2.7.6.33.a 付録

2.7.6.33.a.1 付表及び付図..... 2

付表 2.7.6.33.a.1- 1 人口統計学的特性（FAS）..... 2

付表 2.7.6.33.a.1- 2 ベースラインの特性（FAS）..... 4

付表 2.7.6.33.a.1- 3 TEAE の発現例数及び発現割合（36 週、SAF）..... 9

付表 2.7.6.33.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）..... 21

付図 2.7.6.33.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）..... 23

付表 2.7.6.33.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）..... 24

付表 2.7.6.33.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）..... 25

付表 2.7.6.33.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）..... 26

付表 2.7.6.33.a.1- 8 TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）..... 29

付表 2.7.6.33.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）..... 44

付表 2.7.6.33.a.1- 10 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）..... 46

付図 2.7.6.33.a.1- 2 収縮期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）..... 50

付図 2.7.6.33.a.1- 3 拡張期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）..... 51

付図 2.7.6.33.a.1- 4 心拍数（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）..... 52

2.7.6.33.a.2 治験薬と関連のある有害事象により死亡した被験者の詳細..... 53

2.7.6.33.a.1 付表及び付図

付表 2.7.6.33.a.1- 1 人口統計学的特性 (FAS)

	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Sex			
Male	91 (59.5%)	49 (64.5%)	140 (61.1%)
Female	62 (40.5%)	27 (35.5%)	89 (38.9%)
Race			
ASIAN	153 (100.0%)	76 (100.0%)	229 (100.0%)
Ethnicity			
NOT HISPANIC OR LATINO	153 (100.0%)	76 (100.0%)	229 (100.0%)
Age(years)			
n	153	76	229
Mean	66.2	64.8	65.7
SD	10.3	10.6	10.4
Min	32	36	32
Median	66.0	65.5	66.0
Max	86	84	86
Age(years) group 01			
< 65	58 (37.9%)	34 (44.7%)	92 (40.2%)
>= 65	95 (62.1%)	42 (55.3%)	137 (59.8%)
Age(years) group 02			
< 75	117 (76.5%)	62 (81.6%)	179 (78.2%)
>= 75	36 (23.5%)	14 (18.4%)	50 (21.8%)
Baseline Weight (kg)			
n	153	76	229
Mean	58.52	58.62	58.55
SD	10.25	12.38	10.97
Min	41.3	40.5	40.5
Median	57.70	55.75	57.30
Max	92.1	127.5	127.5
Baseline Weight (kg) group			
< 55	59 (38.6%)	36 (47.4%)	95 (41.5%)
>= 55	94 (61.4%)	40 (52.6%)	134 (58.5%)
Baseline Height (cm)			
n	153	76	229
Mean	160.86	161.76	161.16
SD	8.47	8.44	8.45
Min	141.0	141.8	141.0
Median	161.50	162.70	161.70
Max	183.3	182.6	183.3
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
n	152	76	228
Mean	22.61	22.25	22.49
SD	3.34	3.12	3.26
Min	15.9	17.2	15.9
Median	22.05	22.05	22.05
Max	33.7	38.2	38.2
Baseline Body Mass Index group (kg/m2)			
missing	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
< 25	123 (80.4%)	65 (85.5%)	188 (82.1%)
>= 25	29 (19.0%)	11 (14.5%)	40 (17.5%)

	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Smoking History			
NEVER	75 (49.0%)	33 (43.4%)	108 (47.2%)
FORMER	60 (39.2%)	30 (39.5%)	90 (39.3%)
CURRENT	18 (11.8%)	13 (17.1%)	31 (13.5%)
Alcohol consumption			
ABSTINENT	86 (56.2%)	42 (55.3%)	128 (55.9%)
LIGHT	62 (40.5%)	33 (43.4%)	95 (41.5%)
MODERATE	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
HEAVY	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.2/1

付表 2.7.6.33.a.1- 2 ベースラインの特性（FAS）

	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Baseline central Hb level (g/dL)			
n	153	76	229
Mean	10.77	10.84	10.79
SD	0.64	0.65	0.64
Min	9.5	9.5	9.5
Median	10.77	10.88	10.80
Max	11.9	12.0	12.0
Baseline central Hb level (g/dL) group			
< 11.0	97 (63.4%)	44 (57.9%)	141 (61.6%)
>= 11.0	56 (36.6%)	32 (42.1%)	88 (38.4%)
Baseline local Hb level (g/dL)			
n	153	76	229
Mean	10.82	10.85	10.83
SD	0.66	0.64	0.65
Min	9.4	9.7	9.4
Median	10.77	10.85	10.77
Max	12.3	12.4	12.4
Baseline local Hb level (g/dL) group			
< 11.0	98 (64.1%)	40 (52.6%)	138 (60.3%)
>= 11.0	55 (35.9%)	36 (47.4%)	91 (39.7%)
Central mean screening Hb level (g/dL)			
n	153	76	229
Mean	10.79	10.87	10.82
SD	0.65	0.64	0.65
Min	9.6	9.5	9.5
Median	10.70	10.85	10.75
Max	12.0	12.0	12.0
Previous ESA dose group			
LOW	152 (99.3%)	76 (100.0%)	228 (99.6%)
HIGH	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Previous ESA dose group recorded in IxRS			
LOW	152 (99.3%)	76 (100.0%)	228 (99.6%)
HIGH	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Prior Thromboembolic Event			
NO	141 (92.2%)	69 (90.8%)	210 (91.7%)
YES	12 (7.8%)	7 (9.2%)	19 (8.3%)
Prior Thromboembolic Event in IxRS			
NO	141 (92.2%)	70 (92.1%)	211 (92.1%)
YES	12 (7.8%)	6 (7.9%)	18 (7.9%)

	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Main cause of CKD			
Gouty nephropathy	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
IgA nephropathy	1 (0.7%)	3 (3.9%)	4 (1.7%)
Membranous nephropathy	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Nephorotic syndrome	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Nephrotic syndrome	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Reflux nephropathy	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Renal failure due to Nephrectomy	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Renal failure due to nephrectomy	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Renal sclerosis	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Vesicoureteral reflux	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
chronic glomerulonephritis	47 (30.7%)	25 (32.9%)	72 (31.4%)
chronic pyelonephritis	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
diabetic nephropathy	48 (31.4%)	24 (31.6%)	72 (31.4%)
nephrosclerosis	25 (16.3%)	15 (19.7%)	40 (17.5%)
nephrotic syndrome	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
polycystic kidney disease	13 (8.5%)	2 (2.6%)	15 (6.6%)
rapidly progressive glomerulonephritis	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
unknown	12 (7.8%)	1 (1.3%)	13 (5.7%)
Main cause of CKD group			
diabetic nephropathy	48 (31.4%)	24 (31.6%)	72 (31.4%)
other	93 (60.8%)	51 (67.1%)	144 (62.9%)
unknown	12 (7.8%)	1 (1.3%)	13 (5.7%)
Duration of CKD (years)			
n	153	76	229
Mean	12.067	10.842	11.660
SD	9.390	8.841	9.210
Min	1.03	1.10	1.03
Median	9.593	7.936	8.589
Max	39.75	36.79	39.75
Medical History of Atrial fibrillation			
NO	146 (95.4%)	73 (96.1%)	219 (95.6%)
YES	7 (4.6%)	3 (3.9%)	10 (4.4%)
Baseline Pulse Rate (BEATS/MIN)			
n	153	76	229
Mean	72.2	71.9	72.1
SD	10.8	11.4	11.0
Min	48	48	48
Median	72.0	71.0	72.0
Max	106	107	107
Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg)			
n	153	76	229
Mean	149.8	148.1	149.2
SD	17.2	18.5	17.6
Min	105	107	105
Median	149.0	147.5	149.0
Max	197	191	197
Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
n	153	76	229
Mean	78.7	79.7	79.0
SD	11.2	10.3	10.9
Min	49	53	49
Median	78.0	79.5	78.0
Max	112	100	112

	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Duration of dialysis (years)			
n	153	76	229
Mean	8.065	7.706	7.946
SD	7.588	7.445	7.526
Min	0.31	0.24	0.24
Median	5.350	5.677	5.498
Max	34.39	32.59	34.39
Baseline total iron binding capacity (umol/L)			
n	153	76	229
Mean	42.1	42.1	42.1
SD	6.6	7.0	6.7
Min	22	28	22
Median	41.6	41.3	41.6
Max	63	67	67
Baseline unsaturated iron binding capacity (umol/L)			
n	153	76	229
Mean	30.0	29.5	29.8
SD	7.0	6.4	6.8
Min	3	14	3
Median	30.4	29.1	30.1
Max	49	48	49
Baseline Transferrin Saturation (%)			
n	153	76	229
Mean	29.2	29.8	29.4
SD	11.1	10.0	10.7
Min	11	14	11
Median	26.5	29.1	27.3
Max	90	59	90
Baseline Transferrin Saturation (%) group			
< 20	21 (13.7%)	11 (14.5%)	32 (14.0%)
>= 20	132 (86.3%)	65 (85.5%)	197 (86.0%)
Baseline Hepcidin (ng/mL)			
n	153	76	229
Mean	48.0	48.9	48.3
SD	40.1	41.5	40.5
Min	1	3	1
Median	34.0	38.9	35.6
Max	196	230	230
Baseline total iron (ug/dL)			
n	153	76	229
Mean	67.6	70.1	68.5
SD	24.1	27.1	25.1
Min	21	27	21
Median	64.0	64.0	64.0
Max	170	171	171
Baseline ferritin (ng/mL)			
n	153	76	229
Mean	118.7	115.4	117.6
SD	115.5	119.1	116.5
Min	11	8	8
Median	76.7	81.9	77.9
Max	741	803	803
Baseline Ferritin (ng/mL) group			
< 100	90 (58.8%)	44 (57.9%)	134 (58.5%)
>= 100	63 (41.2%)	32 (42.1%)	95 (41.5%)

	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Baseline Vitamin B12 (pmol/L)			
n	142	73	215
Mean	336.6	324.9	332.6
SD	184.0	172.7	179.9
Min	102	142	102
Median	288.5	265.6	283.3
Max	1070	989	1070
Baseline folate (nmol/L)			
n	153	76	229
Mean	224.8	166.1	205.3
SD	634.4	596.5	621.4
Min	9	9	9
Median	15.2	15.0	15.2
Max	3218	3603	3603
Baseline Potassium (mmol/L) in Serum			
n	153	76	229
Mean	4.67	4.70	4.68
SD	0.67	0.58	0.64
Min	2.9	3.5	2.9
Median	4.70	4.70	4.70
Max	6.4	6.2	6.4
Baseline Hemoglobin A1C (%) in Blood - Calculated			
n	153	76	229
Mean	5.72	5.66	5.70
SD	0.88	0.65	0.81
Min	4.4	4.7	4.4
Median	5.50	5.50	5.50
Max	9.7	8.0	9.7
Baseline LDL Cholesterol (mg/dL) in Serum			
n	153	76	229
Mean	91.0	87.4	89.8
SD	26.4	26.8	26.5
Min	31	35	31
Median	89.0	85.5	87.0
Max	200	143	200
Baseline HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum			
n	153	76	229
Mean	49.9	51.2	50.3
SD	16.0	17.8	16.6
Min	21	19	19
Median	48.0	46.0	47.0
Max	101	117	117
Baseline Triglycerides (mg/dL) in Serum			
n	153	76	229
Mean	112.2	107.9	110.7
SD	81.5	61.3	75.3
Min	30	31	30
Median	92.0	90.5	91.0
Max	551	362	551
Baseline C Reactive Protein (mg/dL) in Serum			
n	153	76	229
Mean	0.256	0.217	0.243
SD	0.623	0.629	0.624
Min	0.02	0.02	0.02
Median	0.080	0.075	0.080
Max	5.69	5.38	5.69

	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Baseline Erythropoietin (IU/L) in Serum			
n	153	76	229
Mean	11.378	12.190	11.647
SD	9.362	13.462	10.872
Min	1.67	2.22	1.67
Median	8.540	7.450	8.410
Max	66.04	94.17	94.17

Median: based on safety analysis set.
ESA treatment: Epoetin alfa (including Epoetin kappa) , Epoetin beta, Darbepoetin alfa and Epoetin beta pegol.
Central mean screening Hb level: Mean of all Hb in screening period
Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.1.2/8

付表 2.7.6.33.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=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		144 (94.1%)	72 (94.7%)	216 (94.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Blood loss anaemia	失血性貧血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	8 (5.2%)	5 (6.6%)	13 (5.7%)
Angina pectoris	狭心症	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Palpitations	動悸	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Congenital renal cyst	先天性腎嚢胞	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Presbyacusis	老人性難聴	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Tinnitus	耳鳴	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Vertigo	回転性めまい	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)

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%)
Eye disorders	眼障害	30 (19.6%)	7 (9.2%)	37 (16.2%)
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Borderline glaucoma	境界域緑内障	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Cataract	白内障	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Chalazion	霰粒腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Conjunctival deposit	結膜沈着物	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Dry eye	ドライアイ	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Entropion	眼瞼内反	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eye allergy	眼のアレルギー	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eye pain	眼痛	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eyelid rash	眼瞼発疹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Glaucoma	緑内障	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Keratitis	角膜炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Lenticular opacities	水晶体混濁	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Ocular hyperaemia	眼充血	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Periorbital inflammation	眼窩周囲の炎症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Retinal artery stenosis	網膜動脈狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Retinal detachment	網膜剥離	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Retinal exudates	網膜滲出物	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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	64 (41.8%)	35 (46.1%)	99 (43.2%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (2.6%)	3 (3.9%)	7 (3.1%)
Abdominal pain	腹痛	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
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%)
Duodenitis	十二指腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Dyspepsia	消化不良	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Enteritis	小腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Faeces discoloured	変色便	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Food poisoning	食中毒	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastric polyps	胃ポリープ	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastritis	胃炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Haematemesis	吐血	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Haemorrhoids	痔核	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.7%)	0	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	4 (2.6%)	3 (3.9%)	7 (3.1%)
Nausea	悪心	4 (2.6%)	8 (10.5%)	12 (5.2%)
Periodontal disease	歯周病	1 (0.7%)	3 (3.9%)	4 (1.7%)
Proctitis	直腸炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Stomatitis	口内炎	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (2.6%)
Subileus	亜イレウス	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Toothache	歯痛	6 (3.9%)	2 (2.6%)	8 (3.5%)
Vomiting	嘔吐	13 (8.5%)	7 (9.2%)	20 (8.7%)

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%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (11.1%)	13 (17.1%)	30 (13.1%)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Chest pain	胸痛	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Injection site erosion	注射部位びらん	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Malaise	倦怠感	1 (0.7%)	4 (5.3%)	5 (2.2%)
Oedema	浮腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Physical deconditioning	体調不良	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Puncture site bruise	穿刺部位内出血	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Puncture site erythema	穿刺部位紅斑	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Puncture site reaction	穿刺部位反応	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Pyrexia	発熱	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (2.6%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)

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%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	96 (62.7%)	46 (60.5%)	142 (62.0%)
Bronchitis	気管支炎	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cystitis	膀胱炎	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Folliculitis	毛包炎	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gingivitis	歯肉炎	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (2.0%)	1 (1.3%)	4 (1.7%)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Impetigo	膿痂疹	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Influenza	インフルエンザ	12 (7.8%)	2 (2.6%)	14 (6.1%)
Localised infection	限局性感染	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	70 (45.8%)	38 (50.0%)	108 (47.2%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.3%)	3 (3.9%)	5 (2.2%)
Otitis externa	外耳炎	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Paronychia	爪囲炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Parotitis	耳下腺炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Periodontitis	歯周炎	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Pharyngitis	咽頭炎	3 (2.0%)	3 (3.9%)	6 (2.6%)
Pneumonia	肺炎	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Shunt infection	シャント感染	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.7%)	4 (5.3%)	5 (2.2%)

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%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	57 (37.3%)	27 (35.5%)	84 (36.7%)
Animal bite	動物咬傷	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Compression fracture	圧迫骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Contusion	挫傷	12 (7.8%)	5 (6.6%)	17 (7.4%)
Dialysis disequilibrium syndrome	透析不均衡症候群	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Eye contusion	眼挫傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eye injury	眼外傷	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Face injury	顔面損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Fall	転倒	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Foot fracture	足骨折	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Inadequate haemodialysis	不適正な血液透析	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Joint injury	関節損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Ligament injury	靭帯損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	6 (3.9%)	3 (3.9%)	9 (3.9%)
Limb injury	四肢損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	8 (5.2%)	3 (3.9%)	11 (4.8%)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Scratch	引っかき傷	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Seroma	漿液腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Shunt malfunction	シャント機能不全	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	6 (3.9%)	0	6 (2.6%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	13 (8.5%)	6 (7.9%)	19 (8.3%)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (2.6%)
Stab wound	刺創	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Thermal burn	熱傷	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Vascular access site complication	血管確保部位合併症	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	3 (2.0%)	1 (1.3%)	4 (1.7%)

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%)
Wound	創傷	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Investigations	臨床検査	20 (13.1%)	6 (7.9%)	26 (11.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.6%)	0	4 (1.7%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Blood pressure decreased	血圧低下	4 (2.6%)	0	4 (1.7%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Influenza A virus test positive	Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	14 (9.2%)	9 (11.8%)	23 (10.0%)
Carnitine deficiency	カルニチン欠損症	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Decreased appetite	食欲減退	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Fluid overload	水分過負荷	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (1.3%)	3 (3.9%)	5 (2.2%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Hypoglycaemia	低血糖	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Malnutrition	栄養障害	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)

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%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	42 (27.5%)	17 (22.4%)	59 (25.8%)
Arthralgia	関節痛	8 (5.2%)	3 (3.9%)	11 (4.8%)
Arthritis	関節炎	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Arthropathy	関節障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Back pain	背部痛	9 (5.9%)	3 (3.9%)	12 (5.2%)
Bone pain	骨痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Flank pain	側腹部痛	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (1.3%)	3 (3.9%)	5 (2.2%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (3.3%)	2 (2.6%)	7 (3.1%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Myalgia	筋肉痛	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Neck mass	頚部腫瘤	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Neck pain	頚部痛	3 (2.0%)	1 (1.3%)	4 (1.7%)
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Pain in extremity	四肢痛	5 (3.3%)	0	5 (2.2%)
Periarthritis	関節周囲炎	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Trigger finger	弾発指	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)

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%)
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）	10 (6.5%)	4 (5.3%)	14 (6.1%)
Cardiac neoplasm unspecified	詳細不明の心臓新生物	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Colon cancer	結腸癌	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Gastric cancer	胃癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Lipoma	脂肪腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Papilloma	乳頭腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Parathyroid tumour benign	良性副甲状腺腫瘍	0	1 (1.3%)	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%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Vocal cord neoplasm	声帯新生物	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	14 (9.2%)	15 (19.7%)	29 (12.7%)
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Dizziness	浮動性めまい	4 (2.6%)	5 (6.6%)	9 (3.9%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Headache	頭痛	2 (1.3%)	5 (6.6%)	7 (3.1%)
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Somnolence	傾眠	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Product issues	製品の問題	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Device breakage	医療機器破損	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)

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%)
Psychiatric disorders	精神障害	7 (4.6%)	4 (5.3%)	11 (4.8%)
Delirium	譫妄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Dysphoria	不快気分	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Insomnia	不眠症	6 (3.9%)	2 (2.6%)	8 (3.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Haematuria	血尿	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Oliguria	乏尿	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Menorrhagia	月経過多	0	1 (1.3%)	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	16 (10.5%)	9 (11.8%)	25 (10.9%)
Allergic pharyngitis	アレルギー性咽頭炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Asthma	喘息	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Cough	咳嗽	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (2.6%)
Epistaxis	鼻出血	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	5 (3.3%)	2 (2.6%)	7 (3.1%)
Pleural effusion	胸水	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Pulmonary oedema	肺水腫	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Vocal cord leukoplakia	声帯白斑症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	29 (19.0%)	15 (19.7%)	44 (19.2%)
Alopecia areata	円形脱毛症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blister	水疱	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	4 (2.6%)	2 (2.6%)	6 (2.6%)
Drug eruption	薬疹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Dry skin	皮膚乾燥	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Eczema	湿疹	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Erythema	紅斑	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Hyperkeratosis	過角化	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Keloid scar	ケロイド瘢痕	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Neurodermatitis	神経皮膚炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Onycholysis	爪甲剥離症	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Pruritus	そう痒症	3 (2.0%)	4 (5.3%)	7 (3.1%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Urticaria	蕁麻疹	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Xeroderma	乾皮症	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Cataract operation	白内障手術	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Tooth extraction	抜歯	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)

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%)
Vascular disorders	血管障害	10 (6.5%)	7 (9.2%)	17 (7.4%)
Aortic dissection	大動脈解離	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Hypertension	高血圧	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Hypotension	低血圧	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	1 (1.3%)	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%)
Vascular pain	血管痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Venous hypertension	静脈性高血圧	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)

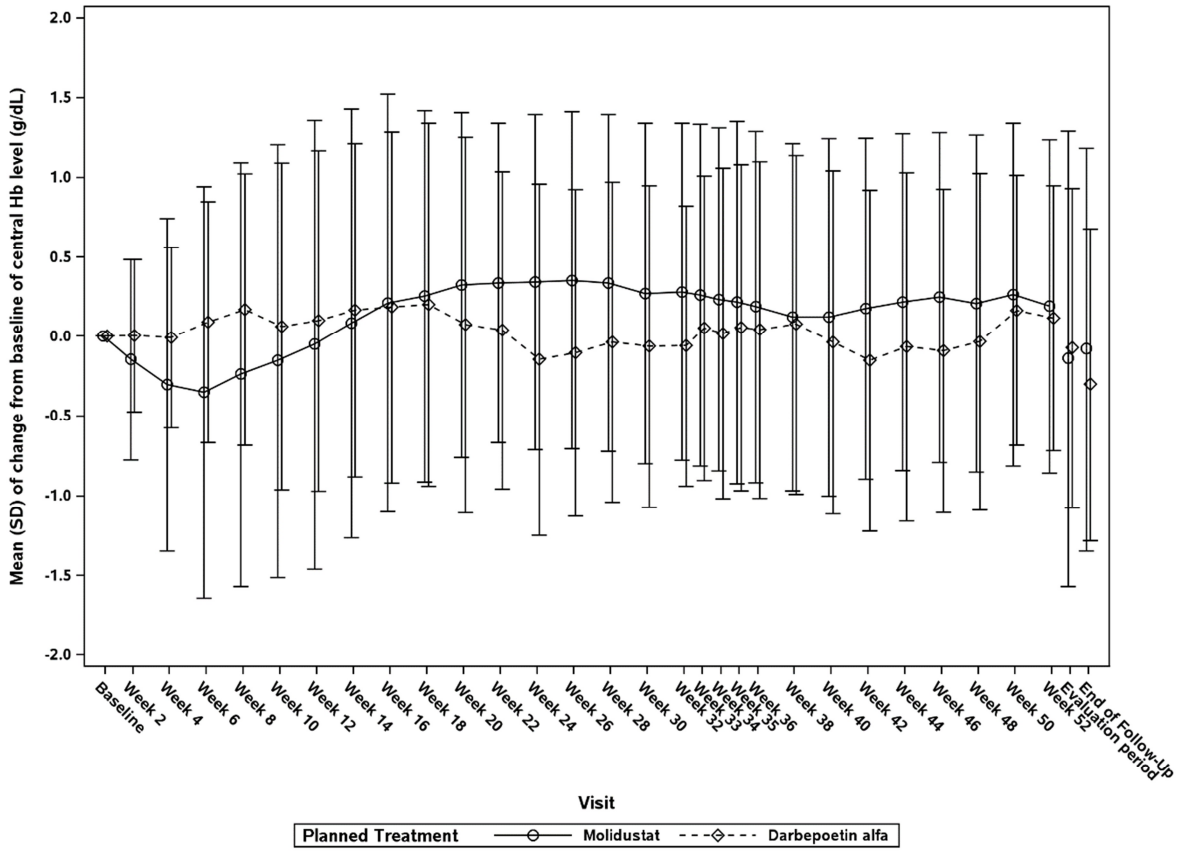
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.8 PH-40450/Table 14.3.1.1/7

付表 2.7.6.33.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=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
	Week 38	122	10.93	0.86	8.4	10.90	12.7	122	0.12	1.09	-2.4	0.18	2.7
	Week 40	121	10.93	0.88	7.8	10.90	12.9	121	0.12	1.13	-3.3	0.20	3.0
	Week 42	117	11.01	0.86	9.3	10.90	13.4	117	0.18	1.07	-2.6	0.20	3.2
	Week 44	116	11.04	0.85	9.4	10.80	14.1	116	0.22	1.06	-1.9	0.13	3.2
	Week 46	115	11.07	0.83	9.3	11.00	13.6	115	0.25	1.04	-2.0	0.20	2.9
	Week 48	114	11.04	0.85	9.3	11.00	13.7	114	0.21	1.06	-2.4	0.20	4.1
	Week 50	114	11.10	0.92	9.4	10.90	15.2	114	0.26	1.08	-2.2	0.27	3.4
	Week 52	114	11.02	0.95	8.0	11.05	14.1	114	0.19	1.05	-2.8	0.18	3.3
	End of Follow-Up	151	10.69	1.12	7.6	10.70	13.4	151	-0.08	1.27	-2.8	-0.10	3.4

		Value at visit						Change from Baseline					
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
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
	Week 38	67	10.87	0.79	9.5	10.80	13.1	67	0.07	1.07	-1.9	0.03	3.5
	Week 40	67	10.76	0.84	9.1	10.70	12.4	67	-0.04	1.08	-2.1	-0.13	2.8
	Week 42	67	10.65	0.86	8.7	10.60	12.2	67	-0.15	1.07	-2.5	-0.17	2.5
	Week 44	67	10.73	0.89	8.5	10.70	12.6	67	-0.07	1.09	-2.7	-0.10	2.8
	Week 46	67	10.71	0.84	8.4	10.80	13.1	67	-0.09	1.02	-2.8	0.00	2.0
	Week 48	67	10.76	0.90	8.8	10.80	12.5	67	-0.03	1.06	-2.5	0.10	2.6
	Week 50	66	10.95	0.68	9.3	11.00	12.2	66	0.16	0.85	-2.1	0.20	2.2
	Week 52	65	10.89	0.71	9.6	11.00	12.6	65	0.11	0.83	-2.2	0.13	1.7
	End of Follow-Up	74	10.51	0.98	8.2	10.45	12.7	74	-0.30	0.98	-2.6	-0.47	2.6

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: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.2.2/1



Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.2.2/2

付図 2.7.6.33.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 2.7.6.33.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=153 n / m (%)	Darbepoetin alfa N=76 n / m (%)
At least once during treatment period*	74 / 151(49.0)	35 / 74(47.3)
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)
Week 38	2 / 121(1.7)	2 / 67(3.0)
Week 40	1 / 121(0.8)	1 / 67(1.5)
Week 42	2 / 117(1.7)	1 / 67(1.5)
Week 44	2 / 116(1.7)	1 / 67(1.5)
Week 46	0 / 115(0.0)	1 / 67(1.5)
Week 48	2 / 114(1.8)	1 / 67(1.5)
Week 50	3 / 114(2.6)	4 / 66(6.1)
Week 52	5 / 114(4.4)	1 / 65(1.5)
End of Follow-Up	8 / 151(5.3)	0 / 74(0.0)

n: The number of subjects whose Hb rise is above 0.5 g/dL/week
m: The number of subjects who had a valid 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
Bayer: /by-sasp/patdb/projects/853934/19352/stat/prod/pgms/t_14_2_eff_hb_rise_pre.sas 06FEB2020 5:53
End of table
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.2.2/8

付表 2.7.6.33.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=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%)
Week 38	70 (45.8%)	33 (43.4%)
Week 40	71 (46.4%)	33 (43.4%)
Week 42	71 (46.4%)	33 (43.4%)
Week 44	71 (46.4%)	34 (44.7%)
Week 46	71 (46.4%)	34 (44.7%)
Week 48	71 (46.4%)	34 (44.7%)
Week 50	71 (46.4%)	35 (46.1%)
Week 52	74 (48.4%)	35 (46.1%)
End of Follow-Up	79 (51.6%)	35 (46.1%)

Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.2.2/9

付表 2.7.6.33.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=153)	Darbepoetin alfa (N=76)
At least once during treatment period*	n	153 (100.0%)	76 (100.0%)
	>=13.0	29 (19.0%)	5 (6.6%)
	<8.0	12 (7.8%)	1 (1.3%)
Baseline	n	153 (100.0%)	76 (100.0%)
	>=13.0	0	0
	<8.0	0	0
Week 2	n	151 (100.0%)	74 (100.0%)
	>=13.0	0	1 (1.4%)
	<8.0	0	0
Week 4	n	149 (100.0%)	72 (100.0%)
	>=13.0	2 (1.3%)	0
	<8.0	2 (1.3%)	0
Week 6	n	147 (100.0%)	72 (100.0%)
	>=13.0	3 (2.0%)	0
	<8.0	5 (3.4%)	0
Week 8	n	139 (100.0%)	71 (100.0%)
	>=13.0	3 (2.2%)	0
	<8.0	2 (1.4%)	0
Week 10	n	138 (100.0%)	71 (100.0%)
	>=13.0	4 (2.9%)	0
	<8.0	4 (2.9%)	0
Week 12	n	135 (100.0%)	71 (100.0%)
	>=13.0	5 (3.7%)	0
	<8.0	3 (2.2%)	0
Week 14	n	131 (100.0%)	69 (100.0%)
	>=13.0	3 (2.3%)	0
	<8.0	0	0
Week 16	n	130 (100.0%)	69 (100.0%)
	>=13.0	4 (3.1%)	0
	<8.0	0	0
Week 18	n	129 (100.0%)	68 (100.0%)
	>=13.0	1 (0.8%)	0
	<8.0	0	0
Week 20	n	129 (100.0%)	69 (100.0%)
	>=13.0	4 (3.1%)	1 (1.4%)
	<8.0	1 (0.8%)	0
Week 22	n	128 (100.0%)	69 (100.0%)
	>=13.0	1 (0.8%)	1 (1.4%)
	<8.0	1 (0.8%)	0
Week 24	n	126 (100.0%)	69 (100.0%)
	>=13.0	4 (3.2%)	0
	<8.0	1 (0.8%)	1 (1.4%)
Week 26	n	127 (100.0%)	69 (100.0%)
	>=13.0	2 (1.6%)	1 (1.4%)
	<8.0	0	1 (1.4%)

Visit	Hb level (g/dL)	Molidustat (N=153)	Darbepoetin alfa (N=76)
Week 28	n	125 (100.0%)	69 (100.0%)
	>=13.0	2 (1.6%)	1 (1.4%)
	<8.0	0	0
Week 30	n	123 (100.0%)	68 (100.0%)
	>=13.0	2 (1.6%)	1 (1.5%)
	<8.0	0	0
Week 32	n	124 (100.0%)	68 (100.0%)
	>=13.0	0	0
	<8.0	0	0
Week 33	n	122 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	1 (0.8%)	0
	<8.0	0	0
Week 34	n	122 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	2 (1.6%)	0
	<8.0	0	0
Week 35	n	122 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	1 (0.8%)	0
	<8.0	0	0
Week 36	n	121 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	1 (0.8%)	0
	<8.0	0	0
Week 38	n	122 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	0	1 (1.5%)
	<8.0	0	0
Week 40	n	121 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	0	0
	<8.0	1 (0.8%)	0
Week 42	n	117 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	2 (1.7%)	0
	<8.0	0	0
Week 44	n	116 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	1 (0.9%)	0
	<8.0	0	0
Week 46	n	115 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	1 (0.9%)	1 (1.5%)
	<8.0	0	0
Week 48	n	114 (100.0%)	67 (100.0%)
	>=13.0	2 (1.8%)	0
	<8.0	0	0
Week 50	n	114 (100.0%)	66 (100.0%)
	>=13.0	4 (3.5%)	0
	<8.0	0	0
Week 52	n	114 (100.0%)	65 (100.0%)
	>=13.0	3 (2.6%)	0
	<8.0	0	0

Visit	Hb level (g/dL)	Molidustat (N=153)	Darbepoetin alfa (N=76)
End of Follow-Up	n	151 (100.0%)	74 (100.0%)
	>=13.0	2 (1.3%)	0
	<8.0	1 (0.7%)	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: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.2.3/5

付表 2.7.6.33.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=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		146 (95.4%)	72 (94.7%)	218 (95.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Blood loss anaemia	失血性貧血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	14 (9.2%)	8 (10.5%)	22 (9.6%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Angina pectoris	狭心症	2 (1.3%)	3 (3.9%)	5 (2.2%)
Angina unstable	不安定狭心症	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Arrhythmia	不整脈	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Atrial fibrillation	心房細動	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Palpitations	動悸	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Congenital renal cyst	先天性腎嚢胞	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (2.6%)	4 (5.3%)	8 (3.5%)
Ear haemorrhage	耳出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Presbyacusis	老人性難聴	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Tinnitus	耳鳴	1 (0.7%)	3 (3.9%)	4 (1.7%)
Vertigo	回転性めまい	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Goitre	甲状腺腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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%)
Eye disorders	眼障害	39 (25.5%)	11 (14.5%)	50 (21.8%)
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Borderline glaucoma	境界域緑内障	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Cataract	白内障	5 (3.3%)	0	5 (2.2%)
Chalazion	霰粒腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Conjunctival deposit	結膜沈着物	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	4 (2.6%)	2 (2.6%)	6 (2.6%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Corneal erosion	角膜びらん	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Corneal opacity	角膜混濁	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Diabetic retinal oedema	糖尿病性網膜浮腫	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	4 (2.6%)	0	4 (1.7%)
Dry eye	ドライアイ	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (2.6%)
Entropion	眼瞼内反	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eye allergy	眼のアレルギー	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eye pain	眼痛	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eyelid rash	眼瞼発疹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Glaucoma	緑内障	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Keratitis	角膜炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Lenticular opacities	水晶体混濁	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Ocular hyperaemia	眼充血	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)
Periorbital inflammation	眼窩周囲の炎症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Retinal artery stenosis	網膜動脈狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Retinal detachment	網膜剥離	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Retinal exudates	網膜滲出物	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Retinal tear	網膜裂孔	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Rhegmatogenous retinal detachment	裂孔原性網膜剥離	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Trichiasis	睫毛乱生	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Visual acuity reduced	視力低下	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)

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	78 (51.0%)	46 (60.5%)	124 (54.1%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (2.6%)	4 (5.3%)	8 (3.5%)
Abdominal pain	腹痛	6 (3.9%)	1 (1.3%)	7 (3.1%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (2.6%)
Anal fissure	裂肛	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
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%)
Dental cyst	歯嚢胞	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Diarrhoea	下痢	24 (15.7%)	16 (21.1%)	40 (17.5%)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Duodenitis	十二指腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Dyspepsia	消化不良	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Enteritis	小腸炎	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Faeces discoloured	変色便	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Food poisoning	食中毒	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Gastric polyps	胃ポリープ	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastritis	胃炎	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Haematemesis	吐血	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Haemorrhoids	痔核	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Large intestinal ulcer	大腸潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	4 (2.6%)	3 (3.9%)	7 (3.1%)
Nausea	悪心	6 (3.9%)	11 (14.5%)	17 (7.4%)
Pancreatic cyst	膵嚢胞	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pancreatolithiasis	膵石症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Periodontal disease	歯周病	2 (1.3%)	4 (5.3%)	6 (2.6%)
Proctitis	直腸炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Stomatitis	口内炎	6 (3.9%)	3 (3.9%)	9 (3.9%)
Subileus	亜イレウス	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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%)
Tongue haemorrhage	舌出血	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
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	23 (15.0%)	17 (22.4%)	40 (17.5%)
Chest discomfort	胸部不快感	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Chest pain	胸痛	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Feeling abnormal	異常感	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Injection site erosion	注射部位びらん	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Malaise	倦怠感	1 (0.7%)	6 (7.9%)	7 (3.1%)
Oedema	浮腫	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Physical deconditioning	体調不良	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Puncture site bruise	穿刺部位内出血	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Puncture site erythema	穿刺部位紅斑	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Puncture site reaction	穿刺部位反応	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Pyrexia	発熱	6 (3.9%)	1 (1.3%)	7 (3.1%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)

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%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	103 (67.3%)	50 (65.8%)	153 (66.8%)
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Bronchitis	気管支炎	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Conjunctivitis	結膜炎	4 (2.6%)	0	4 (1.7%)
Cystitis	膀胱炎	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Enterocolitis viral	ウイルス性腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Folliculitis	毛包炎	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Gastroenteritis	胃腸炎	6 (3.9%)	1 (1.3%)	7 (3.1%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gingivitis	歯肉炎	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Herpes zoster	帯状疱疹	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Impetigo	膿痂疹	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Influenza	インフルエンザ	12 (7.8%)	2 (2.6%)	14 (6.1%)
Localised infection	限局性感染	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	75 (49.0%)	42 (55.3%)	117 (51.1%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.3%)	3 (3.9%)	5 (2.2%)
Otitis externa	外耳炎	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Paronychia	爪囲炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Parotitis	耳下腺炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Periodontitis	歯周炎	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	3 (2.0%)	3 (3.9%)	6 (2.6%)
Pneumonia	肺炎	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Shunt infection	シャント感染	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Tinea infection	白癬感染	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Tinea pedis	足部白癬	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Tonsillitis	扁桃炎	4 (2.6%)	0	4 (1.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.7%)	4 (5.3%)	5 (2.2%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)

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%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	68 (44.4%)	39 (51.3%)	107 (46.7%)
Animal bite	動物咬傷	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Compression fracture	圧迫骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Contusion	挫傷	18 (11.8%)	10 (13.2%)	28 (12.2%)
Dialysis disequilibrium syndrome	透析不均衡症候群	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Eye contusion	眼挫傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Eye injury	眼外傷	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Eyelid contusion	眼瞼挫傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Face injury	顔面損傷	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Fall	転倒	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Foot fracture	足骨折	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Head injury	頭部損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Heat illness	熱中症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Inadequate haemodialysis	不適正な血液透析	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Injury corneal	角膜損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Joint injury	関節損傷	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Ligament injury	靭帯損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	6 (3.9%)	4 (5.3%)	10 (4.4%)
Limb injury	四肢損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Lower limb fracture	下肢骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Procedural haemorrhage	処置による出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Procedural hypotension	処置による低血圧	10 (6.5%)	3 (3.9%)	13 (5.7%)
Procedural pain	処置による疼痛	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Pubis fracture	恥骨骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Scratch	引っかき傷	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Seroma	漿液腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Shunt malfunction	シャント機能不全	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	6 (3.9%)	2 (2.6%)	8 (3.5%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	15 (9.8%)	8 (10.5%)	23 (10.0%)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	7 (4.6%)	2 (2.6%)	9 (3.9%)
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Skin wound	皮膚創傷	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Stab wound	刺創	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Thermal burn	熱傷	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Vascular access site erythema	血管確保部位紅斑	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Vascular access site pain	血管確保部位疼痛	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Vascular access site pruritus	血管確保部位そう痒感	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Wound	創傷	1 (0.7%)	3 (3.9%)	4 (1.7%)
Investigations	臨床検査	20 (13.1%)	8 (10.5%)	28 (12.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2.6%)	0	4 (1.7%)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Blood pressure decreased	血圧低下	4 (2.6%)	0	4 (1.7%)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Electrocardiogram ST-T change	心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Influenza A virus test positive	Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	20 (13.1%)	13 (17.1%)	33 (14.4%)
Carnitine deficiency	カルニチン欠損症	3 (2.0%)	2 (2.6%)	5 (2.2%)
Decreased appetite	食欲減退	4 (2.6%)	3 (3.9%)	7 (3.1%)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Fluid overload	水分過負荷	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (2.0%)	4 (5.3%)	7 (3.1%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Hypoglycaemia	低血糖	3 (2.0%)	1 (1.3%)	4 (1.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Hypozincaemia	低亜鉛血症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Malnutrition	栄養障害	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)

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%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	53 (34.6%)	24 (31.6%)	77 (33.6%)
Arthralgia	関節痛	13 (8.5%)	5 (6.6%)	18 (7.9%)
Arthritis	関節炎	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Arthropathy	関節障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Back pain	背部痛	10 (6.5%)	5 (6.6%)	15 (6.6%)
Bone pain	骨痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Bursal fluid accumulation	滑液貯留	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Flank pain	側腹部痛	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Foot deformity	足変形	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Muscle spasms	筋痙縮	5 (3.3%)	4 (5.3%)	9 (3.9%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	7 (4.6%)	2 (2.6%)	9 (3.9%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Myalgia	筋肉痛	6 (3.9%)	1 (1.3%)	7 (3.1%)
Neck mass	頚部腫瘤	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Neck pain	頚部痛	3 (2.0%)	1 (1.3%)	4 (1.7%)
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Pain in extremity	四肢痛	9 (5.9%)	2 (2.6%)	11 (4.8%)
Periarthritis	関節周囲炎	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (2.6%)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Trigger finger	弾発指	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)

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%)
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）	15 (9.8%)	4 (5.3%)	19 (8.3%)
Benign cardiac neoplasm	心臓の良性新生物	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Breast cancer	乳癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Colon cancer	結腸癌	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Gastric cancer	胃癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Lipoma	脂肪腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Oral neoplasm benign	口腔の良性新生物	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Papilloma	乳頭腫	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Parathyroid tumour benign	良性副甲状腺腫瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Prostate cancer	前立腺癌	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%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Tumour inflammation	腫瘍炎症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Vocal cord neoplasm	声帯新生物	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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%)
Nervous system disorders	神経系障害	24 (15.7%)	19 (25.0%)	43 (18.8%)
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Cognitive disorder	認知障害	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Dementia	認知症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Dizziness	浮動性めまい	7 (4.6%)	5 (6.6%)	12 (5.2%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Dysgeusia	味覚不全	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Headache	頭痛	5 (3.3%)	5 (6.6%)	10 (4.4%)
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Myelopathy	脊髄症	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Somnolence	傾眠	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Spondylitic myelopathy	脊椎炎性脊髄症	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Syncope	失神	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Product issues	製品の問題	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Device breakage	医療機器破損	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	9 (5.9%)	6 (7.9%)	15 (6.6%)
Delirium	譫妄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Dysphoria	不快気分	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Insomnia	不眠症	7 (4.6%)	3 (3.9%)	10 (4.4%)
Rapid eye movement sleep behaviour disorder	レム睡眠行動障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (2.6%)	4 (5.3%)	8 (3.5%)
Dysuria	排尿困難	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Haematuria	血尿	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Oliguria	乏尿	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Pollakiuria	頻尿	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Renal mass	腎腫瘤	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Menorrhagia	月経過多	0	1 (1.3%)	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	29 (19.0%)	11 (14.5%)	40 (17.5%)
Allergic cough	アレルギー性咳嗽	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Allergic pharyngitis	アレルギー性咽頭炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Asthma	喘息	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cough	咳嗽	7 (4.6%)	1 (1.3%)	8 (3.5%)
Epistaxis	鼻出血	2 (1.3%)	3 (3.9%)	5 (2.2%)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	6 (3.9%)	2 (2.6%)	8 (3.5%)
Pleural effusion	胸水	0	2 (2.6%)	2 (0.9%)
Pulmonary oedema	肺水腫	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Throat irritation	咽喉刺激感	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	4 (2.6%)	2 (2.6%)	6 (2.6%)
Vocal cord leukoplakia	声帯白斑症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	42 (27.5%)	24 (31.6%)	66 (28.8%)
Alopecia areata	円形脱毛症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blister	水疱	3 (2.0%)	1 (1.3%)	4 (1.7%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	6 (3.9%)	4 (5.3%)	10 (4.4%)
Drug eruption	薬疹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Dry skin	皮膚乾燥	3 (2.0%)	0	3 (1.3%)
Eczema	湿疹	3 (2.0%)	3 (3.9%)	6 (2.6%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Erythema	紅斑	1 (0.7%)	5 (6.6%)	6 (2.6%)
Excessive granulation tissue	過剰肉芽組織	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	5 (3.3%)	2 (2.6%)	7 (3.1%)
Hyperkeratosis	過角化	4 (2.6%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Keloid scar	ケロイド瘢痕	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Miliaria	汗疹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Neurodermatitis	神経皮膚炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Onycholysis	爪甲剥離症	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Papule	丘疹	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pruritus	そう痒症	5 (3.3%)	6 (7.9%)	11 (4.8%)
Rash	発疹	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Urticaria	蕁麻疹	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Xeroderma	乾皮症	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.7%)	3 (3.9%)	4 (1.7%)
Cataract operation	白内障手術	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Nail operation	爪手術	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Tooth extraction	抜歯	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)

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%)
Vascular disorders	血管障害	14 (9.2%)	8 (10.5%)	22 (9.6%)
Aortic dissection	大動脈解離	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Hypertension	高血圧	4 (2.6%)	2 (2.6%)	6 (2.6%)
Hypotension	低血圧	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (2.6%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.3%)	2 (2.6%)	4 (1.7%)
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Vascular pain	血管痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Venous hypertension	静脈性高血圧	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: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/7

付表 2.7.6.33.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=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		8 (5.2%)	5 (6.6%)	13 (5.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	0	1 (1.3%)	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	2 (1.3%)	1 (1.3%)	3 (1.3%)
Diarrhoea	下痢	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Gastritis	胃炎	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%)

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%)

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 14.3.1.1/12

付表 2.7.6.33.a.1- 10 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（52 週、SAF）

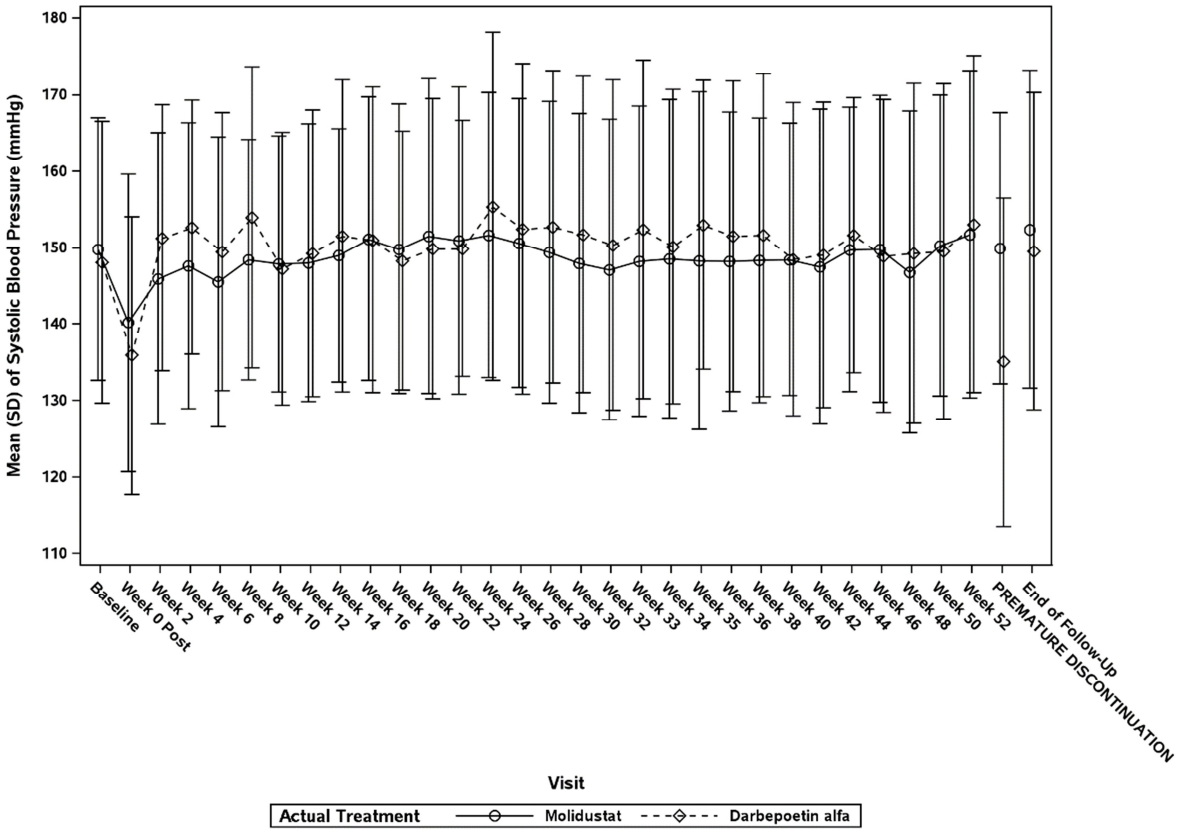
Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.1	MedDRA-J	Molidustat N=153 (100%)	Darbepoetin alfa N=76 (100%)	Total N=229 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		37 (24.2%)	14 (18.4%)	51 (22.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Blood loss anaemia	失血性貧血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (3.3%)	3 (3.9%)	8 (3.5%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Angina pectoris	狭心症	1 (0.7%)	2 (2.6%)	3 (1.3%)
Angina unstable	不安定狭心症	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	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%)	5 (6.6%)	7 (3.1%)
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%)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0	1 (1.3%)	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%)

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%)
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	5 (3.3%)	1 (1.3%)	6 (2.6%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Localised infection	限局性感染	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	11 (7.2%)	4 (5.3%)	15 (6.6%)
Head injury	頭部損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
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%)	1 (1.3%)	5 (2.2%)
Shunt stenosis	シャント狭窄	5 (3.3%)	2 (2.6%)	7 (3.1%)
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%)	3 (3.9%)	5 (2.2%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Back pain	背部痛	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Periarthritis	関節周囲炎	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Sacroiliitis	仙腸骨炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)

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%)
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）	7 (4.6%)	1 (1.3%)	8 (3.5%)
Breast cancer	乳癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Colon cancer	結腸癌	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Gastric cancer	胃癌	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Prostate cancer	前立腺癌	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%)
Tumour inflammation	腫瘍炎症	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (2.0%)	1 (1.3%)	4 (1.7%)
Brain stem haemorrhage	脳幹出血	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
Spondylitic myelopathy	脊椎炎性脊髄症	0	1 (1.3%)	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	1 (0.7%)	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	1 (1.3%)	1 (0.4%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Vascular disorders	血管障害	3 (2.0%)	3 (3.9%)	6 (2.6%)
Aortic dissection	大動脈解離	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
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%)

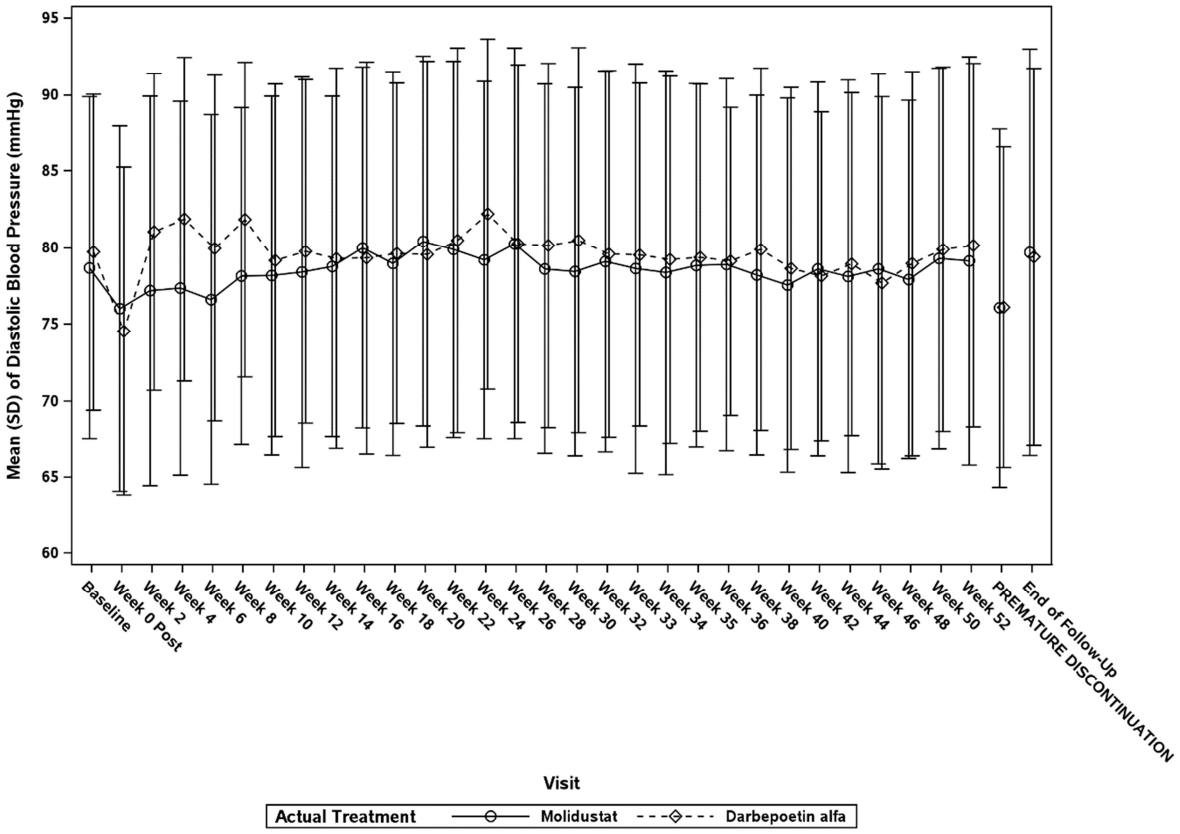
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Table 14.3.1.1/30



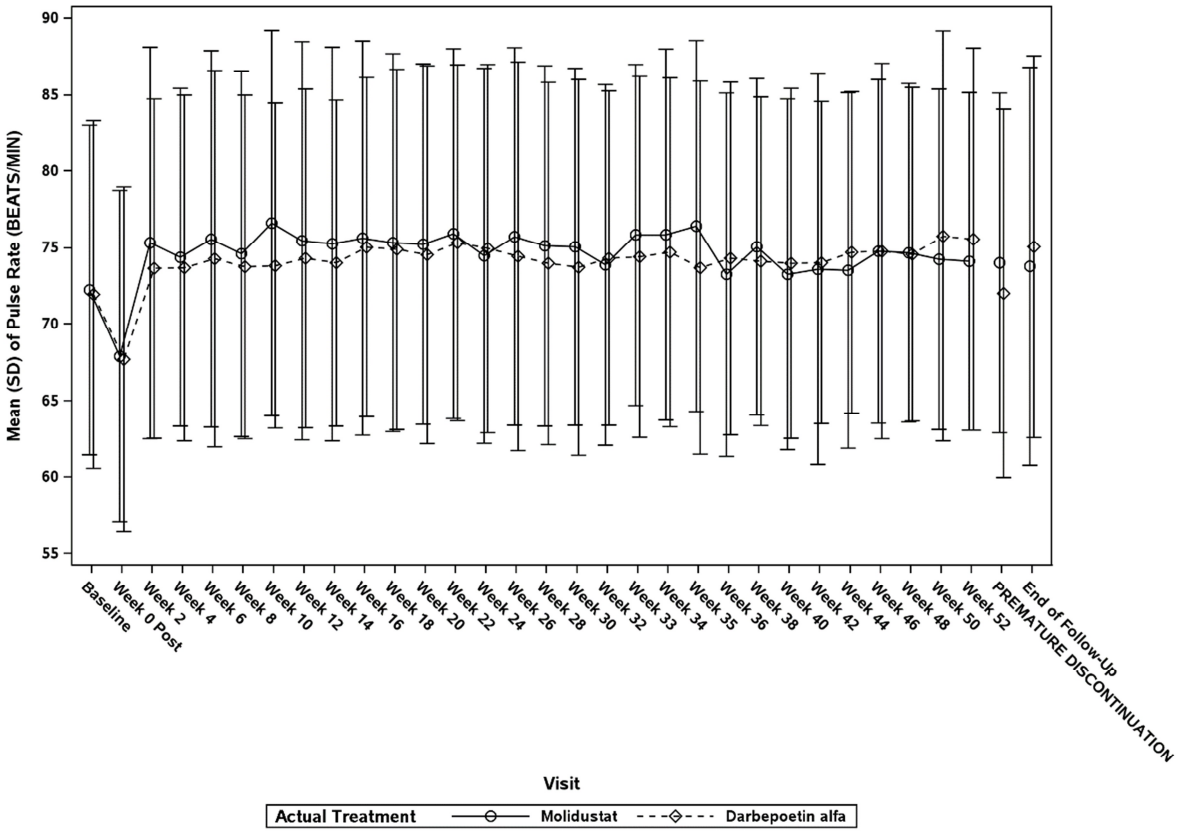
Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.3.5/1

