 週）

2.7.6.33.4.3.1 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、125 例）で 20.668（5.02）μg/L、第 52 週の投与後 22 時間（トラフ時、114 例）で 13.277（8.17）μg/L、PDV（36 例）では 2.229（8.76）μg/L であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.4.1/1）。

また、PKS において、血漿中 M-1 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、125 例）で 4064.378（11.40）μg/L、第 52 週の投与後 22 時間（トラフ時、114 例）で 1931.427（30.85）μg/L、PDV（36 例）では 341.456（27.14）μg/L であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.4.1/2）。

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。ただし、いずれの測定時点でも血漿中モリデュスタット濃度及び血漿中 M-1 濃度の個々の被験者間のばらつきは大きかった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.4.1/3、Table 14.4.1/4）。

2.7.6.33.4.3.2 薬力学的作用

PDS において、モリデュスタット群では、ベースライン（153 例）の血清中 EPO 濃度の幾何平均（幾何 SD）は、8.921（1.97）IU/L であった。ベースライン値に対する血清中 EPO 濃度（トラフ濃度）の比の幾何平均（幾何 SD）は、第 24 週（122 例）で 0.834（2.29）、第 52 週（114 例）で 0.900（2.49）であった（5.3.5.1.11 PH-41299/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（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.4.2/3）。

2.7.6.33.4.4 安全性の結果（52 週）

2.7.6.33.4.4.1 治験薬の曝露状況

投与期間

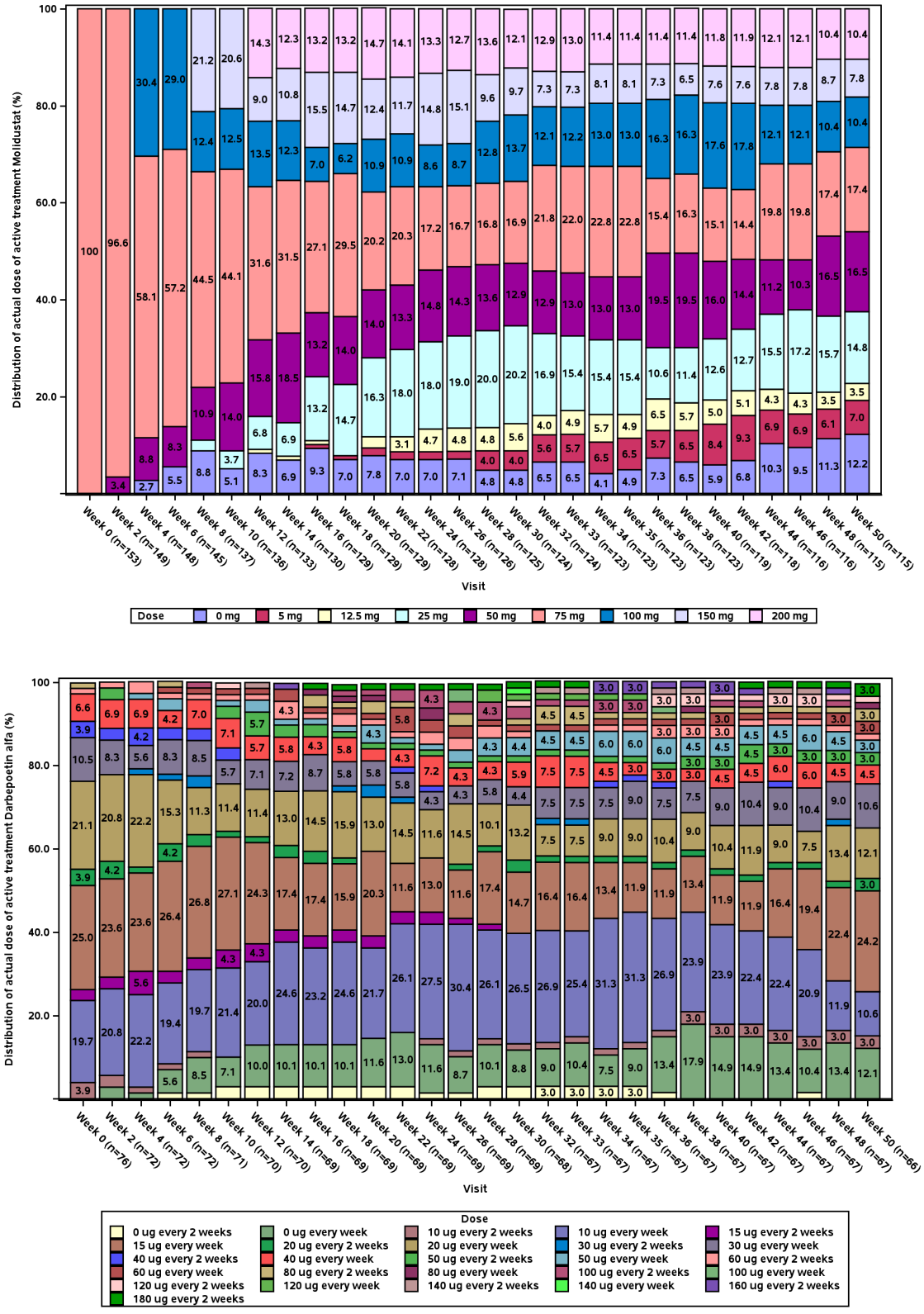
第 52 週までの治験薬投与期間の平均値（SD）及び中央値は、モリデュスタット群でそれぞれ 296.2（117.2）日及び 364.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 315.9（106.8）日及び 364.0 日であった。最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）であった場合を含めた投与期間の平均値（SD）及び中央値は、モリデュスタット群でそれぞれ 305.2（115.1）日及び 364.0 日、ダルベポエチン群でそれぞれ 329.8（96.7）日及び 364.0 日であった。いずれの投与群でも、治験薬の投与期間が 336 日間以上〔最初及び最後の治験薬投与日の投与量が 0（mg、μg）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 116／153 例（75.8%）、ダルベポエチン群 67/76 例（88.2%）〕（5.3.5.1.11 PH-41299/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 24006.0（17484.4）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 79.02（42.65）mg 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 953.6（774.0）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 20.16（14.70）μg であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.1.5/2、Table 14.1.5/3）。

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 2.7.6.33-11 に示す。



Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/ Figure 14.1.5/1

図 2.7.6.33-11 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）

2.7.6.33.4.4.2 有害事象の要約

第 52 週までの TEAE の要約を表 2.7.6.33-19 に示す。

TEAE は、モリデュスタット群 146／153 例（95.4%）及びダルベポエチン群 72／76 例（94.7%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は、それぞれ 5.2%及び 6.6%に認められた。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は、それぞれ 8.5%及び 6.6%で認められた。死亡に至った TEAE は、それぞれ 2 例（1.3%）及び 2 例（2.6%）に認められた。重篤な TEAE は、それぞれ 24.2%及び 18.4%に発現した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 8.5%に認められ、ダルベポエチン群では認められなかった。

表 2.7.6.33-19 TEAE の要約（52 週、SAF）

	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	146 (95.4%)	72 (94.7%)	218 (95.2%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	93 (60.8%)	54 (71.1%)	147 (64.2%)
MODERATE	40 (26.1%)	13 (17.1%)	53 (23.1%)
SEVERE	13 (8.5%)	5 (6.6%)	18 (7.9%)
Any study drug-related AE	8 (5.2%)	5 (6.6%)	13 (5.7%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	6 (3.9%)	4 (5.3%)	10 (4.4%)
MODERATE	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
SEVERE	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Any AE related to procedures required by the protocol	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Any AE leading to discontinuation of study drug	13 (8.5%)	0	13 (5.7%)
Any AE leading to dose interruption	5 (3.3%)	0	5 (2.2%)
Any SAE	37 (24.2%)	14 (18.4%)	51 (22.3%)
Any study drug-related SAE	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	11 (7.2%)	0	11 (4.8%)
AE with outcome death	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)

Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/2

2.7.6.33.4.4.3 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 2.7.6.33-20 に、すべての TEAE を付表 2.7.6.33.a.1-8 に、治験薬と関連のある TEAE を付表 2.7.6.33.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 75 例（49.0%）であり、次いで下痢が 24 例（15.7%）、嘔吐及び挫創が各 18 例（11.8%）に認められた。ダルベポエチン群で最もよくみられた TEAE は上咽頭炎が 42 例（55.3%）、次いで下痢が 16 例（21.1%）、悪心が 11 例（14.5%）に認められた。