付図 2.7.6.33.a.1- 2 収縮期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）



Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.3.5/2

付図 2.7.6.33.a.1- 3 拡張期血圧（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）



Source: 5.3.5.1.11 PH-41299/Figure 14.3.5/3

付図 2.7.6.33.a.1- 4 心拍数（平均値±SD）の推移（52 週、SAF）

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

Subject identifier	[redacted]	
Year of birth	19[redacted]	
Sex	Male	
Height (cm)	15[redacted]	
Base line weight (kg)	5[redacted]4	
Race	Asian	
Study drug	Darbepoetin alfa	
Start / stop dates of study drug	17 SEP 20[redacted] / 17 DEC 20[redacted]年	
Event	Acute cardiac death (MedDRA PT: 心突然死)	
Intensity	Severe	
Serious (yes/no)	Yes	
Start / stop date of event	24 DEC 20[redacted]年 / 24 DEC 20[redacted]年	
Date of last dose of study drug before event	17 DEC 20[redacted]年	
Action taken	Not applicable	
Outcome of event	Fatal	
[Date of death]	24 DEC 20[redacted]年	
Relationship to study drug	Investigator's assessment	Sponsor's assessment
	Yes	No

赤血球造血刺激因子製剤（ESA）にて治療中の腎性貧血を合併した透析を受けている日本人慢性腎臓病（CKD）患者を対象とし、モリデュスタットの有効性及び安全性をダルベポエチン アルファと比較検討する本試験に、7[redacted]歳の男性が組入れられ、ダルベポエチン アルファ及びモリデュスタットプラセボを投与された。

- 被験者に高血圧、高脂血症、糖尿病及び心疾患の既往歴はなかった。
- 併用療法：フロセミド、炭酸カルシウム、等。
- 身長 15[redacted]cm、体重 5[redacted].4kg、BMI 21.1kg/m^2、ベースライン時の血圧値 [redacted]/[redacted]mmHg、脈拍[redacted]回／分。
- 被験者はモリデュスタット／プラセボの 75mg/日及びダルベポエチン アルファ／プラセボの 30μg/週を開始用量として、治験薬を投与された。
- 92 日目（13 週目）、施設にて血液透析が実施された。体重は 5[redacted].3kg であり、有害事象の報告はなかった。
- 99 日目の朝、家族により被験者の死亡が確認され、心肺停止状態のまま病院に運ばれた。心肺蘇生が実施されたが、被験者は同日死亡した。治験責任医師は、明確な説明がつかないとして治験薬との因果関係を否定しなかったが、治験依頼者は透析患者では急性心筋梗塞の発現割合が高いことから、治験薬であるモリデュスタットとの因果関係を否定した。
- 剖検なし。
- 治験実施期間中の Hb 値は目標範囲内であり、Hb 値及び血圧の過剰上昇もみられなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.34 【国内試験】赤血球造血刺激因子製剤治療を受けていない腎性貧血を合併した透析患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 19351（報告書番号 PH-40447）

参照項目：5.3.5.2.1 PH-40447

2.7.6.34.1 試験計画の概要

試験の標題：

赤血球造血刺激因子製剤治療を受けていない腎性貧血を合併した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検討する多施設共同、非盲検、単群、第Ⅲ相試験

実施医療機関：20 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 1 月 22 日 最後の被験者の完了日： 2018 年 11 月 20 日	

目的：

主要目的

赤血球造血刺激因子製剤（ESA）治療を受けていない腎性貧血を合併した透析患者を対象とし、治験薬投与開始から 8 週後までの最初の用量変更時におけるヘモグロビン（Hb）値の上昇速度、及び 24 週間投与の最後の 4 週間におけるレスポンダー割合により、モリデュスタットを 24 週間投与した際の有効性を評価する。

副次目的

- モリデュスタットの 24 週間投与における安全性及び忍容性を評価する。
- モリデュスタットの 24 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（貧血改善効果及び改善維持効果）及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、単群、第Ⅲ相試験である。

腎性貧血と診断され現在 ESA 治療を受けていない透析患者（Hb 値 8.0g/dL 以上 10.0g/dL 未満）にモリデュスタットを投与し、Hb 値を目標範囲内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に改善し維持するようモリデュスタットの用量を調節した。

最長 12 週間のスクリーニング期間に、被験者の適格性を評価した。

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 24 週間を治験薬投与期間とした。モリデュスタットの用量調節来院は 4 週ごととした。第 4 週（来院 5）では、治験薬投与開始後の急激な Hb 値の変動を抑えるための用量調節を行った。第 8 週（来院 7）から 4 週ごとの用量調節来院では、治験実施計画書に規定した用量調節のアルゴリズムに従って、各被験者の Hb 値に基づいてモリデュスタットの用量が決定され、音声／Web 応答システム（IxRS）を介して治験責任（分担）医師に指示された。調節した用量は来院日の翌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。

治験薬投与期間の最後の 4 週間、すなわち、投与 21 週目開始日〔第 20 週（来院 10）の翌日〕から投与 24 週目最終日〔第 24 週（EOT 来院）〕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 21、22、23 及び 24 週（来院 11、12、13 及び EOT 来院）とした。

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）、モリデュスタットを一定期間休薬した後（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 2.7.6.34-1 に示す。試験スケジュールは 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 7-4 を参照。

被験薬：

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

用法・用量：

モリデュスタットを 1 日 1 回経口投与

開始用量は、1 日 1 回 75mg とした。

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

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

第 4 週（来院 5）の用量調節基準を表 2.7.6.34-1 に、第 8 週（来院 7）から 4 週ごとの用量調節来院における用量調節基準を表 2.7.6.34-2 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 2.7.6.34-3 に示す。なお、有害事象のために治験薬の投与を中断した場合には、中断前に投与していた用量でモリデュスタットの投与を再開することとした。

投与期間：

24 週間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 治験薬割当て前に 2 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
- 治験薬割当て前 8 週間以内に ESA 治療、又は低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬の投与を受けていないもの。ただし、ESA 治療を一定期間中断した患者においては、Hb 値の平均（透析前、2 日以上の間隔をあけて中央検査機関で 2 回測定）が最後の ESA 投与後の Hb 値（透析前、中央検査機関測定）から 0.5g/dL 以上低下し、最後の ESA 投与日から治験薬割当てまでの期間がエポエチン アルファ又はベータで 1 週間を超える、ダルベポエチン アルファで 2 週間を超える、又はエポエチン ベータ ペゴルで 4 週間を超えるもの
- スクリーニング時の最後の 2 回に測定された Hb 値（透析前、中央検査機関測定）の平均が 8.0g/dL 以上 10.0g/dL 未満（2 日以上の間隔をあけて 2 回の測定を行い、かつ差が 1.2g/dL 未満であること）で、スクリーニング時の最後の Hb 測定が治験薬割当て前 14 日以内のもの
- スクリーニング時のフェリチン値が 50ng/mL 以上のもの
- スクリーニング時の血清葉酸値及び血清ビタミン B12 が基準値下限を超えるもの

主な除外基準

- 重大な活動性出血に至る疾患を有するもの
- 活動性の溶血が認められるもの、又は溶血症候群と診断されたもの
- 骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、骨髄線維症、又は赤芽球癆の既往又は現病歴があるもの
- ヘモジデローシス、又はヘモクロマトーシスの既往又は現病歴があるもの
- 遺伝性異常ヘモグロビン症（鎌状赤血球症、β-サラセミア、重症型サラセミアなど）の既往又は現病歴があるもの
- スクリーニング時に新生血管加齢黄斑変性症、又は糖尿病性増殖性網膜症など、侵襲性の治療（眼内注射又はレーザー光凝固術）を必要とする増殖性の脈絡膜、又は網膜疾患を有するもの
- 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患が貧血の主な原因と判断されるもの
- 癌の既往又は現病歴があるもの、ただし子宮頸部上皮内癌、治療後の基底細胞癌、表在性膀胱腫瘍（Ta、Tis 及び T1）、及び治験薬割当て前 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）
- 治験薬割当て前 8 週間以内に貧血に対する赤血球輸血を受けたもの
- 治験薬割当て前 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
- 治験薬割当て前 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
- 治験薬割当て前 8 週間以内にタンパク同化ホルモン、エナント酸テストステロン又はメピチオスタンの投与を受けたもの
- 治験薬割当て前 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
- 治験薬割当て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

- 第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）

  用量変更には、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。
- 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〔第 21、22、23 及び 24 週（来院 11、12、13 及び EOT 来院）〕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。

副次評価項目

- 第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）
- レスポンダーの各基準を満たす被験者の割合
- 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合
- Hb 値及びベースラインからの変化量（各来院時の測定値及び評価期間中の平均値）
- 評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（ただし、評価期間中の 4 回の測定のうち 2 つ以上の測定値が得られていること）
- 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合
- 各来院間隔の Hb 値の上昇速度が、少なくとも 1 つの来院間隔で 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合〔2 つの測定間の変化量（g/dL）／2 つの来院間隔（週）により算出〕

その他の評価項目

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

なお、本試験では、スクリーニング期間中に想定外の Hb 値の低下が認められたため（表 2.7.6.34-9 参照）、以下の評価項目については、試験開始前に定義していたベースライン値〔スクリーニング期間の最後の 2 回、及びベースライン来院（第 0 週）の中央検査機関測定の Hb 値の平均値〕に替えて第 0 週の Hb 値を用いた場合の Hb 値の変化量又は上昇速度を、その他の評価項目とした。

- 第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）
- 第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）
- 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（g/dL/週）
- ベースラインから第 8 週の Hb 値の上昇速度（g/dL/週）

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、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：

投与例として約 25 例

設定根拠：

統計学的な被験者数の設計は行っておらず、実施可能性から設定した。

解析方法：

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬を割り当てられ、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 21、22、23 及び 24 週（来院 11、12、13 又は EOT 来院）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
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を割り当てられた被験者のうち、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）：治験薬を割り当てられた被験者のうち、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者で、治験薬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）：治験薬を割り当てられた被験者のうち、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

すべての変数について、適切な方法により記述的に要約した。すなわち、カテゴリカル変数については頻度表、連続変数については要約統計量（平均、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を用いて示した。なお、原則として、有効性の解析に使用する Hb 値は中央検査機関測定値とし、治験実施医療機関測定値は安全性解析に使用した。有効性解析において中央検査機関測定値が欠測のため治験実施医療機関測定値で補完する場合については事前に規定した。主要評価項目に関する補完規定を以下に示す。有効性データの取扱いの詳細は 5.3.5.2.1 PH-40447/Section 7.6.4.1 を参照。

- 「第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）」に関する補完規定：

  最初の用量変更時に評価可能な Hb 値（規定来院日の中央検査機関測定値）が得られなかった場合は、利用可能な Hb 値が得られるまで、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〔第 8 週までの最初の用量変更時、又は第 8 週（第 8 週までに用量変更がなかった場合）〕の治験実施医療機関測定値、（2）当該来院日以前に測定された直近の中央検査機関測定値、（3）当該来院日以前に測定された直近の治験実施医療機関測定値。

  （1）～（3）を適用後も利用可能なデータがない場合は、最悪値補完の考え方により、起こり得る最悪値である 8.0g/dL を使用する。
- 「レスポンダー割合」に関する補完規定：

  レスポンダーの基準 1 及び 2 について、評価期間中の 4 回の規定来院日で得られた評価可能な中央検査機関測定値が 2 つ未満の場合、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評価期間中の Hb 値が 1 つのみであった場合には、定義に従い、レスポンダーの基準 1 及び 2 のいずれも満たさず、非レスポンダーとして取り扱う。

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

有効性の解析

有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。PPS は感度解析に用いた。有効性の主要評価項目について、記述統計量を用いて要約し、両側 95%信頼区間も算出した。信頼区間の算出には、Hb 値の上昇速度の平均値に関しては 1 変量の t 統計量、レスポンダー割合に関しては Clopper-Pearson の方法を用いた。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、記述統計量を用いて要約した。

安全性の解析

安全性の解析には SAF を用いた。各被験者の同意書への署名時点から追跡調査期間の終了までに発現したすべての有害事象を収集し、このうち、治験薬投与開始後に発現した有害事象を「治験薬投与後の有害事象」、治験薬投与開始から EOT 来院の 3 日後までに発現した有害事象を「治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）」と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 21.1 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に集計した。有害事象の重症度は軽度、中等度及び高度の 3 段階で評価した。有害事象と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師の判断により「関連なし」又は「関連あり」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、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、来院ごとに記述統計量を用いて要約した。心電図の異常について発現割合を算出した。また、心電図の計量パラメータについては測定値及びベースラインからの変化量を来院ごとに要約した。眼科検査については、各項目（眼科医による眼底検査、前眼部検査及び眼圧測定）を来院ごとに要約した。

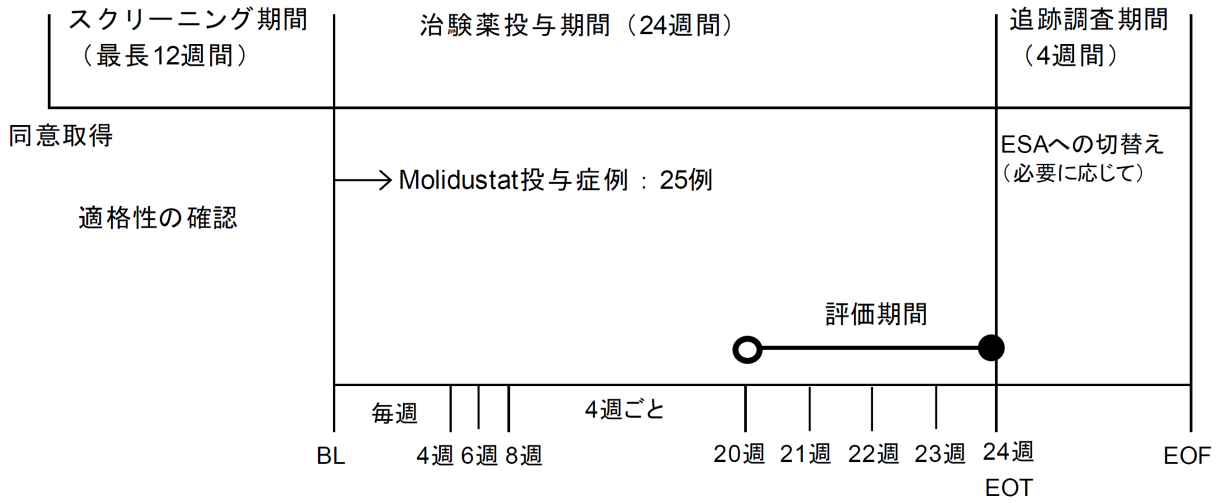
薬物動態及び薬力学的作用の解析

薬物動態及び薬力学的作用の評価項目の解析にはそれぞれ PKS 及び PDS を用いた。血漿中モリデュスタット濃度、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。

探索的評価項目の解析

探索的評価項目の解析には SAF を用いた。結果は記述的に要約した。



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 2.7.6.34-1 試験デザイン

表 2.7.6.34-1 第 4 週（来院 5）の用量調節基準

投与開始から 4 週間あたりの Hb 値の上昇	Hb 値	
0.5g/dL 未満	9.5g/dL 未満	1 段階増量する
	9.5g/dL 以上	同じ用量を維持する
0.5g/dL 以上 1.0g/dL 未満	すべての値	
1.0g/dL 以上 2.0g/dL 以下	10.0g/dL 以下	
	10.0g/dL 超	1 段階減量する
2.0g/dL 超	すべての値	

ベースライン来院（第 0 週、来院 1）から第 4 週（来院 5）までの間に、Hb 値の過剰上昇によってモリデュスタットの用量が変更されていた場合は、第 4 週（来院 5）では、本表に従った用量調節は行わず、用量は維持する。ただし、第 4 週（来院 5）で Hb 値の過剰上昇が新たに認められた場合は、用量を 1 段階減量する。

表 2.7.6.34-2 第 8 週（来院 7）から 4 週ごとの用量調節来院における用量調節基準

Hb 値	
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。この中断をした場合、次回以降の用量調節来院日で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が 10.0g/dL 未満に低下すれば、モリデュスタットの投与を再開する。モリデュスタットの再開用量は 1 日 1 回 5mg とする。

治験実施医療機関で測定した Hb 値が 13.0g/dL 以上となり、投与を中断した場合、次回以降の規定来院日で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が 12.0g/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、モリデュスタットの投与を再開する。中断時の用量が 1 日 1 回 5mg であった場合、モリデュスタットの再開用量は 1 日 1 回 5mg とする。

表 2.7.6.34-3 治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項

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

治験実施医療機関で測定した Hb 値の過剰上昇が認められた場合、IxRS の指示に基づきモリデュスタットの用量を 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、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モリデュスタットの投与を再開する。モリデュスタットの再開用量は 1 日 1 回 5mg とする。

2.7.6.34.2 成績

2.7.6.34.2.1 試験対象集団

2.7.6.34.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.34-4 に示す。

日本人患者 32 例が本試験に組入れられた。このうち 25 例が治験薬を割り当てられ、その全例がモリデュスタットの投与を受けた。18／25 例（72.0%）が治験薬投与期間及び追跡調査期間を完了し、治験を完了した。

スクリーニング脱落した 7 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 5 例、被験者の同意撤回が 2 例であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.1/6）。

治験薬投与期間を中止した 7 例（28.0%）の中止理由は、治験責任（分担）医師の判断（緊急治療の実施）が 5 例（20.0%）、有害事象が 2 例（8.0%）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.1/7）。治験薬投与期間を中止した 7 例全例が追跡調査期間を完了した。

表 2.7.6.34-4 被験者の内訳（組入れられた全被験者）

Disposition	Molidustat	Total
Number of subjects		
Enrolled		32
Screening failures		7
Assigned to Treatment	25 (100.0%)	25 (100.0%)
Study drug never administered	0	0
Treated	25 (100.0%)	25 (100.0%)
Did not complete Treatment	7 (28.0%)	7 (28.0%)
Complete Treatment	18 (72.0%)	18 (72.0%)
Did not complete Follow-up	0	0
Completed Follow-up	25 (100.0%)	25 (100.0%)
Did not complete study	7 (28.0%)	7 (28.0%)
Completed study	18 (72.0%)	18 (72.0%)

Completed study: completed both Treatment and Follow-up.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.1/5

2.7.6.34.2.1.2 解析対象集団

本試験に組入れられ、治験薬を割り当てられた 25 例全例が、FAS、SAF、PKS 及び PDS に採用された。PPS には、治験薬の投与を中止し、評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった 7 例が除外され、18 例（72.0%）が採用された（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.1/4）。

2.7.6.34.2.1.3 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 2.7.6.34.a.1-1 に、ベースラインの特性を付表 2.7.6.34.a.1-2 に示した。

FAS において、男性被験者は 60.0%（15／25 例）であった。25 例全例がアジア人（日本人）であり、年齢の平均値は 65.9 歳で、65 歳以上の被験者が半数以上（15 例、60.0%）、75 歳以上の被験者が約 1/4（6 例、24.0%）であった。体重の平均値は 59.32kg、BMI の平均値は 22.58kg/m^2 であった。

FAS において、ベースラインにおける Hb の中央検査機関測定値の平均値は 9.21g/dL であり、ベースラインの Hb 値が 9.0g/dL 以上の被験者が 80.0%（20 例）を占めた。また、ベースラインにおける Hb の治験実施医療機関測定値の平均値は 9.19g/dL であった。

1 例（4.0%）を除いて透析開始後に ESA 治療歴があり、治験薬投与開始前 8 週間以内に ESA の投与を受けた被験者は 64.0%（16 例）であった。治験薬投与前の最後の ESA 投与での 1 週間あたりの投与量の平均値は 2953.3IU/週、1 週間あたりの体重あたりの投与量の平均値は 50.7IU/週/kg であった。ESA のウォッシュアウト期間の平均値は 6.8 週であった。血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、急性下肢虚血）の既往は、被験者の大半（22 例、88.0%）がなしであった。血栓塞栓症の既往ありと報告された 3 例（12.0%）はいずれも脳血管発作の既往があった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.3/3）。

慢性腎臓病（CKD）の主な病因としては糖尿病性腎症（9 例、36.0%）が最も多く、次いで慢性糸球体腎炎（7 例、28.0%）であった。治験薬割当てまでの CKD 罹患期間は 1.32～36.92 年であり、その平均値は 11.976 年、中央値は 9.295 年であった。治験薬割当てまでの透析歴は 0.07～35.17 年であり、その平均値は 7.360 年、中央値は 3.945 年で、透析歴 5 年未満の被験者が半数以上（16 例、64.0%）であった。

CKD 及び腎性貧血以外の主な病歴（基本語）としては高血圧（24 例、96.0%）が最も多く、次いで高リン酸塩血症（22 例、88.0%）、続発性副甲状腺機能亢進症（19 例、76.0%）、便秘（17 例、68.0%）、鉄欠乏性貧血、及びそう痒症（各 14 例、56.0%）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.3/1）。

SAF において、25 例全例が前治療薬を使用していた。最もよく用いられた前治療薬〔Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類〕は抗貧血製剤（24 例、96.0%）であり、次いで眼科用薬（21 例、84.0%）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.4/1）。前治療薬として抗貧血製剤を使用した被験者は、「鉄剤」が 2 例（8.0%）、「ビタミン B12 と葉酸」が 3 例（12.0％）、「その他の抗貧血製剤」が 23 例（92.0％）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.4/2）。前治療薬として「その他の抗貧血製剤」を使用した被験者は、ESA が 24 例（96.0%）、HIF-PH 阻害薬が 2 例（8.0%）であった。HIF-PH 阻害薬の使用歴がある 2 例はいずれも、本試験への組入れ前に参加した他の臨床試験で治験薬として HIF-PH 阻害薬（ロキサデュスタット又はプラセボ）を処方され、その投与が本試験での治験薬割当ての 8 週間前までに終了していた被験者であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.4/9、Listing 16.2.4/12、Listing 16.2.5/1）。

2.7.6.34.2.2 有効性の結果

2.7.6.34.2.2.1 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 99.86％であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.5/4）。

2.7.6.34.2.2.2 主要評価項目

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

FAS を対象に算出した、第 8 週までの最初の用量変更時における中央検査機関測定の Hb 値の上昇速度（g/dL/週）を表 2.7.6.34-5 に示す。

ベースラインからの上昇速度の平均値は、－0.030g/dL/週〔95％信頼区間（CI）：－0.1683、0.1079〕であった。なお、上昇速度は、第 8 週までの最初の用量変更時（第 8 週までに用量変更がなかった場合は第 8 週時）におけるベースラインからの変化量を開始用量の投与期間で除して算出した。

表 2.7.6.34-5 第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度（g/dL/週）（FAS）

		Molidustat (N=25)
Rate of rise in central Hb (g/dL/week)	N	25
	Nmiss	0
	Mean	-0.030
	SD	0.335
	Min	-0.97
	Median	-0.004
	Max	0.60
	95% CI	-0.1683, 0.1079

Abbreviations: CI=confidence interval, Hb=hemoglobin, Max=maximum, Min=minimum, Nmiss=number of missing values, SD=standard deviation
95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated using one-sample t-statistics.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/1

感度解析として、PPS を対象に算出した、第 8 週までの最初の用量変更時における中央検査機関測定の Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、0.081g/dL/週（95％CI：－0.0388、0.2010）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/3）。また、FAS を対象に算出した、第 8 週までの最初の用量変更時における治験実施医療機関測定の Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、－0.059g/dL/週（95％CI：－0.2255、0.1071）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/4）。

また、主要評価項目で用いたベースライン値〔スクリーニング期間の最後の 2 回、及びベースライン来院（第 0 週）の中央検査機関測定の Hb 値の平均値〕に替えて、第 0 週の Hb 値を用いた場合の上昇速度を、その他の評価項目として解析した。FAS を対象に算出した、第 8 週までの最初の用量変更時における中央検査機関測定の Hb 値の第 0 週からの上昇速度の平均値は、0.080g/dL/週（95％CI：－0.0527、0.2129）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/7）。

2.7.6.34.2.2.2.2 レスポンダー割合

FAS における中央検査機関測定の Hb 値に基づくレスポンダー割合を表 2.7.6.34-6 に示す。

レスポンダー割合は 56.0%〔14／25 例（95%CI：34.9、75.6）〕であった。

表 2.7.6.34-6 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]
Responder	Molidustat	14/ 25 (56.0)	(34.9, 75.6)
Response criterion 1	Molidustat	14/ 25 (56.0)	(34.9, 75.6)
Response criterion 2	Molidustat	16/ 25 (64.0)	(42.5, 82.0)
Response criterion 3	Molidustat	20/ 25 (80.0)	(59.3, 93.2)

Abbreviations: CI=confidence interval, Hb=hemoglobin
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)
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)
Response criterion 3: No rescue treatment up to the end of the evaluation period
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
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/2

感度解析として、PPS における中央検査機関測定の Hb 値に基づくレスポンダー割合は 77.8%〔14／18 例（95%CI：52.4、93.6）〕であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/5）。また、FAS における治験実施医療機関測定の Hb 値に基づくレスポンダー割合は 60.0%〔15／25 例（95%CI：38.7、78.9）〕であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/6）。

2.7.6.34.2.2.3 副次評価項目

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

第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、－0.030g/dL/週（95％CI：－0.1668、0.1074）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/1）。

また、第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値の第 0 週からの上昇速度の平均値は、0.094g/dL/週（95%CI：－0.0383、0.2265）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/8）。

2.7.6.34.2.2.3.2 レスポンダーの各基準を満たす被験者の割合

FAS において中央検査機関測定の Hb 値に基づきレスポンダーの基準 1「評価期間中（第 21、22、23 及び 24 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 56.0%〔14／25 例（95%CI：34.9、75.6）〕、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 64.0%〔16／25 例（95%CI：42.5、82.0）〕、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 80.0%〔20／25 例（95%CI：59.3、93.2）〕であった（表 2.7.6.34-6）。

感度解析として、PPS において中央検査機関測定の Hb 値に基づきレスポンダーの基準 1 を満たした被験者の割合は 77.8%〔14／18 例（95%CI：52.4、93.6）〕、基準 2 を満たした被験者

の割合は 88.9%〔16／18 例（95%CI：65.3、98.6）〕、基準 3 を満たした被験者の割合は 100.0％〔18／18 例（95％CI：81.5、100.0）〕であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/5）。また、FAS において治験実施医療機関測定の Hb 値に基づきレスポンダーの基準 1 を満たした被験者の割合は 64.0%〔16／25 例（95%CI：42.5、82.0）〕、基準 2 を満たした被験者の割合は 60.0%〔15／25 例（95%CI：38.7、78.9）〕、基準 3 を満たした被験者の割合は 80.0%〔20／25 例（95%CI：59.3、93.2）〕であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.1/6）。

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

各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合を表 2.7.6.34-7 に示す。

目標 Hb 値の下限（10.0g/dL）以上を達成した被験者の累積割合は、第 12 週に 50%を上回って 64.0%（16／25 例）となり、第 20 週に 76.0%（19／25 例）となった後、評価期間（第 21、22、23 及び 24 週）には変わらなかった。EOF 来院では 84.0%（21／25 例）であった。

表 2.7.6.34-7 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値の下限以上を少なくとも 1 回達成した被験者の累積割合（FAS）

Visit	Molidustat N=25 (100%)
Baseline	0
Week 1	2 (8.0%)
Week 2	3 (12.0%)
Week 3	5 (20.0%)
Week 4	7 (28.0%)
Week 6	9 (36.0%)
Week 8	11 (44.0%)
Week 12	16 (64.0%)
Week 16	18 (72.0%)
Week 20	19 (76.0%)
Week 21	19 (76.0%)
Week 22	19 (76.0%)
Week 23	19 (76.0%)
Week 24	19 (76.0%)
End of Follow-Up	21 (84.0%)

Abbreviations: Hb=hemoglobin
The target range >= 10.0 and < 12.0 g/dL
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/3

2.7.6.34.2.2.3.4 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 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-8 に示す。

Hb 値のベースラインの平均値〔標準偏差（SD）〕は 9.21（0.55）g/dL であった。評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 10.36g/dL（95%CI：9.72、11.01）、ベースラインからの変化量の平均値は 1.15g/dL（95%CI：0.53、1.76）であった。

表 2.7.6.34-8 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（FAS）

Planned Treatment		Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95% CI
Molidustat (N=25)	Value during period	Baseline	25	9.21	0.55	7.8	9.40	9.8	8.99, 9.44
		Evaluation period	25	10.36	1.56	6.8	10.75	12.4	9.72, 11.01
	Change from Baseline	Evaluation period	25	1.15	1.49	-1.9	1.62	4.0	0.53, 1.76

Abbreviations: CI=confidence interval, Hb=hemoglobin, Max=maximum, Min=minimum, SD=standard deviation
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated using one-sample t-statistics.
Detail of 95% CI of value during evaluation period
Molidustat : 9.7201 - 11.0059
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/4

各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.34-9 に示す。また、Hb 値の推移を図 2.7.6.34-2 に、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.34-3 に示す。

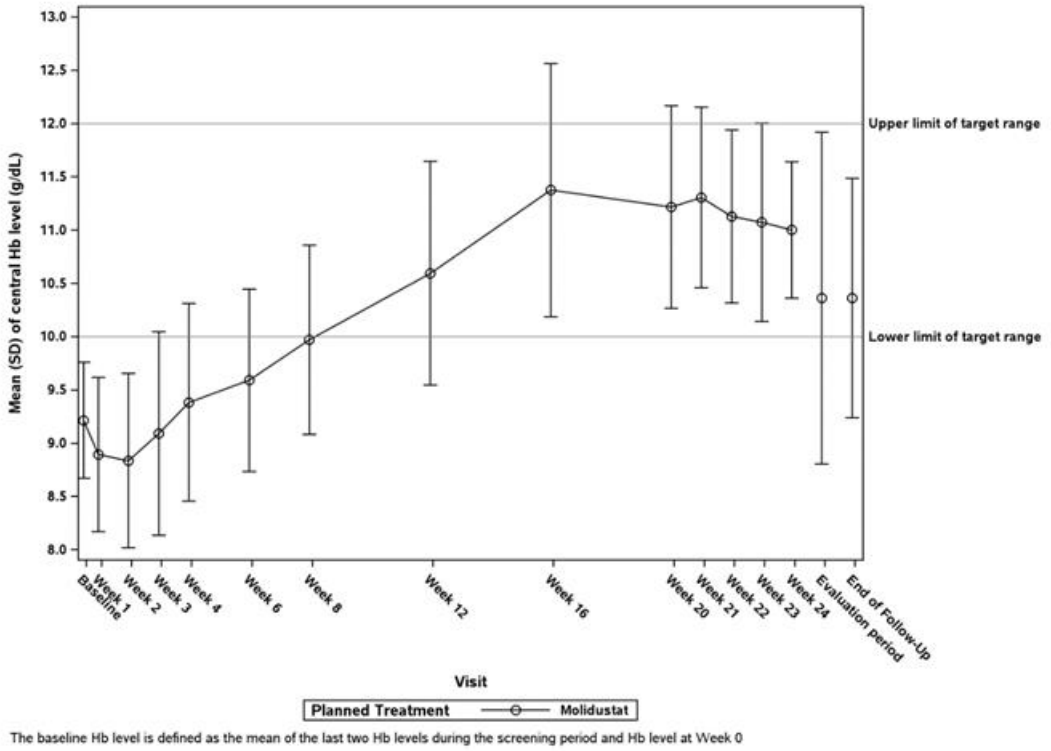
治験薬投与開始後の Hb 値の平均値は、第 4 週でベースライン値を上回り、その後も増加した後、第 12 週から第 24 週の期間では目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に維持された。

なお、本試験ではスクリーニング期間中に Hb 値を少なくとも 2 回測定した〔ベースライン来院（第 0 週）に最も近い、スクリーニング期間の最後の 1 回を「スクリーニング第－1 回」とする〕。スクリーニング第－2 回、－1 回、及び第 0 週の Hb 値の平均値はそれぞれ 9.59、9.26、及び 8.79g/dL であり、スクリーニング期間中の Hb 値は安定していると想定していたのに反し、時間経過に従い低下が認められた。

表 2.7.6.34-9 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（FAS）

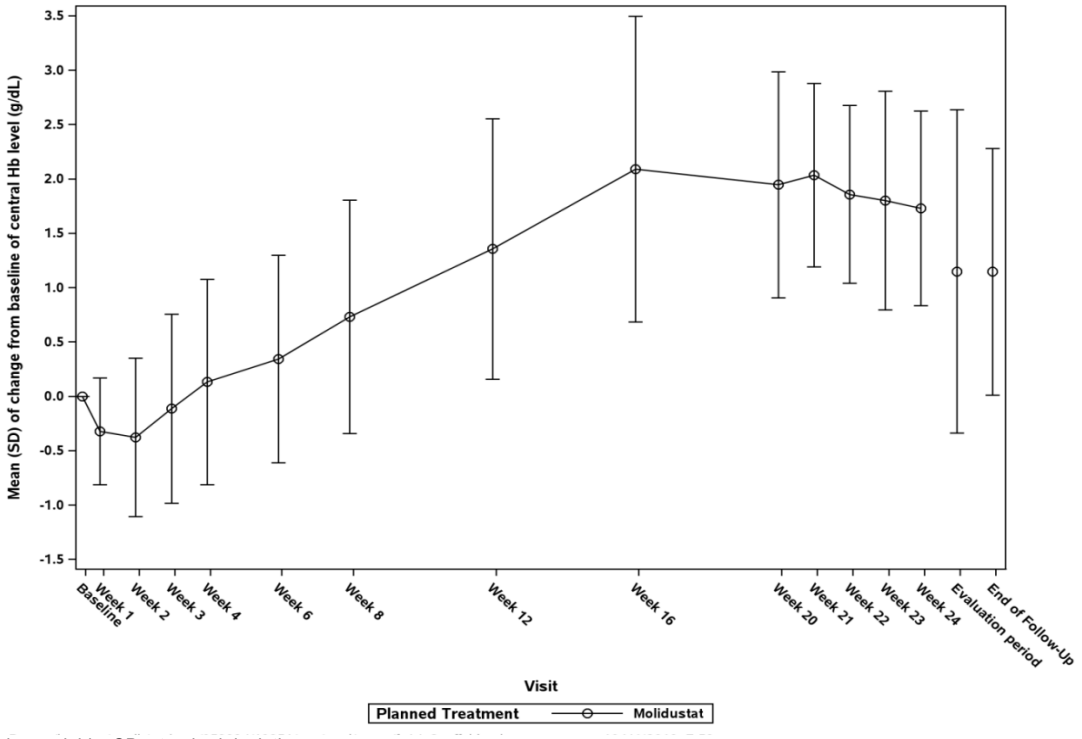
Planned		Value at visit						Change from Baseline					
Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Med	Max	n	Mean	SD	Min	Med	Max
Molidustat	Sc -3	21	10.56	0.79	8.9	10.60	11.8						
(N=25)	Sc -2	25	9.59	0.54	8.0	9.80	10.3						
	Sc -1	25	9.26	0.56	7.9	9.40	9.9						
	W 0	25	8.79	0.68	7.3	9.00	10.0						
	BL	25	9.21	0.55	7.8	9.40	9.8						
	W 1	25	8.89	0.72	7.3	8.90	10.0	25	-0.32	0.49	-1.1	-0.30	0.5
	W 2	25	8.84	0.82	7.4	8.80	10.5	25	-0.38	0.73	-1.9	-0.27	1.0
	W 3	24	9.09	0.96	6.8	9.25	10.9	24	-0.11	0.87	-1.7	-0.08	2.0
	W 4	22	9.38	0.93	7.7	9.50	11.0	22	0.13	0.94	-1.6	0.22	2.4
	W 6	21	9.59	0.86	8.2	9.30	11.2	21	0.34	0.95	-1.4	0.40	2.0
	W 8	20	9.97	0.89	8.5	9.95	11.8	20	0.73	1.07	-1.2	0.68	3.3
	W 12	20	10.60	1.05	8.8	10.60	12.6	20	1.36	1.20	-0.6	1.22	4.1
	W 16	19	11.37	1.19	9.9	11.00	14.0	19	2.09	1.41	0.3	1.47	5.5
	W 20	18	11.22	0.95	9.6	11.25	13.1	18	1.95	1.04	-0.1	1.92	3.8
	W 21	18	11.31	0.85	9.9	11.45	13.4	18	2.04	0.84	0.2	1.87	3.9
	W 22	18	11.13	0.81	9.7	11.10	12.5	18	1.86	0.82	0.5	1.88	3.7
	W 23	18	11.07	0.93	9.3	11.05	12.4	18	1.80	1.01	-0.4	1.72	4.2
	W 24	18	11.00	0.64	9.7	11.00	12.2	18	1.73	0.89	0.0	1.85	4.4
	EOF	25	10.36	1.12	7.7	10.40	12.1	25	1.15	1.14	-0.9	0.97	4.3

Abbreviations: BL=Baseline, EOF=End of Follow-Up, Hb=hemoglobin, Max=maximum, Med=Median, Min=minimum, SD=standard deviation, Sc=Screening, W=Week
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
Screening - X: the Xth last Hb level of scheduled visit during screening period
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/9



Hb=hemoglobin, SD=standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.2.2/1

図 2.7.6.34-2 Hb 値（平均値±SD）の推移（FAS）



Hb=hemoglobin, SD=standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.2.2/2

図 2.7.6.34-3 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値±SD）の推移（FAS）

ベースライン値に替えて第 0 週の Hb 値を用いた場合の変化量を、その他の評価項目として解析した。第 0 週の Hb 値の平均値（SD）は 8.79（0.68）g/dL であり、評価期間中の平均 Hb 値の第 0 週からの変化量の平均値は 1.57g/dL（95%CI：0.95、2.19）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/10）。第 0 週からの Hb 値の変化量の平均値（SD）は第 1 週の時点で 0.10（0.55）g/dL であり、治験薬投与開始後のすべての来院時で、Hb 値の平均値は第 0 週と比較して高かった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/9）。

2.7.6.34.2.2.3.5 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 2.7.6.34-10 に示す。

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 60.0%（15／25 例）であり、目標 Hb 値の上限（12.0g/dL）以上は 8.0%（2／25 例）、下限（10.0g/dL）未満は 32.0%（8／25 例）であった。

表 2.7.6.34-10 評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合（FAS）

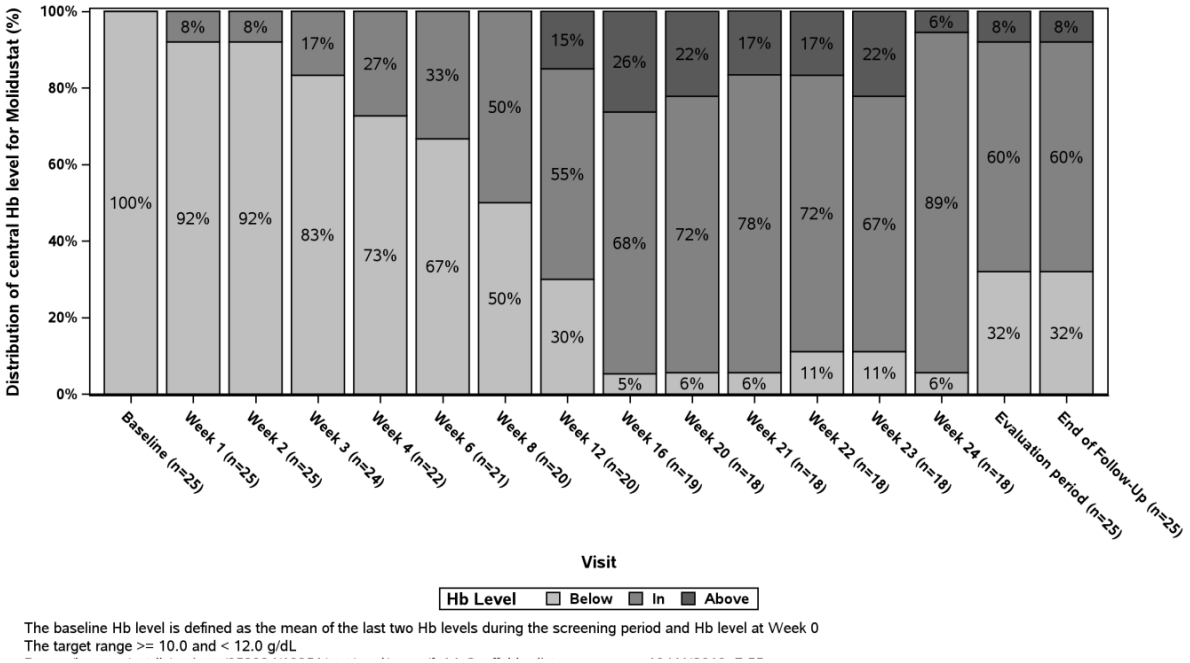
Visit	Hb Level	Molidustat (N=25)
Baseline	n	25
	Below	25 (100.0%)
	In	0 (0.0%)
	Above	0 (0.0%)
Evaluation period	n	25
	Below	8 (32.0%)
	In	15 (60.0%)
	Above	2 (8.0%)

Abbreviations: Hb=hemoglobin
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 the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/14

2.7.6.34.2.2.3.6 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 2.7.6.34-4 に示す。

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、第 1 週から第 16 週にかけて上昇し、第 16 週から第 23 週までの各来院時（集計対象例数 18～19 例）では比較的安定して 67%～78%（該当例数 12～14 例）を推移し、第 24 週では 89%（16/18 例）であった（該当例数は 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/14 参照、以下同様）。一方、目標 Hb 値の下限（10.0g/dL）未満の被験者の割合は、第 1 週から第 16 週にかけて低下し、第 16 週から第 24 週までの各来院時（集計対象例数 18～19 例）では安定して低く 5%～11%（該当例数 1～2 例）であった。目標 Hb 値の上限（12.0g/dL）以上の被験者の割合は、第 8 週までは認められず、第 12 週から第 23 週までの各来院時（集計対象例数 18～20 例）では 15%～26%（該当例数 3～5 例）を推移し、第 24 週では 6%（1/18 例）であった。



Hb=hemoglobin
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.2.2/6

図 2.7.6.34-4 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（FAS）

2.7.6.34.2.2.3.7 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 2.7.6.34-11 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、36.0%（9／25 例）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、第 3 週〔16.7%（4／24 例）〕であった。

表 2.7.6.34-11 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割合（FAS）

Visit	Molidustat N=25 n / m (%)
At least once during treatment period*	9 / 25(36.0)
Week 1	0 / 25(0.0)
Week 2	2 / 25(8.0)
Week 3	4 / 24(16.7)
Week 4	2 / 22(9.1)
Week 6	2 / 21(9.5)
Week 8	1 / 20(5.0)
Week 12	0 / 20(0.0)
Week 16	0 / 19(0.0)
Week 20	0 / 18(0.0)
Week 21	2 / 18(11.1)
Week 22	0 / 18(0.0)
Week 23	1 / 18(5.6)
Week 24	1 / 18(5.6)
End of Follow-Up	1 / 25(4.0)

Abbreviations: Hb=hemoglobin
n: The number of subjects whose Hb rise is above 0.5 g/dL/week.
m: The number of subjects who had a valid Hb level.
* Values measured at unscheduled visit are excluded.
For Week 1, rise in central Hb level (g/dL) from the baseline Hb level (the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0) is used as analysis value.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/16

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（事後解析）を表 2.7.6.34-12 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、第 2 週に 8.0%（2／25 例）、第 3 週から第 4 週に 24.0%（6／25 例）、第 6 週から第 22 週に 32.0%（8／25 例）、第 23 週から第 24 週に 36.0%（9／25 例）、EOF 来院時に 40.0%（10／25 例）であった。

表 2.7.6.34-12 各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の累積割合（事後解析、FAS）

Visit	Molidustat N=25 (100%)
Week 1	0
Week 2	2 (8.0%)
Week 3	6 (24.0%)
Week 4	6 (24.0%)
Week 6	8 (32.0%)
Week 8	8 (32.0%)
Week 12	8 (32.0%)
Week 16	8 (32.0%)
Week 20	8 (32.0%)
Week 21	8 (32.0%)
Week 22	8 (32.0%)
Week 23	9 (36.0%)
Week 24	9 (36.0%)
End of Follow-Up	10 (40.0%)

Abbreviations: Hb=hemoglobin
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/ Supplement 1 Table 1.1/17

ベースライン値に替えて第 0 週の Hb 値を用いて上昇速度を算出した場合、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 48.0%（12／25 例）であった。第 1 週での第 0 週からの上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は 20.0%（5／25 例）であり、他の来院間隔と比較して最も高かった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/11）。

第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者は 1 例（4.0%）のみであった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/18）。第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者も 1 例（4.0%）のみであった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.2/17）。当該被験者は、第 4 週までの最初の用量変更の時点で上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者で（5.3.5.2.1 PH-40447/Listing 16.2.6/2）、第 3 週に「Hb 値の過剰上昇」の基準に該当し、モリデュスタットの最初の用量変更（減量）を受けた（5.3.5.2.1 PH-40447/Listing 16.2.5/3）。

2.7.6.34.2.2.4 その他の評価項目

2.7.6.34.2.2.4.1 各来院間隔の Hb 値の上昇速度

各来院間隔の Hb 値の上昇速度の平均値の範囲は、－0.323g/dL/週（第 1 週でのベースラインからの上昇速度）～0.185g/dL/週（第 3 週での第 2 週からの上昇速度）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/1）。

また、ベースライン値に替えて第 0 週の Hb 値を用いて上昇速度を算出した場合、第 1 週での第 0 週からの上昇速度の平均値は 0.100g/dL/週であった。この算出方法の場合、各来院間隔の Hb 値の上昇速度の平均値の範囲は、－0.178g/dL/週（第 22 週での第 21 週からの上昇速度）～0.185g/dL/週（第 3 週での第 2 週からの上昇速度）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/12）。

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

第 8 週の Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、0.091g/dL/週（95%CI：0.0284、0.1541）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/2）。

また、第 8 週の Hb 値の第 0 週からの上昇速度の平均値は、0.143g/dL/週（95%CI：0.0779、0.2084）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/13）。

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

Hb 値が目標 Hb 値内（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、評価期間に対して 54.65（42.51）%、治験薬投与期間に対して 39.03（29.81）%であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/3）。

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

目標 Hb 値内（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、評価期間のデータ総数に対して 55.00（42.08）%、治験薬投与期間のデータ総数に対して 35.46（26.98）%であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/4）。

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

治験薬割当て後から評価期間の終了時（EOT 来院又は PDV）までに ESA 投与を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は 24.0%（6／25 例）であり、その主たる処方理由は、緊急治療 20.0%（5／25 例）、既往症治療 8.0%（2／25 例）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/5）。

緊急治療として ESA 投与を受けた 5 例では、治験実施計画書の規定に従い、治験薬の投与が中止された（5.3.5.2.1 PH-40447/Listing 16.2.4/5）。その投与中止時期は、5 例とも、治験薬投与開始から 8 週間以内であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Listing 16.2.1/2）。5 例のうち 1 例は治験薬最終投与日の翌日に、その他の 4 例は治験薬最終投与後、当日のうちに、緊急治療として ESA 投与を受けた（5.3.5.2.1 PH-40447/Listing 16.2.4/12、Listing 16.2.5/4）。

既往症治療として ESA 投与を受けた 2 例はいずれも、治験薬の投与を中止してから PDV までに ESA 投与を受けた被験者であった。このうち 1 例は、治験薬最終投与後、当日のうちに緊急治療として ESA 投与を受けた後、その 2 日後に受けた 2 回目の ESA 投与から既往症治療（エポエチン アルファの週 3 回静脈内投与）が開始され、その開始から 7 日後に PDV が実施された。また、もう 1 例は、有害事象により治験薬の投与が中止され、治験薬最終投与日の 4 日後に受けた ESA 投与から既往症治療（ダルベポエチン アルファの週 1 回静脈内投与）が開始され、その開始から 5 日後に PDV が実施された（5.3.5.2.1 PH-40447/ Listing 16.2.1/2、Listing 16.2.4/5、Listing 16.2.4/12、Listing 16.2.5/4）。

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

各来院時の Hb 値が 13.0g/dL 以上又は 8.0g/dL 未満に該当する被験者の割合を表 2.7.6.34-13 に示す。

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 12.0%（3／25 例）であり、来院別では、第 16 週 10.5%（2／19 例）、第 20 週 5.6%（1／18 例）及び第 21 週 5.6%（1／18 例）であった。

また、ベースラインにおける Hb 値が 8.0g/dL 未満であった被験者の割合は 4.0%（1／25 例）であった。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 20.0%（5／25 例）であり、来院別では、第 1 週 8.0%（2／25 例）、第 2 週 20.0%（5／25 例）、第 3 週 12.5%（3／24 例）及び第 4 週 9.1%（2／22 例）であった。EOF 来院の Hb 値が 8.0g/dL 未満であった被験者の割合は 4.0%（1／25 例）であった。

表 2.7.6.34-13 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（FAS）

		Molidustat (N=25) n / m (%)	
Visit	**Hb level**	**≥ 13.0 g/dL**	**< 8.0 g/dL**
At least once during treatment period*		3 / 25 (12.0)	5 / 25 (20.0)
Baseline		0 / 25 (0.0)	1 / 25 (4.0)
Week 1		0 / 25 (0.0)	2 / 25 (8.0)
Week 2		0 / 25 (0.0)	5 / 25 (20.0)
Week 3		0 / 24 (0.0)	3 / 24 (12.5)
Week 4		0 / 22 (0.0)	2 / 22 (9.1)
Week 6		0 / 21 (0.0)	0 / 21 (0.0)
Week 8		0 / 20 (0.0)	0 / 20 (0.0)
Week 12		0 / 20 (0.0)	0 / 20 (0.0)
Week 16		2 / 19 (10.5)	0 / 19 (0.0)
Week 20		1 / 18 (5.6)	0 / 18 (0.0)
Week 21		1 / 18 (5.6)	0 / 18 (0.0)
Week 22		0 / 18 (0.0)	0 / 18 (0.0)
Week 23		0 / 18 (0.0)	0 / 18 (0.0)
Week 24		0 / 18 (0.0)	0 / 18 (0.0)
End of Follow-Up		0 / 25 (0.0)	1 / 25 (4.0)

Abbreviations: Hb=hemoglobin
*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 whose Hb rise is above 13.0 or below 8.0 g/dL.
m: The number of subjects who had a valid Hb level.
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.2.3/6

2.7.6.34.2.3 薬物動態及び薬力学的作用の結果

2.7.6.34.2.3.1 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 16 週の投与前及び第 24 週（EOT 来院）の投与後 22 時間の測定時点（トラフ時）で、それぞれ 33.292（1.87）μg/L 及び 16.735（4.99）μg/L であった。PDV の幾何平均は算出されなかった。また、第 0 週の投与後 30～90 分及び第 16 週の投与後 1.5～3 時間の測定時点では、それぞれ 166.280（4.86）μg/L 及び 395.271（3.60）μg/L であった（5.3.5.2.1 PH-40447/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 16 週の投与前及び第 24 週（EOT 来院）の投与後 22 時間の測定時点（トラフ時）で、それぞれ 10634.526（1.66）μg/L 及び 4090.484（16.89）μg/L であった。PDV では 233.004（9.04）μg/L であった。また、第 0 週の投与後 30～90 分及び第 16 週の投与後 1.5～3 時間の測定時点では、それぞれ 159.580（5.44）μg/L 及び 4731.670（1.61）μg/L であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.4.1/2）。

以上、第 16 週の投与前と比較して投与後 1.5～3 時間では、血漿中モリデュスタット濃度の幾何平均は約 10 倍上昇したのに対し、血漿中 M-1 濃度の幾何平均は 50%以上低下した。

採血直前のモリデュスタットの用量別に算出した、第 16 週及び第 24 週（EOT 来院）の血漿中濃度の幾何平均から、モリデュスタット及び M-1 の曝露量は概ね用量依存的に増加したとみられた。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（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.4.1/3、Table 14.4.1/4）。

2.7.6.34.2.3.2 薬力学的作用

PDS において、ベースラインの血清中 EPO 濃度の幾何平均（幾何 SD）は 4.507（1.41）IU/L であり、ベースライン値に対する第 16 週及び第 24 週（EOT 来院）の血清中 EPO 濃度（トラフ濃度）の比の幾何平均（幾何 SD）はそれぞれ 2.225（2.36）及び 2.203（1.81）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.4.2/2）。

第 16 週及び第 24 週（EOT 来院）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（トラフ濃度）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。ただし、いずれの測定時点でも血清中 EPO 濃度の個々の被験者間のばらつきは大きかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.4.2/3）。

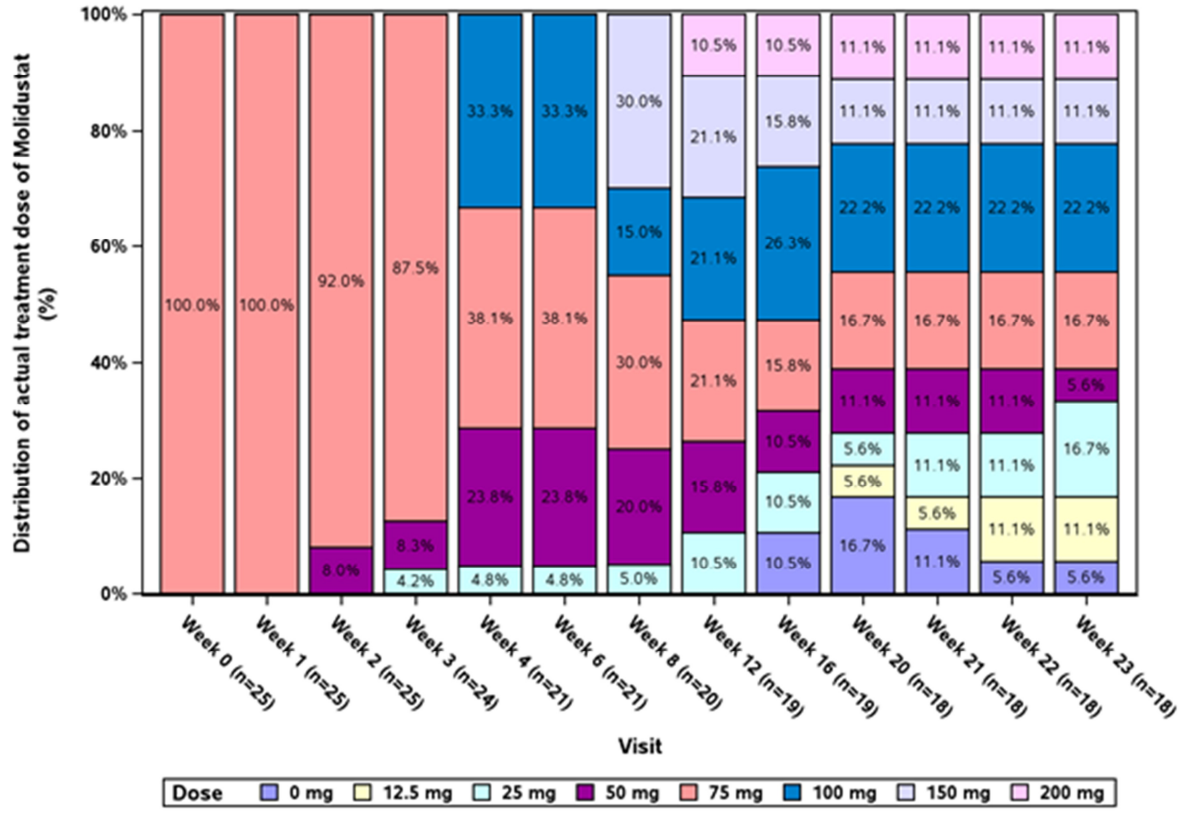
2.7.6.34.2.4 安全性の結果

2.7.6.34.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬の投与期間（最後の治験薬投与日－最初の治験薬投与日＋1）の平均値（SD）は 134.0（58.3）日、中央値は 168.0 日であった。最後の治験薬投与日及び最初の治験薬投与日として、当日のモリデュスタットの実投与量が 0mg であった場合を含めて投与期間を算出した場合の平均値（SD）は 135.1（58.7）日、中央値は 168.0 日であった。治験薬の投与期間が 140 日間以上であった被験者が大半を占めた（19／25 例、76.0%）。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は 8 例（32.0%）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.5/1）。