いずれの投与群でも 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。モリデュスタット群でみられた治験薬と関連のある TEAE は心嚢液貯留、緑内障、網膜出血、下痢、胃炎、心電図 ST 部分下降、ヘモグロビン減少、低カリウム血症、傾眠及び薬疹が各 1 例（0.7%）

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 は左室肥大、悪心、心突然死、体位性めまい及び頭痛が各 1 例（1.3%）であった。

モリデュスタット群で 2 例以上にみられた高度の TEAE は、シャント閉塞及び大動脈解離各 2 例（1.3%）であり、ダルベポエチン群では 2 例以上に発現した高度の TEAE は認められなかった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/24）。

表 2.7.6.33-20 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=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (2.6%)	4 (5.3%)	8 (3.5%)
Constipation	便秘	12 (7.8%)	6 (7.9%)	18 (7.9%)
Dental caries	齲歯	5 (3.3%)	7 (9.2%)	12 (5.2%)
Diarrhoea	下痢	24 (15.7%)	16 (21.1%)	40 (17.5%)
Nausea	悪心	6 (3.9%)	11 (14.5%)	17 (7.4%)
Periodontal disease	歯周病	2 (1.3%)	4 (5.3%)	6 (2.6%)
Toothache	歯痛	8 (5.2%)	3 (3.9%)	11 (4.8%)
Vomiting	嘔吐	18 (11.8%)	8 (10.5%)	26 (11.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Malaise	倦怠感	1 (0.7%)	6 (7.9%)	7 (3.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Influenza	インフルエンザ	12 (7.8%)	2 (2.6%)	14 (6.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	75 (49.0%)	42 (55.3%)	117 (51.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.7%)	4 (5.3%)	5 (2.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症			
Contusion	挫傷	18 (11.8%)	10 (13.2%)	28 (12.2%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	6 (3.9%)	4 (5.3%)	10 (4.4%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	10 (6.5%)	3 (3.9%)	13 (5.7%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	15 (9.8%)	8 (10.5%)	23 (10.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (2.0%)	4 (5.3%)	7 (3.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Arthralgia	関節痛	13 (8.5%)	5 (6.6%)	18 (7.9%)
Back pain	背部痛	10 (6.5%)	5 (6.6%)	15 (6.6%)
Muscle spasms	筋痙縮	5 (3.3%)	4 (5.3%)	9 (3.9%)
Pain in extremity	四肢痛	9 (5.9%)	2 (2.6%)	11 (4.8%)
Nervous system disorders	神経系障害			
Dizziness	浮動性めまい	7 (4.6%)	5 (6.6%)	12 (5.2%)
Headache	頭痛	5 (3.3%)	5 (6.6%)	10 (4.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Dermatitis contact	接触皮膚炎	6 (3.9%)	4 (5.3%)	10 (4.4%)
Erythema	紅斑	1 (0.7%)	5 (6.6%)	6 (2.6%)
Pruritus	そう痒症	5 (3.3%)	6 (7.9%)	11 (4.8%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/8

2.7.6.33.4.4.4 死亡

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 2 例（1.3%）及びダルベポエチン群 2 例（2.6%）であり、第 36 週以降、治験薬投与後の有害事象より死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/3、14.3.2/1）。

2.7.6.33.4.4.5 重篤な有害事象

第 52 週までの重篤な TEAE を付表 2.7.6.33.a.1-10 に示した。

重篤な TEAE は、モリデュスタット群 37 例（24.2%）及びダルベポエチン群 14 例（18.4%）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シャント狭窄 5 例（3.3%）、シャント閉塞 4 例（2.6%）、不安定狭心症、腎癌、脳梗塞及び大動脈解離が各 2 例（1.3%）であった。ダルベポエチン群では狭心症、大腸ポリープ、シャント狭窄及び末梢動脈閉塞性疾患が各 2 例（2.6%）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は、モリデュスタット群に認められた胃癌、前立腺癌、腫瘍炎症、大動脈解離、不安定狭心症、大動脈弁狭窄、冠動脈硬化症、シャント閉塞、脳梗塞、狭心症、乳癌、敗血症性ショック及び腎癌が各 1 例であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.2/3）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は、ダルベポエチン群の 1 例（1.3%）に発現した心突然死であり、モリデュスタット群では認められなかった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/32）。