モリデュスタットの総投与量の平均値（SD）は 11478.0（7445.9）mg であり、総投与量を投与期間（最後の治験薬投与日及び最初の治験薬投与日の実投与量が 0mg であった場合を含む）で除した 1 日あたりの平均投与量の平均値（SD）は 83.19（32.36）mg/日であった（5.3.5.2.1 PH-40447/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の用量分布を図 2.7.6.34-5 に示す。



Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Figure 14.1.5/1

図 2.7.6.34-5　各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（SAF）

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 48.4（42.6）日、中央値は 29.0 日で、範囲は 15～168 日であった。モリデュスタットの最初の用量変更の時期が、第 4 週より前の被験者は 6 例（24.0%）、第 4 週以降第 8 週より前の被験者は 11 例（44.0%）であり、第 8 週まで用量変更しなかった被験者は 8 例（32.0%）であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.5/5）。第 8 週までに実施された用量調節及びその理由は、第 2 週及び第 3 週に用量調節された各 2 例ではいずれも「Hb 値の過剰上昇」による減量であり、第 4 週に用量調節された 21 例では、「Hb 値の過剰上昇」による減量が 1 例、用量調節基準に準じた減量、用量維持及び増量がそれぞれ 2 例、11 例及び 7 例であった。第 8 週に用量調節された 20 例では、用量調節基準に準じた用量維持及び増量が各 10 例であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.5/10）。

治験薬投与期間中に少なくとも 1 回、モリデュスタットを用量調節された被験者は 21 例であった。いずれかの来院時に用量維持された被験者は 18／21 例（85.7%）であり、いずれかの来院時に減量、増量、投与中断又は投与再開のいずれかが実施された被験者は 19／21 例（90.5%）であった。このうち、いずれかの来院時に減量された被験者は 11／21 例（52.4%）で、減量回数は 1 回（5 例）又は 2 回（6 例）であり、計 17 回実施された減量の理由は「Hb 値の過剰上昇」が 7 回、用量調節基準に準じた減量が 10 回であった。いずれかの来院時に増量された被験者は 13／21 例（61.9%）で、増量回数は 2 回（6 例）が最も多く、次いで 1 回（5 例）、3 回（2 例）の順であり、計 23 回実施された増量の理由はすべて用量調節基準に準じた増量であった。いずれかの来院時に投与中断された被験者は 4／21 例（19.0%）で、投与中断回数は 1 回（2 例）又は 2 回（2 例）であり、計 6 回実施された投与中断の理由はすべて用量調節基準に

準じた投与中断であった。投与中断された時期は、第 16 週の規定来院日が 2 例、第 16 週から第 20 週までの規定外来院日が 1 例、第 20 週の規定来院日が 3 例であった。いずれかの来院時に投与再開された被験者は 3／21 例（14.3%）で、いずれの被験者も用量調節基準に準じた投与再開が 1 回実施された。投与再開された時期は、第 20 週、第 21 週及び第 22 週のそれぞれの規定来院日が各 1 例であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.5/11、Table 14.1.5/10）。

治験薬投与期間中の「Hb 値の過剰上昇」によりモリデュスタットを少なくとも 1 回減量した被験者は 5／25 例（20.0%）であり、時期別では、投与開始から 1 週超 2 週間以内に 2／25 例（8.0%）、2 週超 3 週間以内に 2／25 例（8.0%）、3 週超 4 週間以内に 1／24 例（4.2%）、8 週超 12 週間以内に 1／20 例（5.0%）、22 週超 23 週間以内に 1／18 例（5.6%）であった。「Hb 値の過剰上昇」に加えて有害事象、安全性上の懸念（有害事象以外）又はその他の理由（安全性以外の理由）が認められたためにモリデュスタットの用量調節を必要とした被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.5/14）。

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 13 例（52.0%）と最も多かった。最高用量が 100mg であった被験者は 5 例（20.0%）、150mg は 5 例（20.0%）、200mg は 2 例（8.0%）であった。最高用量の平均値（SD）は 105.0（40.8）mg であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.5/8）。

また、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（ただし、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）としては、100mg であった被験者が 4 例（16.0%）と最も多かった。評価期間中に最も長く投与された用量が 75mg であった被験者は 3 例（12.0%）であり、0、25、50、150 及び 200mg であった被験者は各 2 例（8.0%）、12.5mg であった被験者は 1 例（4.0%）であった。その他の 7 例（28.0%）は、評価期間までに治験薬の投与を中止した被験者であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.5/9）。

2.7.6.34.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.34-14 に示す。

TEAE は 21／25 例（84.0%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE は、2 例（8.0%）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 を発現した被験者は 1 例（4.0%）であった。重篤な TEAE は 3 例（12.0%）に発現し、このうち 2 例は重篤な TEAE により治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与中止に至った TEAE は、非重篤な TEAE を含めて計 3 例（12.0%）に認められた。死亡に至った TEAE は認められず、治験薬の投与中断に至った TEAE も認められなかった。

表 2.7.6.34-14 TEAE の要約（SAF）

	Molidustat N=25 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events	
Any AE	21 (84.0%)
Maximum intensity for any AE	
Mild	16 (64.0%)
Moderate	4 (16.0%)
Severe	1 (4.0%)
Any study drug-related AE	0
Maximum intensity for study drug related AE	
Mild	0
Moderate	0
Severe	0
Any AE related to procedures required by the protocol	2 (8.0%)
Any AE resulting in discontinuation of study drug	3 (12.0%)
Any AE resulting in dose interruption	0
Any SAE	3 (12.0%)
Any study drug-related SAE	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Any SAE resulting in discontinuation of study drug	2 (8.0%)
AE with outcome death	0

Abbreviations: AE=adverse event, SAE=serious adverse event
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/2

2.7.6.34.2.4.3 有害事象

すべての TEAE を表 2.7.6.34-15 に示す。

最もよくみられた TEAE は上咽頭炎 3 例（12.0%）であり、次いで、結膜炎、挫傷、熱傷、関節痛、及び不眠症が各 2 例（8.0%）に認められた。

本試験では、治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/12）。治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE は貧血、及び傾眠であり、各 1 例（4.0%）に認められた（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/17）。

高度の TEAE は遠隔転移を伴う胃癌 1 例（4.0%）のみであった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/20）。当該事象は、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE であり、転帰は未回復であった（2.7.6.34.2.4.5）。

表 2.7.6.34-15 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class **Preferred term** **MedDRA version 21.1**	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 21.1	**Molidustat** **N=25 (100%)**
Number (%) of subjects with at least one adverse event		21 (84.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (8.0%)
Anaemia	貧血	1 (4.0%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (4.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (4.0%)
Angina pectoris	狭心症	1 (4.0%)
Eye disorders	眼障害	4 (16.0%)
Asthenopia	眼精疲労	1 (4.0%)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (4.0%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	1 (4.0%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (4.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (12.0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (4.0%)
Constipation	便秘	1 (4.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (4.0%)
Nausea	悪心	1 (4.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.0%)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	1 (4.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (24.0%)
Bronchitis	気管支炎	1 (4.0%)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (8.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (12.0%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (4.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (4.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (40.0%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (4.0%)
Contusion	挫傷	2 (8.0%)
Fall	転倒	1 (4.0%)
Heat illness	熱中症	1 (4.0%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (4.0%)
Limb injury	四肢損傷	1 (4.0%)
Nail avulsion	爪裂離	1 (4.0%)
Shunt aneurysm	シャント瘤	1 (4.0%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	1 (4.0%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (4.0%)
Thermal burn	熱傷	2 (8.0%)
Investigations	臨床検査	1 (4.0%)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (4.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (4.0%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (4.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (12.0%)
Arthralgia	関節痛	2 (8.0%)
Myalgia	筋肉痛	1 (4.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.0%)
Metastatic gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌	1 (4.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (12.0%)

表 2.7.6.34-15 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）（続き）

Primary system organ class **Preferred term** **MedDRA version 21.1**	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 21.1	**Molidustat** **N=25 (100%)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (4.0%)
Somnolence	傾眠	1 (4.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (8.0%)
Insomnia	不眠症	2 (8.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.0%)
Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血	1 (4.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (8.0%)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (4.0%)
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (4.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0%)
Cough	咳嗽	1 (4.0%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (8.0%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (4.0%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (4.0%)
Vascular disorders	血管障害	2 (8.0%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (4.0%)
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (4.0%)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC=system organ class
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: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/7

2.7.6.34.2.4.4 死亡

同意取得後から EOF 来院の完了までに死亡した被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.2/1）。

2.7.6.34.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.34-16 に示す。

重篤な TEAE は 3／25 例（12.0%）に発現した。該当する事象は、肺炎、シャント閉塞、遠隔転移を伴う胃癌、及び鎖骨下静脈血栓症で、各 1 例（4.0%）の報告があった。これらのうち、シャント閉塞 2 件及び鎖骨下静脈血栓症 1 件が同一被験者に発現した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.2/3）。

治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は、シャント閉塞、及び遠隔転移を伴う胃癌であった。また、重篤な TEAE のうち、遠隔転移を伴う胃癌の重症度は高度で、転帰は未回復であったが、その他の重篤な TEAE の重症度は中等度で、転帰は回復又は軽快であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.2/3）。

表 2.7.6.34-16 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class **Preferred term** **MedDRA version 21.1**	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 21.1	**Molidustat** **N=25 (100%)**
Number (%) of subjects with at least one adverse event		3 (12.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (4.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (4.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0%)
Shunt occlusion	シャント閉塞	1 (4.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.0%)
Metastatic gastric cancer	遠隔転移を伴う胃癌	1 (4.0%)
Vascular disorders	血管障害	1 (4.0%)
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (4.0%)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC=system organ class
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: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/27

2.7.6.34.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.34.2.4.6.1 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 3／25 例（12.0%）に発現した。該当する事象は、貧血、シャント閉塞、及び遠隔転移を伴う胃癌で、各 1 例（4.0%）の報告があった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/19）。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.2/4）。

治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、シャント閉塞、及び遠隔転移を伴う胃癌は、重篤な TEAE であった（2.7.6.34.2.4.5）。非重篤な貧血の重症度は軽度で、転帰は軽快であった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.2/4）。なお、当該貧血を発現した被験者は緊急治療を必要としたため、治験薬の投与中止理由は、治験責任（分担）医師の判断（緊急治療の実施）と報告された（5.3.5.2.1 PH-40447/Listing 16.2.4/5）。

2.7.6.34.2.4.6.2 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 は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.1/18）。

2.7.6.34.2.4.6.3 中央判定委員が判定した有害事象

治験実施計画書で規定された特に注目すべき有害事象に該当する治験薬投与後の有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.3.2/1、Table 14.3.2/2）。したがって、中央判定委員が判定した有害事象はなく、MACE に該当する有害事象も認められなかった。

2.7.6.34.2.4.7 臨床検査

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（5.3.5.2.1 PH-40447/Section 10.5.2）。

2.7.6.34.2.4.8 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

バイタルサイン及び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（5.3.5.2.1 PH-40447/Section 10.6.1、Section 10.6.2）。

また、眼科検査の各項目（眼科医による眼底検査、前眼部検査及び眼圧測定）において、ベースラインと治験薬投与終了時又は投与中止時の検査結果に、明らかな違いは認められなかった（5.3.5.2.1 PH-40447/Section 10.6.3）。

2.7.6.34.3 結論

腎性貧血を合併した日本人の透析患者（Hb 値 8.0g/dL 以上 10.0g/dL 未満）において、モリデュスタットの第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は－0.030g/dL/週であった。スクリーニング期間中に Hb 値の低下がみられたため、試験開始前に定義していたベースライン値（スクリーニング期間の最後の 2 回、及び第 0 週の Hb 値の平均値）に替えて第 0 週の Hb 値を用いて Hb 値の上昇速度を算出した。その結果、第 0 週からの上昇速度の平均値は 0.080g/dL/週であった。レスポンダー割合は 56.0%（14／25 例）であった。評価期間中の治験薬投与を完了した 18 例のうち、評価期間中の各来院時における Hb 値が目標 Hb 値内（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）であった被験者の割合は 67%～89%であり、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内であった被験者の割合は 60.0%（15/25 例）であった。

本試験においてモリデュスタットの投与開始から 6～8 週間以降にモリデュスタットの効果が発揮し始めたとみられた。この結果は、本試験の設定用量について検討したシミュレーションにより、事前に予測された結果と合致していた。投与開始から 8 週間以内に Hb が低値のため緊急治療を受け、モリデュスタットの投与を中止した被験者は 5 例報告されたが、その他の被験者の多くが 24 週間のモリデュスタットの投与期間に最終的に目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に達した。モリデュスタットの投与開始初期に緊急治療を受けることなく投与が継続された被験者において、モリデュスタットの貧血改善効果が確認された。

モリデュスタットの 24 週間投与における安全性及び忍容性は良好であった。重篤な TEAE は 3 例（12.0%）に発現したが、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。重篤な TEAE のうち、遠隔転移を伴う胃癌の重症度は高度で、転帰は未回復であったが、その他の重篤な TEAE の重症度は中等度で、転帰は回復又は軽快であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（12.0%）に認められた。死亡に至った被験者は認められなかった。治験実施計画書で規定された特に注目すべき有害事象に該当する治験薬投与後の有害事象は認められなかったため、中央判定委員が判定した有害事象及び MACE に該当する有害事象も認められなかった。

採血直前のモリデュスタットの用量に対して、モリデュスタット及び M-1 の曝露量は概ね用量依存的に増加したとみられたが、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。ただし、本試験で設定したいずれの測定時点でも、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 濃度の個々の被験者間のばらつきは大きかった。

2.7.6.34.a 付録

2.7.6.34.a.1 付表..... 2

付表 2.7.6.34.a.1- 1 人口統計学的特性（FAS） 2

付表 2.7.6.34.a.1- 2 ベースラインの特性（FAS） 4

2.7.6.34.a.1 付表

付表 2.7.6.34.a.1- 1 人口統計学的特性 (FAS)

	Molidustat N=25 (100%)
Sex	
Male	15 (60.0%)
Female	10 (40.0%)
Race	
ASIAN	25 (100.0%)
Ethnicity	
NOT HISPANIC OR LATINO	25 (100.0%)
Age(years)	
n	25
Mean	65.9
SD	10.3
Min	45
Median	67.0
Max	86
Age(years) group 01	
< 65	10 (40.0%)
>= 65	15 (60.0%)
Age(years) group 02	
< 75	19 (76.0%)
>= 75	6 (24.0%)
Baseline Weight (kg)	
n	25
Mean	59.32
SD	11.59
Min	40.6
Median	58.50
Max	79.4
Baseline Weight (kg) group	
< 55	7 (28.0%)
>= 55	18 (72.0%)
Baseline Height (cm)	
n	25
Mean	161.73
SD	10.78
Min	140.8
Median	161.20
Max	180.0
Baseline Body Mass Index (kg/m2)	
n	25
Mean	22.58
SD	3.33
Min	17.4
Median	22.20
Max	29.2
Smoking History	
NEVER	14 (56.0%)
FORMER	10 (40.0%)
CURRENT	1 (4.0%)

	Molidustat N=25 (100%)
Alcohol consumption	
ABSTINENT	17 (68.0%)
LIGHT	7 (28.0%)
MODERATE	1 (4.0%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/Table 14.1.2/1

付表 2.7.6.34.a.1- 2 ベースラインの特性（FAS）

	Molidustat N=25 (100%)
Baseline central Hb level (g/dL)	
n	25
Mean	9.21
SD	0.55
Min	7.8
Median	9.40
Max	9.8
Baseline central Hb level (g/dL) group	
< 9.0	5 (20.0%)
>= 9.0	20 (80.0%)
Baseline Local Hemoglobin (g/dL)	
n	24
Mean	9.19
SD	0.60
Min	7.9
Median	9.32
Max	10.0
Central mean screening Hb level (g/dL)	
n	25
Mean	9.43
SD	0.52
Min	8.1
Median	9.60
Max	10.0
Central Hb level (g/dL) at Week0	
n	25
Mean	8.79
SD	0.68
Min	7.3
Median	9.00
Max	10.0
First central Hb level (g/dL) after last ESA (within 1 week)	
n	18
Mean	10.76
SD	1.03
Min	8.9
Median	10.70
Max	13.2
Rate of rise in central Hb level (g/dL/week) during the screening period	
n	25
Mean	-0.366
SD	0.192
Min	-0.85
Median	-0.338
Max	-0.05
Prior Thromboembolic Event	
NO	22 (88.0%)
YES	3 (12.0%)
History of ESA treatment after initiation of dialysis	
NO	1 (4.0%)
YES	24 (96.0%)
Use of ESAs within 8 weeks prior to the start of the study drug	
NO	9 (36.0%)
YES	16 (64.0%)

	Molidustat N=25 (100%)
Last ESA Dose prior to administration(IU/week)	
n	25
Mean	2953.3
SD	2196.3
Min	0
Median	2000.0
Max	9000
Last ESA Dose prior to administration(IU/week/kg)	
n	25
Mean	50.7
SD	36.9
Min	0
Median	39.9
Max	164
Duration of washout (week)	
n	25
Mean	6.8
SD	2.6
Min	3
Median	6.7
Max	12
Main cause of CKD	
IgA nephropathy	2 (8.0%)
chronic glomerulonephritis	7 (28.0%)
diabetic nephropathy	9 (36.0%)
nephrosclerosis	2 (8.0%)
polycystic kidney disease	2 (8.0%)
unknown	3 (12.0%)
Main cause of CKD group	
diabetic nephropathy	9 (36.0%)
other	13 (52.0%)
unknown	3 (12.0%)
Duration of CKD (years)	
n	25
Mean	11.976
SD	9.505
Min	1.32
Median	9.295
Max	36.92
Duration of dialysis (years)	
n	25
Mean	7.360
SD	8.349
Min	0.07
Median	3.945
Max	35.17
Duration of dialysis (years) group	
< 5	16 (64.0%)
>= 5	9 (36.0%)
Duration of dialysis (years) group by median safety populations of the study	
< median (3.9)	12 (48.0%)
>= median (3.9)	13 (52.0%)

	Molidustat N=25 (100%)
Baseline total iron binding capacity (umol/L)	
n	25
Mean	37.3
SD	4.4
Min	28
Median	37.8
Max	45
Baseline unsaturated iron binding capacity (umol/L)	
n	25
Mean	21.0
SD	6.0
Min	5
Median	21.5
Max	31
Baseline Transferrin Saturation (%)	
n	25
Mean	43.6
SD	14.2
Min	23
Median	43.3
Max	89
Baseline Transferrin Saturation (%) group	
>= 20	25 (100.0%)
Baseline Hepcidin (ng/mL)	
n	25
Mean	117.5
SD	41.5
Min	45
Median	122.5
Max	224
Baseline total iron (ug/dL)	
n	25
Mean	90.9
SD	33.9
Min	42
Median	89.0
Max	216
Baseline ferritin (ng/mL)	
n	25
Mean	206.9
SD	99.9
Min	71
Median	197.0
Max	524
Baseline Ferritin (ng/mL) group	
< 100	3 (12.0%)
>= 100	22 (88.0%)
Baseline Vitamin B12 (pmol/L)	
n	25
Mean	430.9
SD	261.9
Min	142
Median	324.6
Max	1011

		Molidustat N=25 (100%)
Baseline folate (nmol/L)		
n	25	
Mean	180.8	
SD	674.6	
Min	9	
Median	16.1	
Max	3354	

Mean of last two HB in screening period
Duration of washout (week): 12 (week) was imputed for the subjects who did not receive ESA.
Median: based on safety analysis set.
ESA treatment : Epoetin alfa (including Epoetin kappa) , Epoetin beta, Darbepoetin alfa and Epoetin beta pegol.
Source: 5.3.5.2.1 PH-40447/ Table 14.1.2/8

2.7.6.35 【国内試験】腎性貧血を合併した腹膜透析患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験19353（報告書番号 PH-40451）

参照項目：5.3.5.2.2 PH-40451

2.7.6.35.1 試験計画の概要

試験の標題：

腎性貧血を合併した腹膜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検討する多施設共同、非盲検、単群、第Ⅲ相試験

実施医療機関：27施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2018年2月22日

最後の被験者の完了日： 2019年7月29日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

主要目的

腎性貧血を合併した腹膜透析患者を対象とし、モリデュスタットを36週間投与した際の有効性を、評価期間におけるレスポンダー割合により評価する。

副次目的

- モリデュスタットの36週間投与における安全性及び忍容性を評価する。
- モリデュスタットの36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腹膜透析患者を対象とし、モリデュスタットの有効性（貧血改善・改善維持効果及び切替え維持効果）、安全性及び忍容性を検討する多施設共同、非盲検、単群、第Ⅲ相試験である。

腎性貧血と診断され現在ESA治療を受けていない腹膜透析患者（Hb値8.0g/dL以上11.0g/dL未満）、又は現在ESA治療を受けている腹膜透析患者（Hb値10.0g/dL以上13.0g/dL未満）にモリデュスタットを投与し、Hb値を目標範囲内（11.0g/dL以上13.0g/dL未満）に改善し維持するようモリデュスタットの用量を調節した。前治療としてのESAの種類は問わなかった。

最長12週間のスクリーニング期間に、被験者の適格性を評価した。

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36週間を治験薬投与期間とした。モリデュスタットの用量調節来院は4週ごととした。治験薬割当て時にESAの前治療を受けていない被験者の第4週（来院3）では、治験薬投与開始後の急激なHb値の変動を抑えるための用量調節を行った。同被験者の第8週（来院5）から4週ごと、及び前治療を受けている被験者の第4週（来院3）から4週ごとの用量調節来院では、治験実施計画書に規定した用量調節アルゴリズムに従って、各被験者のHb値に基づいてモリデュスタットの用量が決定され、音声／Web応答システム（IxRS）を介して治験責任（分担）医師に指示された。調節した用量は来院日の翌日から開始することとした。試験期間を通して（規定及び規定外来院）、すべての被験者に対して中央検査機関及び治験実施医療機関でのHb測定を実施した。治験実施医療機関で測定したHb値を、用量調節の決定及び安全性の確認のために用い、中央検査機関で測定した規定来院時のHb値を有効性評価のために用いた。

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

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）、モリデュスタットを一定期間休薬した後（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 2.7.6.35-1 に示す。試験スケジュールは 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 7-4 を参照。

被験薬：

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

用法・用量

モリデュスタットを 1 日 1 回経口投与

開始用量は、1 日 1 回 75mg とした。

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

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

ESA の前治療を受けていない被験者の第 4 週（来院 3）の用量調節基準を表 2.7.6.35-1 に、同被験者の第 8 週（来院 5）から 4 週ごと、及び前治療を受けている被験者の第 4（来院 3）週から 4 週ごとの用量調節来院における用量調節基準を表 2.7.6.35-2 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 2.7.6.35-3 に示す。なお、有害事象のために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：

36 週間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 治験薬割当て前に腹膜透析を受けている末期腎不全で、本試験期間中に腹膜透析以外の維持透析（血液透析、血液ろ過透析など）が開始されないと予測されるもの
- 次のうち、いずれかの条件を満たすもの

  治験薬割当て時に ESA の前治療を受けていないもの

  - 治験薬割当て前に 2 週間以上、腹膜透析を受けている末期腎不全のもの

  かつ

  - 治験薬割当て前 8 週間に ESA 治療を受けていないもの

  又は

  - 以前に ESA の投与を受けていた場合は、最後の 2 回に測定された Hb 値の平均（2 日以上の間隔をあけて中央検査機関で 2 回測定）が最後の ESA 投与後の Hb 値（中央検査機関で測定）から 0.5g/dL 以上低下しているもので、かつ最後の ESA 投与日から治験薬割当てまでの期間がエポエチン アルファ又はベータで 2 週間を超え、ダルベポエチン アルファ又はエポエチン ベータ ペゴルで 4 週間を超えるもの

  治験薬割当て時に ESA の前治療を受けているもの

  - 治験薬割当て前に 12 週間以上、腹膜透析を受けている末期腎不全のもの
  - 治験薬割当て前 8 週間以内に静脈注射又は皮下注射の ESA 治療を受けているもの

- 以下のいずれかの投与を受けており、治験薬割当て前の 8 週間において 1 回を超える用量変更が行われていないもの
  - ダルベポエチン アルファの 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与
  - エポエチン ベータ ペゴルの 4 週に 1 回投与
  - エポエチン アルファ又はベータの週 1 回、週 2 回、週 3 回若しくは 2 週に 1 回投与
- スクリーニング時の体重が 40kg 超、160kg 以下のもの
- スクリーニング時に 20 歳以上の男女
- 少なくとも 1 つの腎臓を有するもの
- 治験薬割当て前 8 週間以内に低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬の投与を受けていないもの
- 次のうち、いずれかの条件を満たすもの

  治験薬割当て時に ESA の前治療を受けていないもの
  - スクリーニング時の最後の 2 回に測定された Hb 値（中央検査機関測定）の平均が 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満（2 日以上の間隔をあけて 2 回の測定を行い、かつ差が 1.2g/dL 未満であること）で、スクリーニング時の最後の Hb 測定が治験薬割当て前 14 日以内のもの

  治験薬割当て時に ESA の前治療を受けているもの
  - スクリーニング時の最後の 2 回に測定された Hb 値（中央検査機関測定）の平均が 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満（2 日以上の間隔をあけて 2 回の測定を行い、かつ差が 1.2g/dL 未満であること）で、スクリーニング時の最後の Hb 測定が治験薬割当て前 14 日以内のもの
- 次のうち、いずれかの条件を満たすもの

  治験薬割当て時に ESA の前治療を受けていないもの
  - スクリーニング時のフェリチン値が 50ng/mL 以上のもの

  治験薬割当て時に ESA の前治療を受けているもの
  - スクリーニング時のフェリチン値が 100ng/mL 以上、又はトランスフェリン飽和度が 20%以上のもの
- スクリーニング時の血清葉酸値及び血清ビタミン B12 が基準値下限を超えるもの

主な除外基準

- 腹膜透析カテーテル抜去の適応となるような既往又は現病歴があるもの（例えば、再燃性腹膜炎、難治性トンネル感染など）
- 腹膜透析以外の維持透析（血液透析、血液ろ過透析など）を腹膜透析と併用しているもの
- 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）。及び治験薬割当て前 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）

- 治験薬割当て前 8 週間以内に貧血に対する赤血球輸血を受けたもの
- 治験薬割当て前 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
- 治験薬割当て前 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
- 治験薬割当て前 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
- 治験薬割当て前 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
- 治験薬割当て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

- 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〔第 30、32、34 及び 36 週（来院 11、12、13 及び EOT 来院）〕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。

副次評価項目

- 評価期間中の平均 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
- 第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）
- 第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度（g/dL/週）
- 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〕
- 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 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、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：

投与例として約 50 例

設定根拠：

統計学的な被験者数の設計は行っておらず、実施可能性から設定した。

解析方法：

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬を割当てられ、少なくとも 1 つのベースラインの Hb 値がある（すなわち、治験薬の初回投与前の Hb 値が少なくとも 1 つある）すべての被験者
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：FAS のうち、第 30、32、34 及び 36 週（来院 11、12、13 又は EOT 来院）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
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を割当てられた被験者のうち、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）：治験薬を割当てられた被験者のうち、少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者で、治験薬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）：治験薬を割当てられた被験者のうち、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

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、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を用いて示した。なお、原則として、有効性の解析に使用する Hb 値は中央検査機関測定値とし、治

験実施医療機関測定値は安全性解析に使用した。有効性解析において中央検査機関測定値が欠測のため治験実施医療機関測定値で補完する場合については事前に規定した。主要評価項目「レスポンダー割合」及び副次評価項目「評価期間中の平均 Hb 値」に関する補完規定を以下に示す。有効性データの取扱いの詳細は 5.3.5.2.2 PH-40451/Section 7.6.4.1 を参照。

- 「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、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、治験薬投与中止時来院（PDV）を直前の来院の次の規定来院として取り扱うため、評価期間中の規定来院の 1 つとして PDV のデータが使用されることがある。
  上記の適用後も利用可能な評価期間中の 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。

- 「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、「レスポンダー割合」に関する補完規定に記載した方法で補完する。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、ESA の前治療の有無に基づき、最悪値補完の考え方により、起こり得る最悪値である以下の値を使用する。
  ESA の前治療を受けてない被験者：8.0g/dL
  ESA の前治療を受けている被験者：10.0g/dL

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

有効性の解析

有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。PPS は感度解析に用いた。有効性の主要評価項目について、割合及びその両側 95%信頼区間（CI）を Clopper-Pearson の方法により算出した。副次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。評価期間の平均 Hb 値の平均値及びその両側 95%CI は 1 標本 t 統計量を用いて算出した。副次評価項目である第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度及び第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度を除くすべての評価項目で，被験者の ESA の前治療の有無別に解析を実施した。

安全性の解析

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

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

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

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

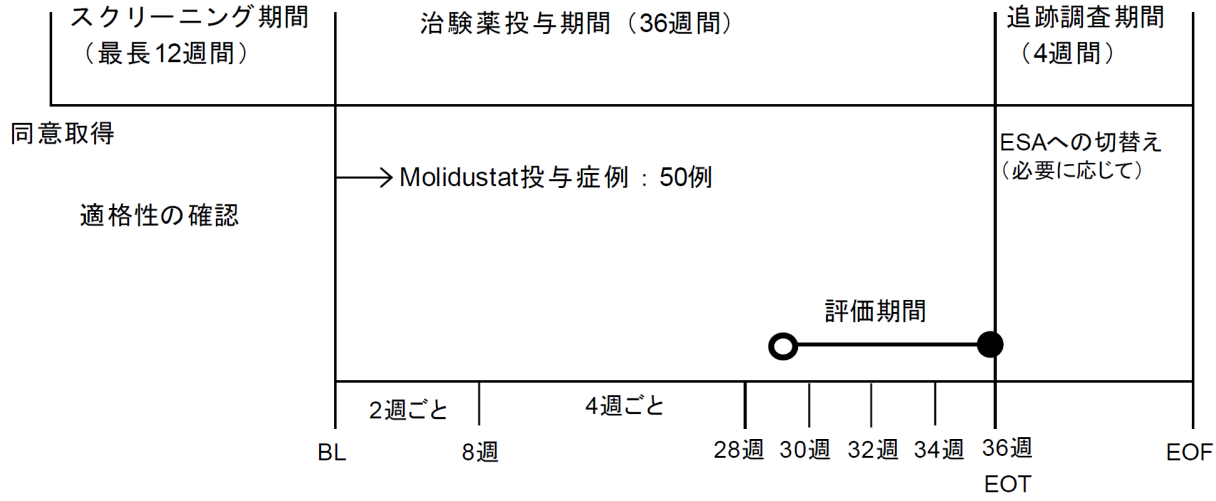
薬物動態及び薬力学的作用の解析

薬物動態及び薬力学的作用の評価項目の解析にはそれぞれ PKS 及び PDS を用いた。血漿中モリデュスタット濃度、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。

探索的評価項目の解析

探索的評価項目の解析には SAF を用いた。結果は記述的に要約した。



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 2.7.6.35-1 試験デザイン

表 2.7.6.35-1 ESA の前治療を受けていない被験者の第 4 週（来院 3）の用量調節基準

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

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

表 2.7.6.35-2 ESA の前治療を受けていない被験者の第 8 週（来院 5）から 4 週ごと、及び前治療を受けている被験者の第 4 週（来院 3）から 4 週ごとの用量調節来院における用量調節基準

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

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

モリデュスタットの用量が 1 日 1 回 5mg で、更なる減量が必要となった場合、モリデュスタットの投与を中断する。この中断をした場合、次回以降の用量調節来院日で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が 11.0g/dL 未満に低下すれば、モリデュスタットの投与を再開する。モリデュスタットの再開用量は 1 日 1 回 5mg とする。

治験実施医療機関で測定した Hb 値が 13.0g/dL 以上となり、投与を中断した場合、次回以降の規定来院日で Hb を測定し、治験実施医療機関で測定した Hb 値が 12.5g/dL 未満に低下すれば、中断前に投与していた用量より 1 段階減量した用量から、モリデュスタットの投与を再開する。中断時の用量が 1 日 1 回 5mg であった場合、モリデュスタットの再開用量は 1 日 1 回 5mg とする。

表 2.7.6.35-3 治験薬投与期間中の Hb 値の過剰上昇に関する特別な注意事項

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

治験実施医療機関で測定した Hb 値の過剰上昇が認められた場合、IxRS の指示に基づきモリデュスタットの用量を 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、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モリデュスタットの投与を再開する。モリデュスタットの再開用量は 1 日 1 回 5mg とする。

2.7.6.35.2 成績

2.7.6.35.2.1 試験対象集団

2.7.6.35.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.35-4 に示す。

日本人患者 68 例が本試験に組入れられた。このうち 17 例がスクリーニング脱落し、51 例が治験薬を割当てられ、その全例がモリデュスタットの投与を受けた。治験薬を割当てられた 51 例のうち治験薬割当て時に ESA 治療を受けていた被験者は 49 例、ESA 治療を受けていない被験者は 2 例であった。

スクリーニング脱落した 17 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 16 例、被験者の同意撤回が 1 例であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.1/6）。

51 例のうち 36 例（70.6%）が試験を完了し、15 例（29.4%）が治験薬投与を中止した。その中止理由は、有害事象が 9 例（17.6%）、治験責任（分担）医師の判断（緊急治療の実施）が 4 例（7.8%）及び疾患進行（維持透析）が 2 例（3.9%）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.1/7）。1 例が同意撤回により追跡調査を中止した（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.1/8）。

表 2.7.6.35-4 被験者の内訳（組入れられた全被験者）

Disposition	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group	Untreated with ESAs in Molidustat group	Total
Number of subjects			
Enrolled			68
Screening failures			17
Assigned to Treatment	49 (100.0%)	2 (100.0%)	51 (100.0%)
Study drug never administered	0	0	0
Treated	49 (100.0%)	2 (100.0%)	51 (100.0%)
Did not complete Treatment	15 (30.6%)	0	15 (29.4%)
Completed Treatment	34 (69.4%)	2 (100.0%)	36 (70.6%)
Did not complete Follow-up	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Completed Follow-up	48 (98.0%)	2 (100.0%)	50 (98.0%)
Did not complete study	15 (30.6%)	0	15 (29.4%)
Completed study	34 (69.4%)	2 (100.0%)	36 (70.6%)

Completed study: completed both Treatment and Follow-up.
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.1/5

2.7.6.35.2.1.2 解析対象集団

本試験に組入れられ、治験薬を割当てられた 51 例全例が、FAS、SAF、PKS 及び PDS に採用された。PPS には 37 例（72.5%）が採用された。PPS から除外された被験者は、治験薬の投与を中止し評価期間中に 2 つ以上の Hb 値が得られなかった被験者が 13 例、及び治験薬割当て前に ESA の規定用量の投与がなかった被験者が 1 例であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.1/4）。

FAS 及び SAF に採用された 51 例の治験薬割当て時の ESA 治療の有無別の内訳は、ESA 治療を受けていた被験者 49 例、ESA 治療を受けていない被験者 2 例であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.1/4）。

2.7.6.35.2.1.3 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 2.7.6.35.a.1-1 に、ベースラインの特性を付表 2.7.6.35.a.1-2 に示した。

FAS において、男性は 32／51 例（62.7%）であった。51 例全例がアジア人（日本人）であり、年齢の平均値は 63.3 歳で、65 歳以上の被験者が 28 例（54.9%）、75 歳以上の被験者が 6 例（11.8%）であった。体重の平均値は 62.41kg、BMI の平均値は 24.05kg/m^2 であった。治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 治療を受けていた被験者及び受けていない被験者において、男性はそれぞれ 31 例（63.3%）及び 1 例（50.0%）、年齢の平均値はそれぞれ 63.0 歳及び 71.0 歳、体重の平均値は 62.48kg 及び 60.60kg、BMI の平均値はそれぞれ 24.09kg/m^2 及び 23.05kg/m^2 であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.2/1）。

FAS において、ベースラインにおける Hb（中央検査機関測定値）の平均値は、治験薬割当て時の ESA 治療の有無別で、ESA 治療を受けていた被験者及び受けていない被験者でそれぞれ 11.21g/dL 及び 10.55g/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 53.1%（26 例）及び 0%を占めた（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.2/8）。

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が大半（46 例、90.2%）であった。51 例全例で透析開始後の ESA 治療歴があったが、治験薬投与開始前 8 週間以内に ESA の投与を受けた被験者は 49 例（96.1%）であり，受けなかった被験者は 2 例（3.9%）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.2/8）。

慢性腎臓病（CKD）の主な病因としては最も多かったのは、糖尿病性腎症及び慢性糸球体腎炎（いずれも 14 例、27.5%）であった。治験薬割当てまでの CKD 罹患期間は 0.56～39.63 年であり、その平均値は 10.391 年、中央値は 8.564 年であった。治験薬割当てまでの透析歴（腹膜透析）は 0.15～10.50 年であり、その平均値は 2.780 年、中央値は 2.226 年であった。治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、CKD の主な病因は、ESA 治療を受けていた被験者において糖尿病性腎症が 14／49 例（28.6%）、糖尿病性腎症以外が 30／49 例（61.2%）であり、受けていない被験者では腎硬化症及び不明であった。治験薬割当てまでの CKD 罹患期間の平均値（中央値）はそれぞれ 10.665（8.802）年及び 3.677（3.677）年、治験薬割当てまでの透析歴の平均値（中央値）はそれぞれ 2.804（2.226）年及び 2.193（2.193）年であった（付表 2.7.6.35.a.1-2）。

CKD 及び腎性貧血以外の主な病歴（基本語）としては高血圧（51 例、100.0%）が最も多く、次いで高リン酸塩血症（38 例、74.5%）、続発性副甲状腺機能亢進症（34 例、66.7%）、高尿酸血症（32 例、62.7%）、脂質異常症（22 例、43.1%）、そう痒症（19 例、37.3%）、便秘（18 例、35.3%）、腎硬化症（17 例、33.3%）、胃食道逆流性疾患、糖尿病性腎症及び慢性糸球体腎炎（各 15 例、29.4%）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.3/1）。

SAF において、51 例全例が前治療薬を使用していた。最もよく用いられた前治療薬〔Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類〕は抗貧血製剤、代用血液と灌流液及びその他すべての治療用製剤（各 51 例、100.0%）であり、次いで眼科用薬（49 例、96.1%）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.4/3）。前治療薬として抗貧血製剤を使用した被験者は、「鉄剤」が 2 例（3.9%）、「ビタミン B12 と葉酸」が 4 例（7.8%）、「その他の抗貧血製剤」が 50 例（98.0%）であった。前治療薬として「その他の抗貧血製剤」を使用した被験者のうち ESA を使用していた被験者は、治験薬割当て時の ESA 治療の有無別で、ESA 治療を受けていた被験者が 49 例（100.0％）、ESA 治療を受けていない被験者が 1 例（50.0％）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.4/2）。HIF-PH 阻害薬及び赤血球輸血を使用した被験者はいずれの集団においてもみられなかった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.4/9）。

2.7.6.35.2.2 有効性の結果

2.7.6.35.2.2.1 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 97.50％であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.5/4）。

2.7.6.35.2.2.2 主要評価項目

主要評価項目である FAS における中央検査機関測定の Hb 値に基づくレスポンダー割合を表 2.7.6.35-5 に示す。

レスポンダー割合は 54.9%（両側 95%CI：40.3～68.9）であった。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 治療を受けていた被験者では 53.1%（38.3～67.5）、ESA 治療を受けていない被験者では 100.0%（15.8～100.0）であった。

表 2.7.6.35-5 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]
Responder	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group	26/ 49 (53.1)	(38.3, 67.5)
	Untreated with ESAs in Molidustat group	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)
	Total	28/ 51 (54.9)	(40.3, 68.9)
Response criterion 1	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group	26/ 49 (53.1)	(38.3, 67.5)
	Untreated with ESAs in Molidustat group	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)
	Total	28/ 51 (54.9)	(40.3, 68.9)
Response criterion 2	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group	28/ 49 (57.1)	(42.2, 71.2)
	Untreated with ESAs in Molidustat group	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)
	Total	30/ 51 (58.8)	(44.2, 72.4)
Response criterion 3	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group	45/ 49 (91.8)	(80.4, 97.7)
	Untreated with ESAs in Molidustat group	2/ 2 (100.0)	(15.8, 100.0)
	Total	47/ 51 (92.2)	(81.1, 97.8)

a Response criterion 1: Mean of the Hb levels during the evaluation period is in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)
a Response criterion 2: >= 50% of the Hb levels during the evaluation period are in the target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL (the subject must have at least 2 of the 4 Hb levels during the evaluation period)
a Response criterion 3: No rescue treatment up to the end of the evaluation period
a Responder: Defined as a subject who meets all of the criteria
b n/N = Number of responders / number of subjects in the analyses set
c 95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated by Clopper-Pearson exact method
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.1/1

感度解析の PPS における中央検査機関測定の Hb 値に基づくレスポンダー割合は 75.7%〔28／37 例（両側 95%CI：58.8～88.2）〕であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.1/2）。また、FAS における治験実施医療機関測定の Hb 値に基づくレスポンダー割合は 49.0%〔25／51 例（両側 95%CI：34.8～63.4）〕であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.1/3）。

2.7.6.35.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.35.2.2.3.1 評価期間中の平均 Hb 値

評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.35-6 に示す。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、Hb 値のベースラインの平均値（SD）及び評価期間中の平均 Hb 値の平均値は、ESA 治療を受けていた被験者では、それぞれ 11.21（0.83）g/dL 及び 11.17g/dL（両側 95%CI：10.81～11.54）、ESA 治療を受けていない被験者では、それぞれ 10.4g/dL 及び 10.7g/dL 並びに 11.1g/dL 及び 11.8g/dL であった。

表 2.7.6.35-6 評価期間中の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（FAS）

Planned Treatment		Period	n	Mean	SD	Min	Median	Max	95%CI
Pre-treatment with ESAs in Molidustat group (N=49)	Value during period	Baseline	49	11.21	0.83	9.8	11.10	12.7	
		Evaluation period	49	11.17	1.28	7.3	11.30	13.0	10.81, 11.54
	Change from Baseline	Evaluation period	49	-0.04	1.48	-3.5	0.23	2.8	-0.46, 0.39
Untreated with ESAs in Molidustat group (N=2)	Value during period	Baseline	2	10.55	0.21	10.4	10.55	10.7	
		Evaluation period	2	11.44	0.44	11.1	11.44	11.8	7.47, 15.41
	Change from Baseline	Evaluation period	2	0.89	0.23	0.7	0.89	1.1	-1.18, 2.95
Total (N=51)	Value during period	Baseline	51	11.19	0.82	9.8	11.07	12.7	
		Evaluation period	51	11.18	1.26	7.3	11.30	13.0	10.83, 11.54
	Change from Baseline	Evaluation period	51	0.00	1.46	-3.5	0.27	2.8	-0.41, 0.41

The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
95% CI: The two-sided 95% confidence intervals estimated using one-sample t-statistics.
Detail of 95% CI of value during evaluation period
Pre-treatment with ESAs in Molidustat group : 10.8059 - 11.5411
Untreated with ESAs in Molidustat group : 7.4668 - 15.4082
Total : 10.8304 - 11.5373
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/1

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

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 治療を受けていた被験者の平均値は－0.04g/dL（両側 95%CI：－0.46～0.39）、ESA 治療を受けていない被験者 2 例ではそれぞれ 0.7g/dL 及び 1.1g/dL であった（表 2.7.6.35-6）。

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

治験薬割当て時に ESA 治療を受けていない被験者 2 例でのそれぞれの第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度は、それぞれ－0.43g/dL/週及び 0.50g/dL/週であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/3）。

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

治験薬割当て時に ESA 治療を受けていない被験者 2 例でのそれぞれの第 4 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度は、－0.43g/dL/週及び 0.50g/dL/週であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/4）。

2.7.6.35.2.2.3.5 レスポンダーの各基準を満たす被験者の割合

FAS において、レスポンダーの基準 1「評価期間中（第 30、32、34 及び 36 週）の平均 Hb 値が目標 Hb 値内である」を満たした被験者の割合は 54.9%〔28／51 例（両側 95%CI：40.3～68.9）〕、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 58.8%〔30／51 例（両側 95%CI：44.2～72.4）〕、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 92.2%〔47／51 例（両側 95%CI：81.1～97.8）〕であった（表 2.7.6.35-5）。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別でのそれぞれの基準を満たした被験者の割合は、ESA 治療を受けていた被験者では、基準 1 は 53.1%〔26／49 例（両側 95%CI：38.3～67.5）〕、基準 2 は 57.1%〔28／49 例（42.2～71.2）〕、基準 3 は 91.8%〔45／49 例（80.4～97.7）〕であった。また、ESA 治療を受けていない被験者では、基準 1、基準 2 及び基準 3 のいずれでも 100.0%〔2／2 例（15.8～100.0）〕であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.1/1）。

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

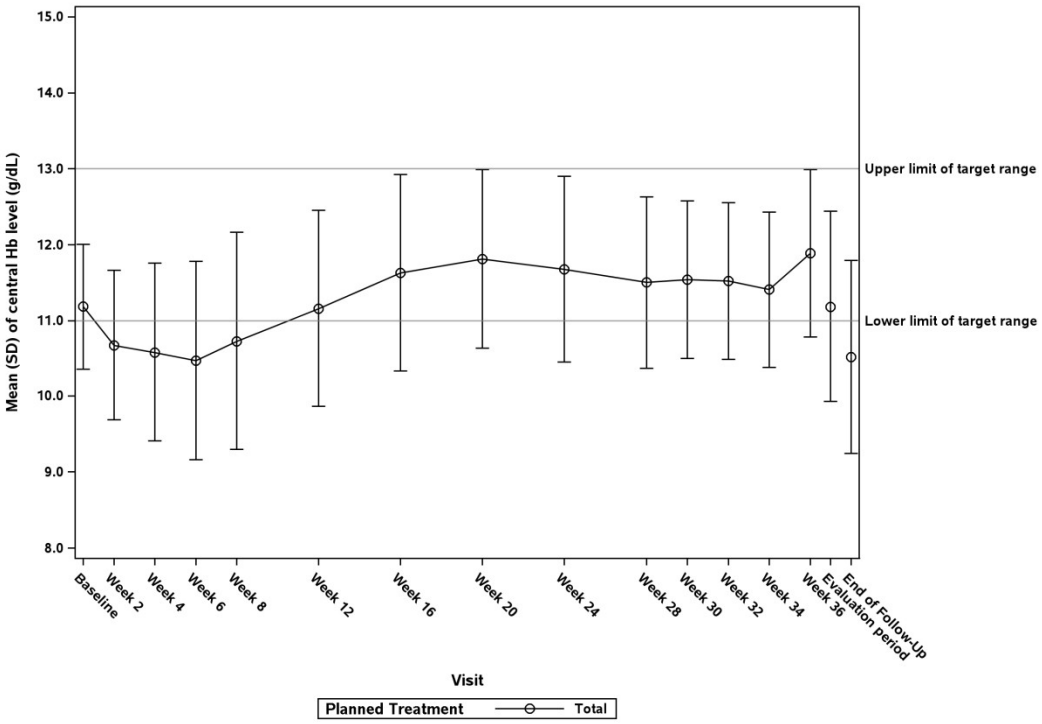
各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.35-7 に示す。また、Hb 値の推移を図 2.7.6.35-2 に、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.35-3 に示す。

Hb 値の平均値は、評価期間（第 30、32、34 及び 36 週）を含む第 12 週から第 36 週の期間では目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に維持された。

表 2.7.6.35-7 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（FAS）

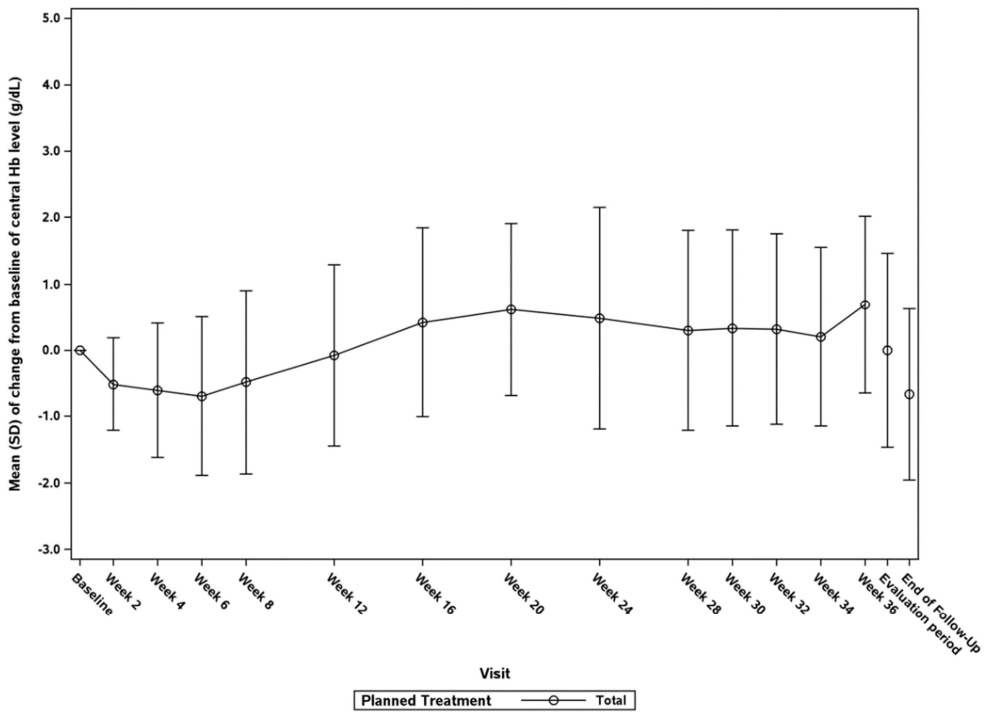
		Value at visit						Change from Baseline					
Planned Treatment	Visit	n	Mean	SD	Min	Med	Max	n	Mean	SD	Min	Med	Max
Total (N=51)	Screening -2	51	11.25	0.97	9.8	11.20	13.1						
	Screening -1	51	11.27	0.88	9.7	11.20	13.1						
	Week 0	51	11.04	0.88	9.3	11.00	12.6						
	Baseline	51	11.19	0.82	9.8	11.07	12.7						
	Week 2	51	10.67	0.99	8.5	10.80	12.6	51	-0.51	0.70	-1.8	-0.50	1.0
	Week 4	51	10.58	1.18	8.5	10.50	13.4	51	-0.60	1.01	-2.3	-0.87	1.4
	Week 6	50	10.47	1.31	7.9	10.55	13.6	50	-0.69	1.20	-2.9	-0.63	3.2
	Week 8	47	10.73	1.43	7.3	10.50	13.7	47	-0.48	1.38	-3.5	-0.37	2.4
	Week 12	44	11.16	1.30	8.6	11.40	15.0	44	-0.08	1.37	-2.9	-0.18	3.6
	Week 16	43	11.63	1.29	8.2	11.90	13.7	43	0.42	1.43	-3.3	0.63	2.6
	Week 20	40	11.82	1.18	8.3	11.80	13.8	40	0.61	1.29	-3.2	0.70	3.8
	Week 24	40	11.68	1.22	8.2	11.60	14.1	40	0.48	1.67	-3.3	0.53	3.8
	Week 28	37	11.51	1.13	8.6	11.50	14.2	37	0.30	1.51	-3.2	0.67	3.4
	Week 30	37	11.54	1.04	8.3	11.50	13.5	37	0.33	1.48	-3.2	0.80	2.8
	Week 32	37	11.52	1.03	8.6	11.50	13.3	37	0.32	1.44	-2.9	0.67	3.3
	Week 34	37	11.41	1.02	8.0	11.40	13.0	37	0.20	1.35	-3.5	0.23	3.0
	Week 36	36	11.89	1.10	9.8	11.75	14.7	36	0.69	1.33	-1.5	0.43	3.8
	End of Follow-Up	50	10.52	1.28	7.6	10.50	13.9	50	-0.66	1.29	-3.5	-0.95	3.6

The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Screening - X: the Xth last Hb level of scheduled visit during screening period
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/5



Hb=hemoglobin, SD=standard deviation
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.2.2/1

図 2.7.6.35-2 Hb 値（平均値±SD）の推移（FAS）



Hb=hemoglobin, SD=standard deviation
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.2.2/2

図 2.7.6.35-3 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値±SD）の推移（FAS）

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別に、各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.35-8、Hb 値の推移を図 2.7.6.35-4、Hb 値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.35-5 に示す。また、ESA 治療を受けていない被験者の Hb 値の経時推移を図 2.7.6.35-6 に示す。

Hb 値の平均値が、目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に維持された期間は、ESA 治療を受けていた被験者では、第 12 週から第 36 週、ESA 治療を受けていない被験者では、第 6 週から第 34 週であった。

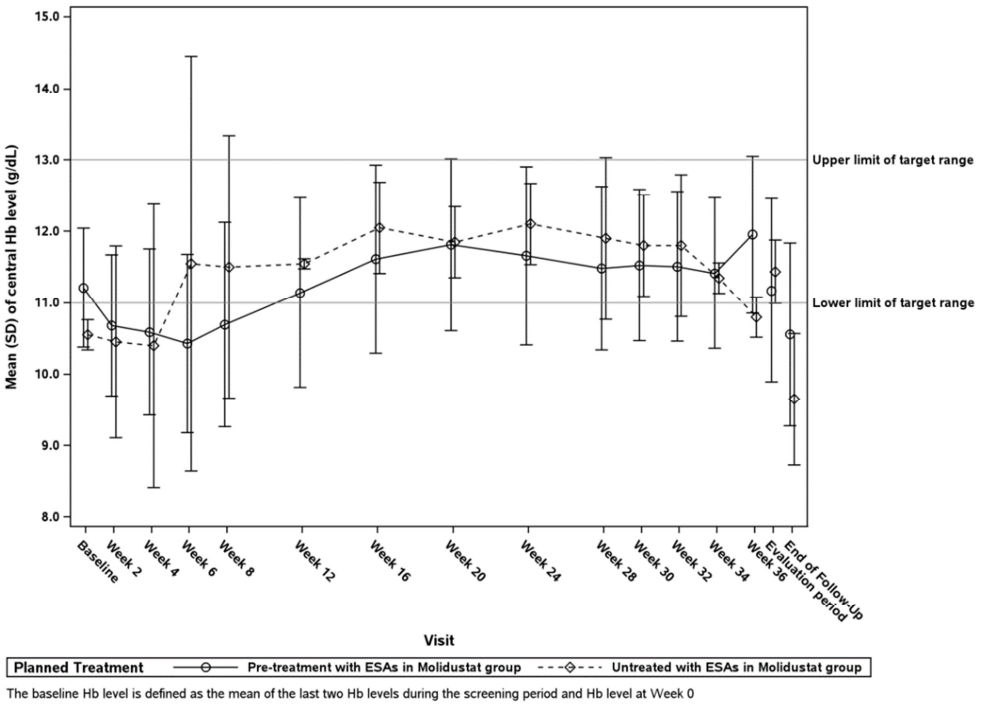
表 2.7.6.35-8 各来院時の Hb 値及びベースラインからの変化量（g/dL）（FAS、治験薬割当て時の ESA 治療の有無別）