2.7.6.33.4.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.33.4.4.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

第 52 週までに、治験薬の投与中止に至った TEAE は、モリデュスタット群 13 例（8.5%）に発現し、ダルベポエチン群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、モリデュスタット群の 2 例以上に発現した事象はなかった（5.3.5.1.11 PH-41299/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（0.7%）に発現した薬疹のみであった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/22）。

2.7.6.33.4.4.6.2 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 5 例（3.3%）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（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/19）。

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

特に注目すべき有害事象として報告された治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群 7 例（4.6%）及びダルベポエチン群 3 例（3.9%）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は「脳卒中及び一過性脳虚血発作」（PT：脳梗塞 2 例、脳幹出血 1 例）3 例（2.0%）、「不安定狭心症」（不安定狭心症）2 例（1.3%）、「心筋梗塞」（急性心筋梗塞）1 例、「その他」（大動脈解離）1 例（0.7%）が認められ、ダルベポエチン群では「脳卒中及び一過性脳虚血発作」（一過性脳虚血発作）1 例（1.3%）、「その他」（心突然死及び出血性ショック各 1 例）2 例（2.6%）が認められた（5.3.5.1.11 PH-41299/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脳梗塞 2 例、不安定狭心症 1 例、及び急性心筋梗塞 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（1.3%）に認められた心突然死であり、モリデュスタット群では認められなかった（5.3.5.1.11 PH-41299/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程した臨床イベントと判定した事象は、モリデュスタット群 7 例（4.6%）及びダルベポエチン群 3 例（3.9%）に認められた。中央判定委員が判定した治験薬投与後の有害事象は、モリデュスタット群では、心血管系の死亡、心筋梗塞／不安定狭心症及び虚血性脳卒中が各 2 例（1.3%）、心筋梗塞及び出血性脳卒中が各 1 例（0.7%）であり、このうち心筋梗塞／不安定狭心症の事象は、いずれも治験責任医師から不安定狭心症と診断され報告されたが、イベント判定で不安定狭心症が否定された。ダルベポエチン群では心血管系の死亡、非心血管系の死亡及び虚血性脳卒中が各 1 例(1.3%)であった（5.3.5.1.11 PH-41299/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心筋梗塞／不安定狭心症 1 例、虚血性脳卒中 2 例及び心筋梗塞 1 例であった。

2.7.6.33.4.4.6.4 MACE

特に注目すべき有害事象の定義に合致して治験責任（分担）医師から報告され、中央判定委員が判定した治験薬投与後の有害事象のうち、「MACE」の定義に該当した事象（原因不明の死亡を含む MACE）は、モリデュスタット群 5 例（3.3%）及びダルベポエチン群 2 例（2.6%）に認められた。MACE は、モリデュスタット群では心血管死及び虚血性脳卒中が各 2 例（1.3%）、心筋梗塞 1 例（0.7%）であり、ダルベポエチン群では心血管死及び虚血性脳卒中が各 1 例（1.3%）であった（5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/36）。このうち、第 36 週以降に発現した MACE は、モリデュスタット群の虚血性脳卒中 2 例及び心筋梗塞 1 例であった。

2.7.6.33.4.4.7 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（5.3.5.1.11 PH-41299/Section 10.5.2）。

2.7.6.33.4.4.8 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

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 2.7.6.33.a.1-2、付図 2.7.6.33.a.1-3、付図 2.7.6.33.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（5.3.5.1.11 PH-41299/Section 10.6.2）。

2.7.6.33.5 結論（52 週）

52 週間の投与期間において、有効性評価の結果から、36 週解析結果と同様に、モリデュスタットの Hb 値の維持効果が示された。安全性において、TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはみられなかったが、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合には投与群間で違いがみられた。治験薬の投与中止に至った TEAE については、モリデュスタットの他の国内第Ⅲ相試験とあわせて評価する。以上より、ESA 治療を受けている透析患者を対象とした 52 週間の用量調節による投与において、モリデュスタットの Hb 値の維持効果並びに安全性及び忍容性はダルベポエチン アルファと概ね大きな違いはみられなかった。