		Value at visit						Change from Baseline					
Planned Treatment	**Visit**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Med**	**Max**	**n**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Med**	**Max**
Pre-treatment with ESAs in Molidustat group (N=49)	Screening -2	49	11.26	0.98	9.8	11.20	13.1						
	Screening -1	49	11.30	0.88	9.7	11.30	13.1						
	Week 0	49	11.07	0.88	9.3	11.00	12.6						
	Baseline	49	11.21	0.83	9.8	11.10	12.7						
	Week 2	49	10.68	0.99	8.5	10.80	12.6	49	-0.53	0.67	-1.8	-0.50	1.0
	Week 4	49	10.59	1.16	8.5	10.50	13.4	49	-0.62	0.98	-2.3	-0.87	1.3
	Week 6	48	10.43	1.25	7.9	10.55	12.9	48	-0.76	1.08	-2.9	-0.63	1.3
	Week 8	45	10.70	1.43	7.3	10.50	13.7	45	-0.54	1.35	-3.5	-0.37	2.3
	Week 12	42	11.14	1.32	8.6	11.40	15.0	42	-0.13	1.38	-2.9	-0.32	3.6
	Week 16	41	11.61	1.32	8.2	11.90	13.7	41	0.37	1.44	-3.3	0.63	2.6
	Week 20	38	11.81	1.20	8.3	11.80	13.8	38	0.58	1.31	-3.2	0.60	3.8
	Week 24	38	11.66	1.25	8.2	11.60	14.1	38	0.42	1.70	-3.3	0.50	3.8
	Week 28	35	11.48	1.14	8.6	11.50	14.2	35	0.24	1.52	-3.2	0.57	3.4
	Week 30	35	11.53	1.06	8.3	11.50	13.5	35	0.28	1.50	-3.2	0.47	2.8
	Week 32	35	11.51	1.05	8.6	11.50	13.3	35	0.26	1.46	-2.9	0.63	3.3
	Week 34	35	11.41	1.05	8.0	11.40	13.0	35	0.17	1.38	-3.5	-0.03	3.0
	Week 36	34	11.95	1.10	9.8	11.80	14.7	34	0.71	1.36	-1.5	0.45	3.8
	End of Follow-Up	48	10.56	1.28	7.6	10.55	13.9	48	-0.65	1.31	-3.5	-0.95	3.6
Untreated with ESAs in Molidustat group (N=2)	Screening -2	2	10.90	0.71	10.4	10.90	11.4						
	Screening -1	2	10.55	0.21	10.4	10.55	10.7						
	Week 0	2	10.20	0.14	10.1	10.20	10.3						
	Baseline	2	10.55	0.21	10.4	10.55	10.7						
	Week 2	2	10.45	1.34	9.5	10.45	11.4	2	-0.10	1.56	-1.2	-0.10	1.0
	Week 4	2	10.40	1.98	9.0	10.40	11.8	2	-0.15	2.19	-1.7	-0.15	1.4
	Week 6	2	11.55	2.90	9.5	11.55	13.6	2	1.00	3.11	-1.2	1.00	3.2
	Week 8	2	11.50	1.84	10.2	11.50	12.8	2	0.95	2.05	-0.5	0.95	2.4
	Week 12	2	11.55	0.07	11.5	11.55	11.6	2	1.00	0.28	0.8	1.00	1.2
	Week 16	2	12.05	0.64	11.6	12.05	12.5	2	1.50	0.42	1.2	1.50	1.8
	Week 20	2	11.85	0.49	11.5	11.85	12.2	2	1.30	0.71	0.8	1.30	1.8
	Week 24	2	12.10	0.57	11.7	12.10	12.5	2	1.55	0.35	1.3	1.55	1.8
	Week 28	2	11.90	1.13	11.1	11.90	12.7	2	1.35	0.92	0.7	1.35	2.0
	Week 30	2	11.80	0.71	11.3	11.80	12.3	2	1.25	0.49	0.9	1.25	1.6
	Week 32	2	11.80	0.99	11.1	11.80	12.5	2	1.25	0.78	0.7	1.25	1.8
	Week 34	2	11.35	0.21	11.2	11.35	11.5	2	0.80	0.42	0.5	0.80	1.1
	Week 36	2	10.80	0.28	10.6	10.80	11.0	2	0.25	0.07	0.2	0.25	0.3
	End of Follow-Up	2	9.65	0.92	9.0	9.65	10.3	2	-0.90	1.13	-1.7	-0.90	-0.1

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

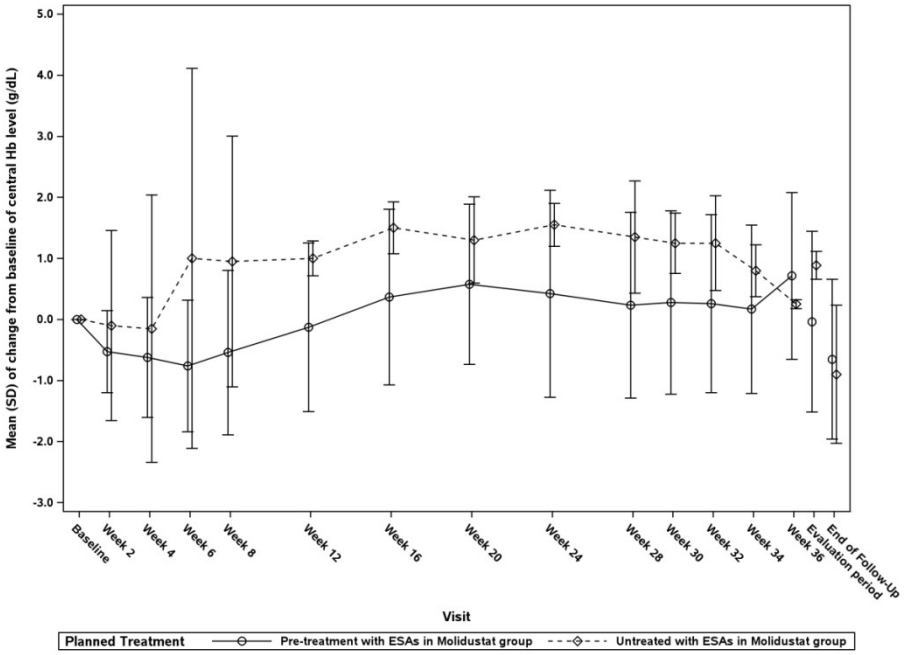
Screening - X: the Xth last Hb level of scheduled visit during screening period

Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/5



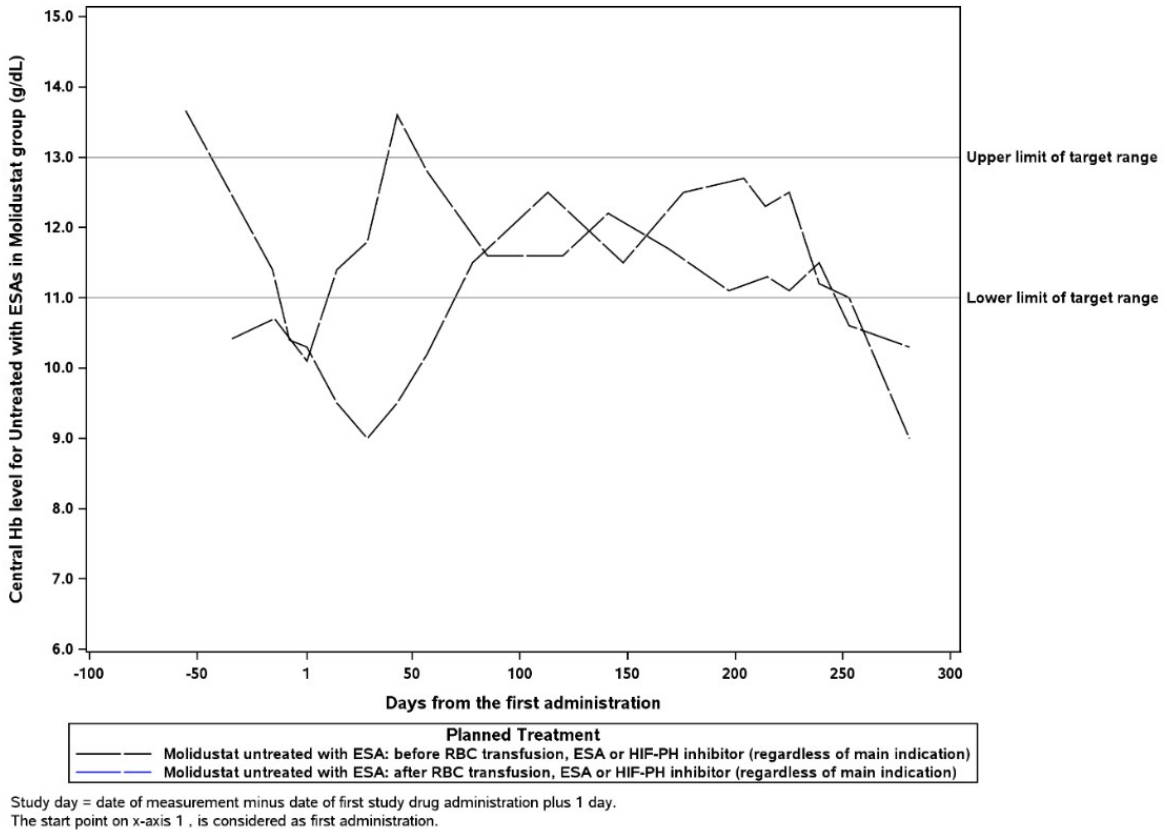
Hb=hemoglobin, SD=standard deviation
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.2.2/1

図 2.7.6.35-4 Hb 値（平均値±SD）の推移（FAS、治験薬割当て時の ESA 治療の有無別）



Hb=hemoglobin, SD=standard deviation
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.2.2/2

図 2.7.6.35-5 Hb 値のベースラインからの変化量（平均値±SD）の推移（FAS、治験薬割当て時の ESA 治療の有無別）



Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.2.2/3

図 2.7.6.35-6 ESA 治療を受けていない被験者の Hb 値の経時推移（FAS）

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

評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合を表 2.7.6.35-9 に示す。

評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）の被験者の割合は 66.7%（34／51 例）であり、目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）以上は 2.0%（1／51 例）、下限（11.0g/dL）未満は 31.4%（16／51 例）であった。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、評価期間中の平均 Hb 値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）、目標 Hb 値の上限（13.0g/dL）以上及び下限（11.0g/dL）未満の被験者の割合は、ESA 治療を受けていた被験者では、それぞれ 65.3%、2.0%及び 32.7%、ESA 治療を受けていない被験者では 2 例ともに目標 Hb 値内であった。

表 2.7.6.35-9 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 (FAS)

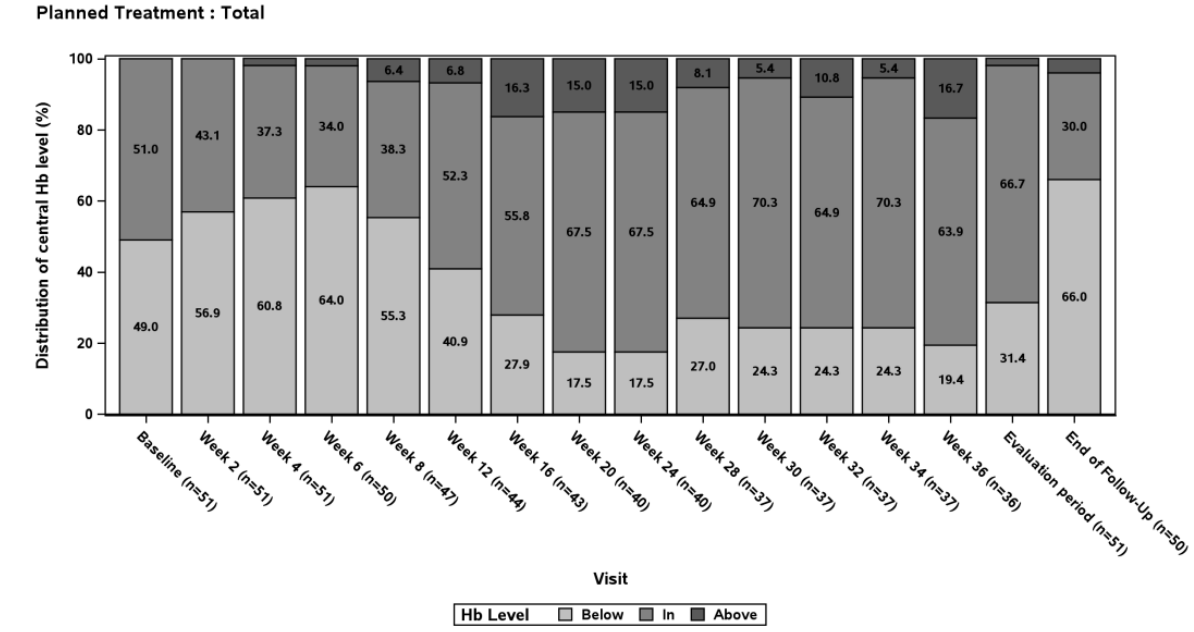
Visit	Hb Level	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group (N=49)	Untreated with ESAs in Molidustat group (N=2)	Total (N=51)
Baseline	n	49	2	51
	Below	23 (46.9%)	2 (100.0%)	25 (49.0%)
	In	26 (53.1%)	0 (0.0%)	26 (51.0%)
	Above	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Evaluation period	n	49	2	51
	Below	16 (32.7%)	0 (0.0%)	16 (31.4%)
	In	32 (65.3%)	2 (100.0%)	34 (66.7%)
	Above	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)

The target range >= 11.0 and < 13.0 g/dL
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/7

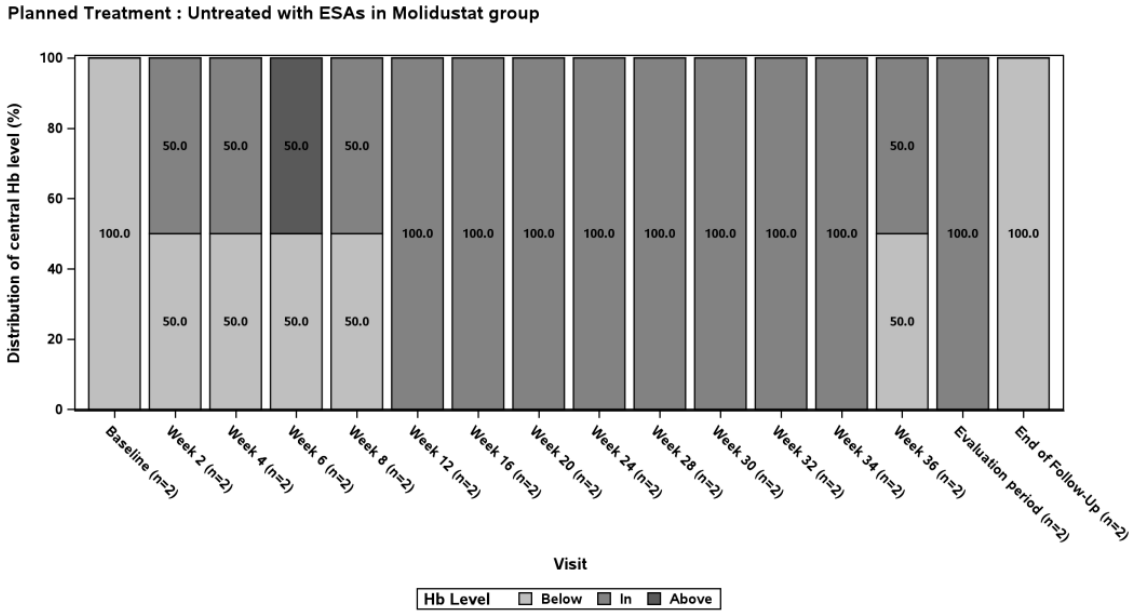
2.7.6.35.2.2.3.8 各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合

各来院時の Hb 値が目標 Hb 値内、上限以上又は下限未満に該当する被験者の割合を図 2.7.6.35-7 に示す。

Hb 値が目標 Hb 値内の被験者の割合は、第 6 週までは減少したが、第 20 週までは増加し、第 20 週から第 36 週までの各来院時では 63.9%～70.3%を推移した。治験薬割当て時に ESA 治療を受けていた被験者でも同様の結果であった(5.3.5.2.2 PH-40451/Figure14.2.2/6)。治験薬割当て時に ESA 治療を受けていない被験者では，第 12 週に 100%となり，第 34 週まで維持された。



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



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

Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.2.2/6

図 2.7.6.35-7 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（FAS）

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

各来院間隔の Hb 値の上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた被験者の割合を表 2.7.6.35-10 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 43.1%（22／51 例）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、第 36 週〔27.8%（10／36 例）〕であった。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、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、ESA 治療を受けていた被験者では 42.9%（21／49 例）、ESA 治療を受けていない被験者では 50.0%（1／2 例）であった。また、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 ESA 治療を受けていた被験者では第 36 週〔29.4%（10／34 例）〕、ESA 治療を受けていない被験者では第 6 週で 1 例であった。

表 2.7.6.35-10 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（FAS）

Visit	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 n / m (%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 n / m (%)	Total N=51 n / m (%)
At least once during treatment period*	21 / 49(42.9)	1 / 2(50.0)	22 / 51(43.1)
Week 2	0 / 49(0.0)	0 / 2(0.0)	0 / 51(0.0)
Week 4	3 / 49(6.1)	0 / 2(0.0)	3 / 51(5.9)
Week 6	2 / 48(4.2)	1 / 2(50.0)	3 / 50(6.0)
Week 8	5 / 45(11.1)	0 / 2(0.0)	5 / 47(10.6)
Week 12	2 / 42(4.8)	0 / 2(0.0)	2 / 44(4.5)
Week 16	1 / 41(2.4)	0 / 2(0.0)	1 / 43(2.3)
Week 20	0 / 38(0.0)	0 / 2(0.0)	0 / 40(0.0)
Week 24	1 / 38(2.6)	0 / 2(0.0)	1 / 40(2.5)
Week 28	0 / 35(0.0)	0 / 2(0.0)	0 / 37(0.0)
Week 30	2 / 35(5.7)	0 / 2(0.0)	2 / 37(5.4)
Week 32	0 / 35(0.0)	0 / 2(0.0)	0 / 37(0.0)
Week 34	1 / 35(2.9)	0 / 2(0.0)	1 / 37(2.7)
Week 36	10 / 34(29.4)	0 / 2(0.0)	10 / 36(27.8)
End of Follow-Up	1 / 48(2.1)	0 / 2(0.0)	1 / 50(2.0)

n: The number of subjects whose Hb rise is above 0.5g/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: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.2/8

2.7.6.35.2.2.3.10 各来院間隔の Hb 値の上昇速度

各来院間隔の Hb 値の上昇速度の平均値の範囲は、－0.254g/dL/週（ベースラインから第 2 週）～0.209g/dL/週（第 34 週から第 36 週）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.3/1）。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 治療を受けていた被験者で、－0.262g/dL/週（ベースラインから第 2 週）～0.237g/dL/週（第 34 週から第 36 週）、ESA 治療を受けていない被験者では、－0.275g/dL/週（第 34 週から第 36 週）～0.575g/dL/週（第 4 週から第 6 週）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.3/1）。

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

Hb 値が目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった日数の割合の平均値（SD）は、評価期間では 48.69（41.33）%、治験薬投与期間では 53.70（28.72）%であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.3/2）。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 治療を受けていた被験者は、評価期間では 46.91（41.16）%、治験薬投与期間では 52.62（28.74）%であった。また、ESA 治療を受けていない被験者 2 例では、評価期間でそれぞれ 84.4%及び 100.0%、治験薬投与期間でそれぞれ 72.7%及び 87.7%であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.3/2）。

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

目標 Hb 値内（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）であった Hb 値のデータ数の割合の平均値（SD）は、評価期間では 48.53（39.18）%、治験薬投与期間では 51.69（28.31）%であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.3/3）。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 治療を受けていた被験者で、評価期間では 46.94（39.08）%、治験薬投与期間では 50.88（28.57）%であった。また、ESA 治療を受けていない被験者 2 例では、評価期間でそれぞれ 75.0%及び 100.0%、治験薬投与期間でそれぞれ 64.3%及び 78.6%であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.3/3）。

2.7.6.35.2.2.3.13 ESA 投与、HIF-PH 阻害薬投与又は赤血球輸血（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

治験薬割当て後から評価期間の終了時（EOT 来院又は PDV）までに ESA 投与、HIF-PH 阻害薬投与又は赤血球輸血を少なくとも 1 回受けた被験者の割合は 5.9%（3／51 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 5.9%（3／51 例）で主たる処方理由は、3 例すべての被験者で緊急治療であった。赤血球輸血及び HIF-PH 阻害薬投与を受けた被験者はなかった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.3/4）。

治験薬割当て以降に緊急治療を受けた被験者は 7.8%(4／51 例)であり、いずれも ESA 投与であった。4 例ともに ESA 治療を受けていた被験者であり、このうち 3 例は治験薬投与期間中の早期に緊急治療を受けた（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.3/4）。

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

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 2.7.6.35-11 に示す。

ベースラインで Hb 値が 13.0g/dL 以上であった被験者は認められなかった。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 51.0%（26／51 例）であった。来院別で最も高かったのは第 36 週で 16.7%（6／36 例）であった。治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 治療を受けていた被験者では 51.0%（25／49 例）であり，来院別で最も高かったのは第 36 週で 17.6%（6／34 例）であった。ESA 治療を受けていない被験者では 50.0%（1／2 例）で、第 6 週でのみ 1 例認められた。

ベースラインで Hb 値が 8.0g/dL 未満であった被験者は認められなかった。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 3.9%（2／51 例）で、いずれも ESA 治療を受けていた被験者であり、来院別で最も高かったのは第 6 週（2 例）であった。

表 2.7.6.35-11 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 (FAS)

Visit	Hb level (g/dL)	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group (N=49)	Untreated with ESAs in Molidustat group (N=2)	Total (N=51)
At least once during treatment period*	n	49 (100.0%)	2 (100.0%)	51 (100.0%)
	>=13.0	25 (51.0%)	1 (50.0%)	26 (51.0%)
	<8.0		0	2 (3.9%)
Baseline	n	49 (100.0%)	2 (100.0%)	51 (100.0%)
	>=13.0	0	0	0
	<8.0	0	0	0
Week 2	n	49 (100.0%)	2 (100.0%)	51 (100.0%)
	>=13.0	0	0	0
	<8.0	0	0	0
Week 4	n	49 (100.0%)	2 (100.0%)	51 (100.0%)
	>=13.0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
	<8.0	0	0	0
Week 6	n	48 (100.0%)	2 (100.0%)	50 (100.0%)
	>=13.0	0	1 (50.0%)	1 (2.0%)
	<8.0	2 (4.2%)	0	2 (4.0%)
Week 8	n	45 (100.0%)	2 (100.0%)	47 (100.0%)
	>=13.0	3 (6.7%)	0	3 (6.4%)
	<8.0	1 (2.2%)	0	1 (2.1%)
Week 12	n	42 (100.0%)	2 (100.0%)	44 (100.0%)
	>=13.0	3 (7.1%)	0	3 (6.8%)
	<8.0	0	0	0
Week 16	n	41 (100.0%)	2 (100.0%)	43 (100.0%)
	>=13.0	7 (17.1%)	0	7 (16.3%)
	<8.0	0	0	0
Week 20	n	38 (100.0%)	2 (100.0%)	40 (100.0%)
	>=13.0	6 (15.8%)	0	6 (15.0%)
	<8.0	0	0	0
Week 24	n	38 (100.0%)	2 (100.0%)	40 (100.0%)
	>=13.0	6 (15.8%)	0	6 (15.0%)
	<8.0	0	0	0
Week 28	n	35 (100.0%)	2 (100.0%)	37 (100.0%)
	>=13.0	3 (8.6%)	0	3 (8.1%)
	<8.0	0	0	0
Week 30	n	35 (100.0%)	2 (100.0%)	37 (100.0%)
	>=13.0	2 (5.7%)	0	2 (5.4%)
	<8.0	0	0	0
Week 32	n	35 (100.0%)	2 (100.0%)	37 (100.0%)
	>=13.0	4 (11.4%)	0	4 (10.8%)
	<8.0	0	0	0
Week 34	n	35 (100.0%)	2 (100.0%)	37 (100.0%)
	>=13.0	2 (5.7%)	0	2 (5.4%)
	<8.0	0	0	0
Week 36	n	34 (100.0%)	2 (100.0%)	36 (100.0%)
	>=13.0	6 (17.6%)	0	6 (16.7%)
	<8.0	0	0	0
End of Follow-Up	n	48 (100.0%)	2 (100.0%)	50 (100.0%)
	>=13.0	2 (4.2%)	0	2 (4.0%)
	<8.0	1 (2.1%)	0	1 (2.0%)

*If subjects had Hb levels in range of >=13.0 g/dL as well as <8.0 g/dL during treatment period, they are counted in both category of Hb level.
Values measured at unscheduled visit are included
n: The number of subjects who had a valid Hb level
The baseline Hb level is defined as the mean of the last two Hb levels during the screening period and Hb level at Week 0
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.2.3/5

2.7.6.35.2.3 薬物動態及び薬力学的作用の結果

2.7.6.35.2.3.1 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 16 週の投与前及び第 36 週（EOT 来院）の投与後 22 時間の測定時点（トラフ時）で、それぞれ 36.651（2.20）μg/L 及び 22.718（4.45）μg/L であった。PDV の幾何平均（幾何 SD）は 4.041（10.38）μg/L であった。また、第 0 週の投与後 30～90 分及び第 16 週の投与後 1.5～3 時間の測定時点では、それぞれ 417.020（3.13）μg/L 及び 536.876（2.46）μg/L であった（5.3.5.2.2 PH-40451/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 16 週の投与前及び第 36 週（EOT 来院）の投与後 22 時間の測定時点（トラフ時）で、それぞれ 11040.061（2.25）μg/L 及び 5236.478（14.18）μg/L であった。PDV では 782.727（35.12）μg/L であった。また、第 0 週の投与後 30～90 分及び第 16 週の投与後 1.5～3 時間の測定時点では、それぞれ 429.757（3.65）μg/L 及び 14822.512（2.12）μg/L であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.4.1/2）。

以上、第 16 週の投与前と比較して投与後 1.5～3 時間では、血漿中モリデュスタット濃度の幾何平均は約 15 倍上昇したのに対し、血漿中 M-1 濃度の幾何平均はわずかに上昇したのみであった。

採血直前のモリデュスタットの用量別に算出した、第 16 週及び第 36 週（EOT 来院）の血漿中濃度の幾何平均から、モリデュスタット及び M-1 の曝露量は概ね用量依存的に増加したとみられた。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（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.4.1/3、Table 14.4.1/4）。

2.7.6.35.2.3.2 薬力学的作用

PDS において、ベースラインの血清中 EPO 濃度の幾何平均（幾何 SD）は 10.441（2.06）IU/L であり、ベースライン値に対する第 16 週及び第 36 週（EOT 来院）の血清中 EPO 濃度（トラフ濃度）の比の幾何平均（幾何 SD）はそれぞれ 1.117（2.41）及び 1.168（2.26）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.4.2/2）。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ベースラインの血清中 EPO 濃度の幾何平均（幾何 SD）並びにベースライン値に対する第 16 週及び第 36 週（EOT 来院）の血清中 EPO 濃度（トラフ濃度）の比の幾何平均（幾何 SD）は、ESA 治療を受けていた被験者では、それぞれ 10.557（2.09）IU/L、1.132（2.45）及び 1.205（2.29）、ESA 治療を受けていない被験者では、それぞれ 7.977（1.43）IU/L、0.897（1.97）及び 0.695（1.55）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.4.2/2）。

第 16 週及び第 36 週（EOT 来院）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（トラフ濃度）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。ただし、いずれの測定時点でも血清中 EPO 濃度の個々の被験者間のばらつきは大きかった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.4.2/3）。

2.7.6.35.2.4 安全性の結果

2.7.6.35.2.4.1 治験薬の曝露状況

投与期間

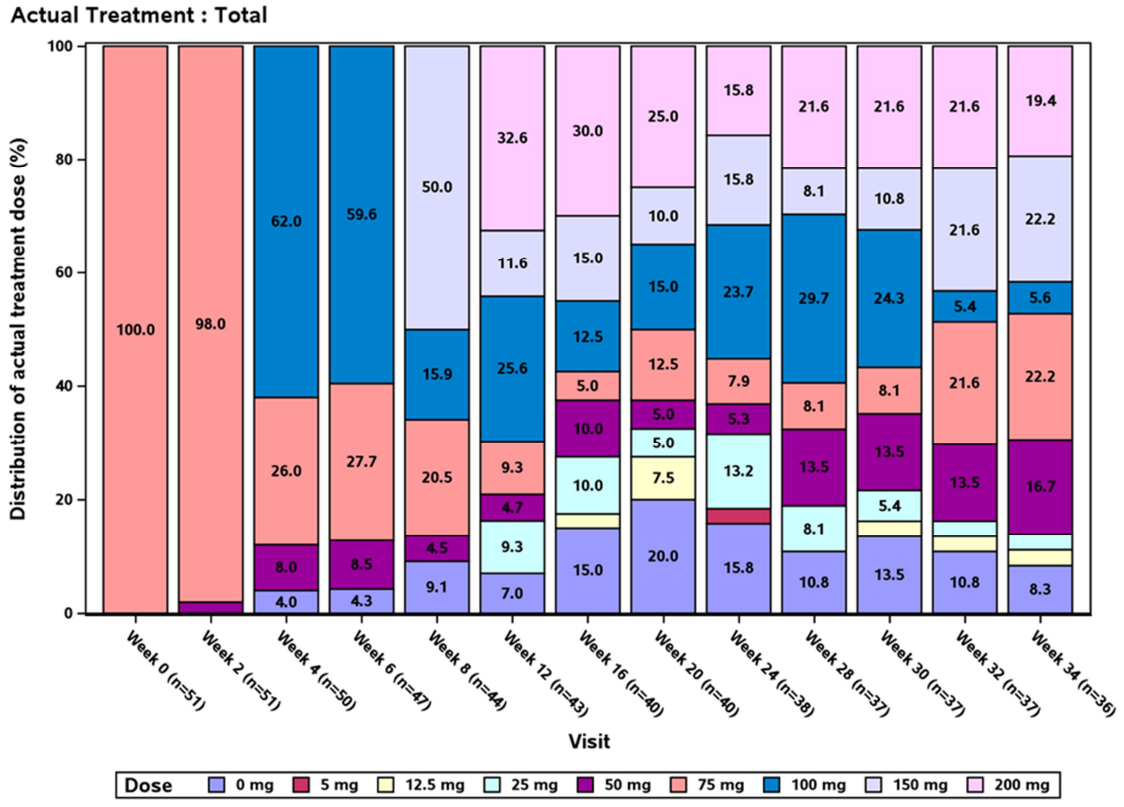
治験薬の投与期間（最後の治験薬投与日－最初の治験薬投与日＋1）の平均値（SD）は 200.8（81.0）日、中央値は 252.0 日であった。最後の治験薬投与日及び最初の治験薬投与日として、当日の治験薬の実投与量が 0mg であった場合を含めて投与期間を算出した場合の平均値（SD）は 204.6（81.4）日、中央値は 252.0 日であった。治験薬の投与期間が 224 日間以上であった被験者が大半を占めた（35／51 例、68.6%）。有効性の評価期間に達する前に治験薬の投与を中止した被験者は 16 例（31.4%）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.5/1）。

総投与量

モリデュスタットの総投与量の平均値（SD）は 19697.4（12856.8）mg であり、1 日あたりの平均投与量の平均値（SD）（最後の治験薬投与日及び最初の治験薬投与日の実投与量が 0mg であった場合を含む）は 93.82（41.55）mg/日であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.5/2、Table 14.1.5/3）。

用量分布

各来院時におけるモリデュスタットの用量分布を図 2.7.6.35-8 に示す。



Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.1.5/1

図 2.7.6.35-8 各来院時におけるモリデュスタットの用量分布（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 42.3（30.2）日、中央値は 29.0 日で、範囲は 15～167 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 2 例（3.9%）、第 4 週以降第 8 週より前の被験者は 38 例（74.5%）であり、第 8 週まで用量変更しなかった被験者は 11 例（21.6%）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.5/5）。第 8 週までに実施された用量調節及びその理由は、第 2 週に用量調節された 1 例は「Hb 値の過剰上昇」による減量であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.5/10）。

治験薬投与期間中に少なくとも 1 回、モリデュスタットを用量調節された被験者は 50 例であった。いずれかの来院時に用量維持された被験者は 41 例（82.0%）であり、いずれかの来院時に減量、増量、投与中断又は投与再開のいずれかが実施された被験者は 49 例（98.0%）であった。このうち、いずれかの来院時に減量された被験者は 18 例（36.0%）で、減量回数は 1 回（8 例）、2 回（7 例）又は 3 回（3 例）であった。いずれかの来院時に増量された被験者は 42 例（84.0%）で、増量回数は 3 回（17 例）が最も多く、次いで 2 回（11 例）、1 回（10 例）、4 回（4 例）の順であった。いずれかの来院時に投与中断された被験者は 27 例（54.0%）で、投与中断回数は 1 回（14 例）が最も多く、次いで 2 回（11 例）、3 回及び 4 回（各 1 例）であった。いずれかの来院時に投与再開された被験者は 25 例（50.0%）で、投与再開は 1 回（22 例）、2 回（2 例）又は 3 回（1 例）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.5/11）。

Hb 値の過剰上昇による用量調節

治験薬投与期間中の「Hb 値の過剰上昇」によりモリデュスタットを少なくとも 1 回用量調節した被験者は 14／51 例（27.5%）であり、時期別では、投与開始から 0 週超 2 週間以内に 1／51 例（2.0%）、2 週超 4 週間以内に 1／50 例（2.0%）、4 週超 6 週間以内に 3／47 例（6.4%）、6 週超 8 週間以内に 1／46 例（2.2%）、8 週超 12 週以内に 3／43 例（7.0%）、12 週超 16 週以内に 2／40 例（5.0%）、16 週超 20 週以内に 1／40 例（2.5%）、20 週超 24 週以内に 2／39 例（5.1%）、28 週超 30 週間以内に 2／37 例（5.4%）、30 週超 32 週以内に 2／37 例（5.4%）であった。「Hb 値の過剰上昇」に加えてその他の理由（安全性以外の理由）によりモリデュスタットを少なくとも 1 回減量した被験者は 1／51 例（2.0%）であり、「Hb 値の過剰上昇」に加えて有害事象又は安全性上の懸念（有害事象以外）が認められたためにモリデュスタットの用量調節を必要とした被験者はいなかった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.5/14）。

治験薬投与期間中に投与された最高用量

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 200mg であった被験者は 16 例（31.4%）と最も多かった。最高用量が 75mg であった被験者は 13 例（25.5%）、100mg は 12 例（23.5%）、150mg は 10 例（19.6%）であった。最高用量の平均値（SD）は 134.8（51.3）mg であった（5.3.5.2.2 PH-40451/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（ただし、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）としては、75、150 及び 200mg であった被験者が 8 例（15.7%）と最も多かった。評価期間中に最も長く投与された用量が 50mg であった被験者は 5 例（9.8%）であり、0mg であった被験者は 4 例（7.8%）、100mg であった被験者は 2 例（3.9%）、12.5 及び 25mg であった被験者は各 1 例（2.0%）であった。その他の 14 例（27.5%）は、評価期間までに治験薬の投与を中止した被験者であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.5/1、Table 14.1.5/9）。

2.7.6.35.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.35-12 に示す。

TEAE は 50／51 例（98.0%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は 12 例（23.5%）に認められた。治験実施計画書に規定された手順と関連のある TEAE は認められなかった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE を発現した被験者は 6 例（11.8%）であった。死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）は 17 例（33.3%）に発現し、このうち 6 例（11.8%）は重篤な TEAE により治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与中止に至った TEAE は 10 例（19.6%）に認められた。治験薬の投与中断に至った TEAE は 3 例（5.9%）に認められた。

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 治療を受けていた被験者及び受けていない被験者では、TEAE はそれぞれ 48／49 例（98.0%）及び 2／2 例（100.0%）に発現した。ESA 治療を受けていた被験者では、治験薬と関連のある TEAE は 12 例（24.5%）、重篤な TEAE は 17 例（34.7%）、治験薬の投与中止に至った TEAE は 10 例（20.4%）、治験薬の投与中断に至った TEAE は 3 例（6.1%）であった。ESA 治療を受けていない被験者では、これらのいずれの TEAE も認められなかった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/2）。

表 2.7.6.35-12 TEAE の要約（SAF）

	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events			
Any AE	48 (98.0%)	2 (100.0%)	50 (98.0%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	23 (46.9%)	2 (100.0%)	25 (49.0%)
MODERATE	19 (38.8%)	0	19 (37.3%)
SEVERE	6 (12.2%)	0	6 (11.8%)
Any study drug-related AE	12 (24.5%)	0	12 (23.5%)
Maximum intensity for study drug related AE			
MILD	7 (14.3%)	0	7 (13.7%)
MODERATE	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
SEVERE	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	10 (20.4%)	0	10 (19.6%)
Any AE leading to dose interruption	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Any SAE	17 (34.7%)	0	17 (33.3%)
Any study drug-related SAE	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study drug	6 (12.2%)	0	6 (11.8%)
AE with outcome death	0	0	0

Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/2

2.7.6.35.2.4.3 有害事象

治験薬割当て時の ESA 治療の有無別でのいずれかの集団で発現割合が 5%以上の TEAE を表 2.7.6.35-13 に、治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.35-14 に示す。すべての TEAE を付表 2.7.6.35.a.1-3 に示す。

最もよくみられた TEAE は上咽頭炎 18 例（35.3%）であり、次いで便秘及び医療機器使用部位感染が各 6 例（11.8%）、及び腹膜炎が 5 例（9.8%）に認められた。

最もよくみられた治験薬と関連のある TEAE はうっ血性心不全 2 例（3.9%）であり、その他の治験薬と関連のある TEAE は各 1 例（2.0%）での発現であった。治験薬と関連のある TEAE は、いずれも治験薬割当て時に ESA 治療を受けていた被験者での発現であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/12）。

高度の TEAE は、腎性貧血、好中球減少症、心室性頻脈、腹膜炎、ラクナ梗塞及び動静脈瘻手術が各 1 例（2.0%）に認められた（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/24）。このうち、治験薬と関連のある高度の TEAE は 2 例（3.9%）で、好中球減少症及びラクナ梗塞が各 1 例（2.0%）であった。高度の TEAE は、いずれも治験薬割当て時に ESA 治療を受けていた被験者での発現であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/27）。

表 2.7.6.35-13 いずれかの集団で発現割合が 5%以上の TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害			
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Cardiac disorders	心臓障害			
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害			
Constipation	便秘	6 (12.2%)	0	6 (11.8%)
Diarrhoea	下痢	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Haemorrhoids	痔核	1 (2.0%)	1 (50.0%)	2 (3.9%)
Nausea	悪心	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態			
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (50.0%)	1 (2.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害			
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症			
Bronchitis	気管支炎	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	6 (12.2%)	0	6 (11.8%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (34.7%)	1 (50.0%)	18 (35.3%)
Peritonitis	腹膜炎	5 (10.2%)	0	5 (9.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害			
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (50.0%)	1 (2.0%)
Psychiatric disorders	精神障害			
Insomnia	不眠症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害			
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害			
Asteatosis	皮脂欠乏症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (2.0%)	2 (100.0%)	3 (5.9%)
Vascular disorders	血管障害			
Hypertension	高血圧	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)

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: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/8

表 2.7.6.35-14 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		12 (24.5%)	0	12 (23.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Neutropenia	好中球減少症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Eye disorders	眼障害	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Corneal erosion	角膜びらん	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Eye haemorrhage	眼出血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Constipation	便秘	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Nausea	悪心	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Rash	発疹	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

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: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/12

2.7.6.35.2.4.4 死亡

本試験で死亡例は認められなかった。

2.7.6.35.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.35-15 に示す。

重篤な TEAE は 17／51 例（33.3%）に発現した。最もよくみられた重篤な TEAE は、腹膜炎 5 例（9.8%）及び慢性腎臓病 3 例（5.9%）であり、他の重篤な TEAE は各 1 例（2.0%）に発現した。これらのうち、慢性腎臓病及び肺炎が同一被験者に発現した（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.2/3）。また、治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は、6 例（11.8%）で、腹膜炎 2 例（3.9%）、胸水、ラクナ梗塞、全身性浮腫及び慢性腎臓病（各 1 例）であった。重篤な TEAE はいずれも治験薬割当て時に ESA 治療を受けていた被験者での発現であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.2/3）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は 2／51 例（3.9%）に発現した。該当する事象は、好中球減少症及びラクナ梗塞が各 1 例であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/32）。

表 2.7.6.35-15 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		17 (34.7%)	0	17 (33.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Neutropenia	好中球減少症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Peritoneal cloudy effluent	腹膜透析排液混濁	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (16.3%)	0	8 (15.7%)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Peritonitis	腹膜炎	5 (10.2%)	0	5 (9.8%)
Pneumonia	肺炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Wound infection	創傷感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Syncope	失神	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Pleural effusion	胸水	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

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: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/30

2.7.6.35.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.35.2.4.6.1 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 10／51 例（19.6%）に発現した。2 例以上でみられた投与中止に至った TEAE は腹膜炎 2 例（3.9%）であり、他の治験薬の投与中止に至った TEAE は各 1 例に発現した（5.3.5.2.2 PH-40451/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 2／51 例（3.9%）に発現した。該当する事象は、ラクナ梗塞及び発疹が各 1 例であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/22）。

2.7.6.35.2.4.6.2 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 3／51 例（5.9%）に発現した。投与中断に至った TEAE は胆嚢炎、腹膜炎及び紅斑が各 1 例であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/19）。

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

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、1/51 例（2.0%）に認められ、治験薬割当て時の ESA 治療の有無別で、ESA 治療を受けていた被験者での発現であった。特に注目すべき有害事象のカテゴリー別では「脳卒中（虚血性、出血性及び分類不能）及び一過性脳虚血発作」（基本語：ラクナ梗塞）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/9）。当該事象は治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/14）。

当該事象は、中央判定委員が治験実施計画書で規定した臨床イベントとして虚血性脳梗塞と判定された（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/35）。

2.7.6.35.2.4.6.4 MACE

特に注目すべき有害事象として試験責任（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である虚血性脳梗塞 1 例は、「MACE」の定義にも該当した（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/36）。

2.7.6.35.2.4.7 臨床検査

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（5.3.5.2.2 PH-40451/Section 10.5.2）。

2.7.6.35.2.4.8 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

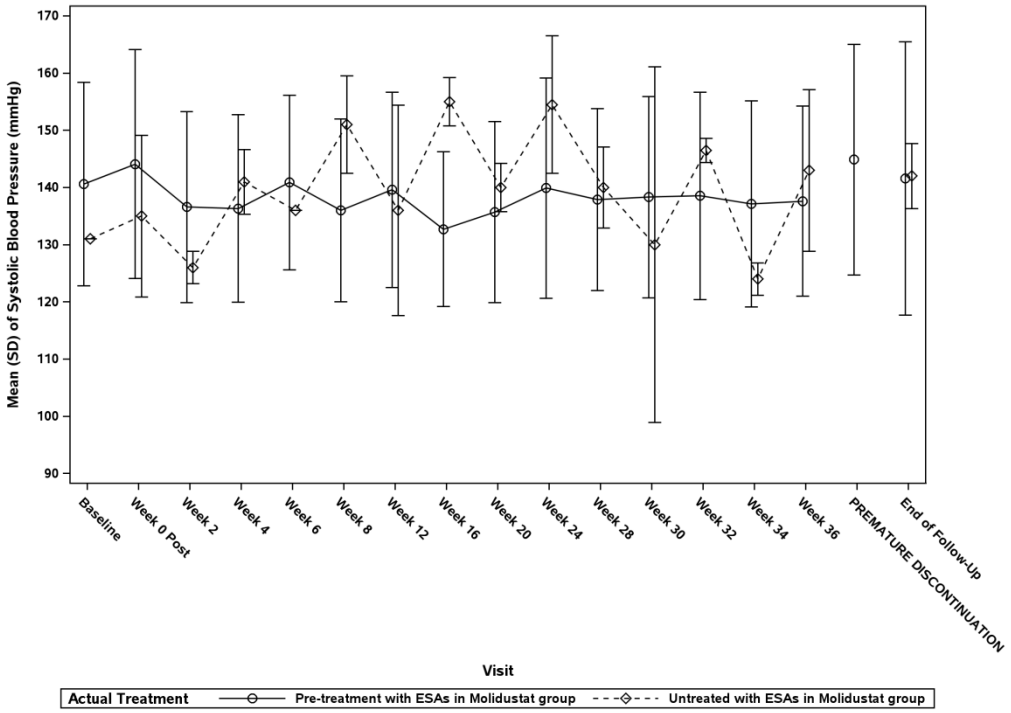
血圧

収縮期血圧の推移を図 2.7.6.35-9 に、拡張期血圧の推移を図 2.7.6.35-10 に示す。

収縮期血圧の平均値は、ベースライン時（51 例）に 140.2mmHg、第 24 週（38 例）に 140.7mmHg、第 36 週（36 例）に 137.9mmHg であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.5/1）。また、拡張期血圧の平均値は、ベースライン時（51 例）に 81.7mmHg、第 24 週（38 例）に 78.2mmHg、第 36 週（36 例）に 79.8mmHg であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.5/2）。

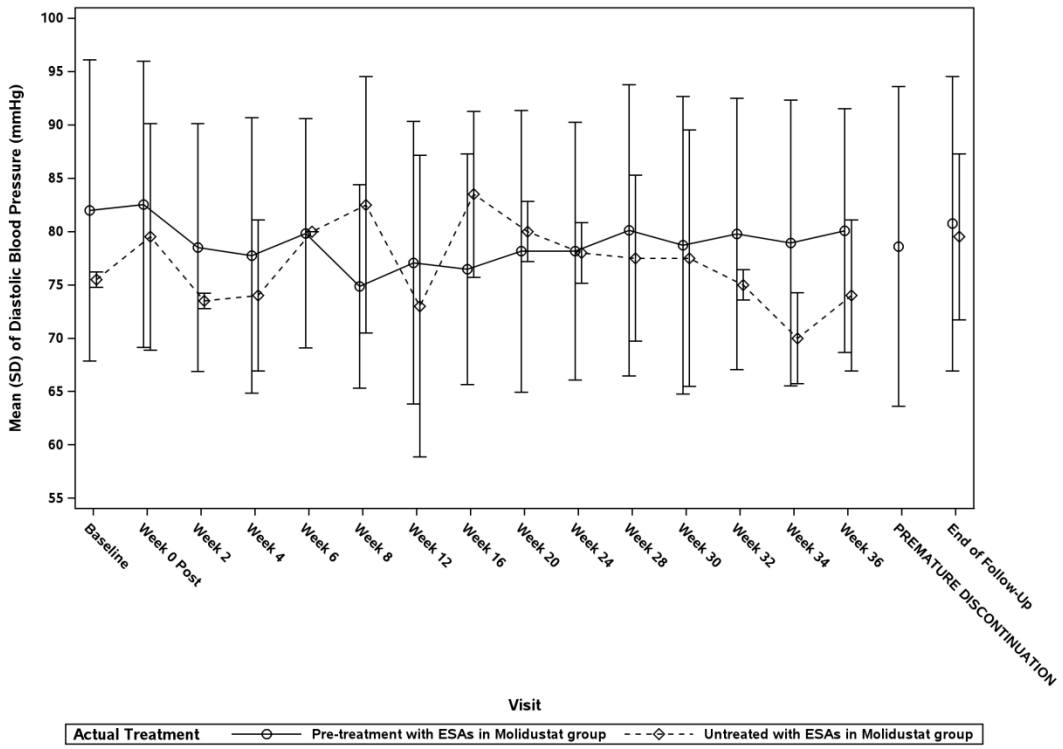
第 36 週までの各来院時におけるベースラインからの変化量の平均値の範囲は、収縮期血圧は－4.9mmHg（第 16 週）～3.5mmHg（第 0 週）、拡張期血圧は－6.6mmHg（第 8 週）～0.7mmHg（第 0 週）であった（5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.5/1、Table 14.3.5/2）。

以上、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: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.3.5/1

図 2.7.6.35-9 収縮期血圧（平均値±SD）の推移（SAF）



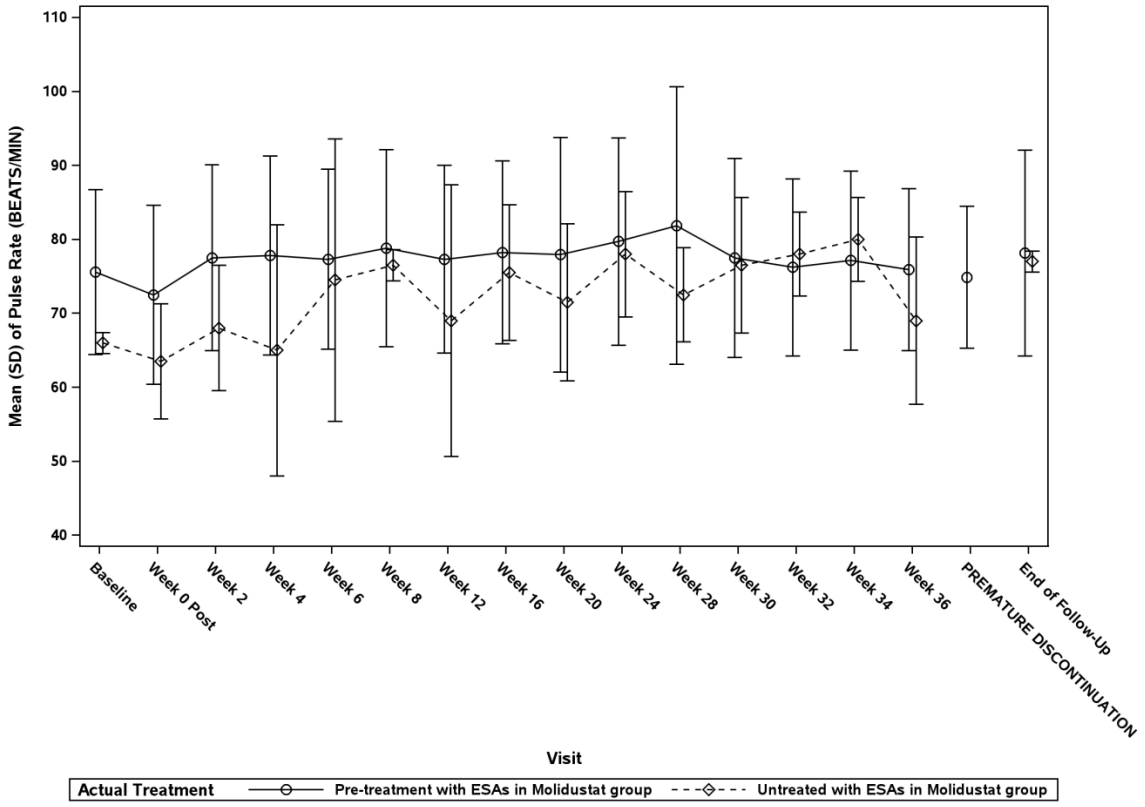
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/ Figure 14.3.5/2

図 2.7.6.35-10 拡張期血圧（平均値±SD）の推移（SAF）

心拍数

心拍数の推移を図 2.7.6.35-11 に示す。

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: 5.3.5.2.2 PH-40451/Figure 14.3.5/3

図 2.7.6.35-11 心拍数（平均値±SD）の推移（SAF）

心電図

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（5.3.5.2.2 PH-40451/Section 10.6.2）。

眼科検査

眼科検査の各項目（眼科医による眼底検査、前眼部検査及び眼圧測定）において、ベースラインと治験薬投与終了時又は投与中止時の検査結果に、明らかな違いは認められなかった（5.3.5.2.2 PH-40451/Section 10.6.3）。

2.7.6.35.3 結論

腹膜透析患者に対する Hb 値の改善及び維持効果について、モリデュスタットの有効性が確認された。ESA 治療を受けていない腹膜透析患者の有効性については、本試験では 2 例であり被験者数が十分でなかったことから、明確な結論は得られなかったが、当該 2 例は目標 Hb 値内であった。レスポンダー割合は 54.9%〔28／51 例（両側 95%CI：40.3～68.9）〕であり、緊急治療は治療の早い段階で発生した。

TEAE は 50／51 例（98.0%）に発現した。治験薬と関連のある TEAE は 12 例（23.5%）に認められた。死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）は 17 例（33.3%）に発現し、このうち 6 例は重篤な TEAE により治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与中止に至った TEAE は 10 例（19.6%）に認められた。

2.7.6.35.a 付録

2.7.6.35.a.1 付表..... 2

付表 2.7.6.35.a.1- 1 人口統計学的特性（FAS） 2

付表 2.7.6.35.a.1- 2 ベースラインの特性（FAS） 4

付表 2.7.6.35.a.1- 3 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 11

2.7.6.35.a.1 付表

付表 2.7.6.35.a.1- 1 人口統計学的特性 (FAS)

	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Sex			
Male	31 (63.3%)	1 (50.0%)	32 (62.7%)
Female	18 (36.7%)	1 (50.0%)	19 (37.3%)
Race			
ASIAN	49 (100.0%)	2 (100.0%)	51 (100.0%)
Ethnicity			
NOT HISPANIC OR LATINO	49 (100.0%)	2 (100.0%)	51 (100.0%)
Age(years)			
n	49	2	51
Mean	63.0	71.0	63.3
SD	11.4	7.1	11.3
Min	34	66	34
Median	67.0	71.0	67.0
Max	85	76	85
Age(years) group 01			
< 65	23 (46.9%)	0	23 (45.1%)
>= 65	26 (53.1%)	2 (100.0%)	28 (54.9%)
Age(years) group 02			
< 75	44 (89.8%)	1 (50.0%)	45 (88.2%)
>= 75	5 (10.2%)	1 (50.0%)	6 (11.8%)
Baseline Weight (kg)			
n	49	2	51
Mean	62.48	60.60	62.41
SD	11.44	19.09	11.53
Min	41.2	47.1	41.2
Median	61.00	60.60	61.00
Max	87.1	74.1	87.1
Baseline Weight (kg) group			
< 55	13 (26.5%)	1 (50.0%)	14 (27.5%)
>= 55	36 (73.5%)	1 (50.0%)	37 (72.5%)
Baseline Height (cm)			
n	49	2	51
Mean	160.84	160.90	160.85
SD	8.02	12.30	8.05
Min	146.8	152.2	146.8
Median	160.90	160.90	160.90
Max	177.2	169.6	177.2
Baseline Body Mass Index (kg/m2)			
n	49	2	51
Mean	24.09	23.05	24.05
SD	3.73	3.89	3.71
Min	16.8	20.3	16.8
Median	23.60	23.05	23.60
Max	34.0	25.8	34.0
Baseline Body Mass Index group (kg/m2)			
< 25	35 (71.4%)	1 (50.0%)	36 (70.6%)
>= 25	14 (28.6%)	1 (50.0%)	15 (29.4%)

	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Smoking History			
NEVER	20 (40.8%)	2 (100.0%)	22 (43.1%)
FORMER	25 (51.0%)	0	25 (49.0%)
CURRENT	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Alcohol consumption			
ABSTINENT	22 (44.9%)	1 (50.0%)	23 (45.1%)
LIGHT	25 (51.0%)	1 (50.0%)	26 (51.0%)
MODERATE	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.2/1

付表 2.7.6.35.a.1- 2 ベースラインの特性（FAS）

	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Baseline central Hb level (g/dL)			
n	49	2	51
Mean	11.21	10.55	11.19
SD	0.83	0.21	0.82
Min	9.8	10.4	9.8
Median	11.10	10.55	11.07
Max	12.7	10.7	12.7
Baseline central Hb level (g/dL) group			
< 11.0	23 (46.9%)	2 (100.0%)	25 (49.0%)
>= 11.0	26 (53.1%)	0	26 (51.0%)
Baseline local Hb level (g/dL)			
n	49	2	51
Mean	11.21	10.60	11.19
SD	0.82	0.38	0.82
Min	9.9	10.3	9.9
Median	11.27	10.60	11.13
Max	12.6	10.9	12.6
Baseline local Hb level (g/dL) group			
< 11.0	21 (42.9%)	2 (100.0%)	23 (45.1%)
>= 11.0	28 (57.1%)	0	28 (54.9%)
Central mean screening Hb level (g/dL)			
n	49	2	51
Mean	11.28	10.73	11.26
SD	0.88	0.25	0.87
Min	10.0	10.6	10.0
Median	11.35	10.73	11.20
Max	13.0	10.9	13.0
Prior Thromboembolic Event			
NO	44 (89.8%)	2 (100.0%)	46 (90.2%)
YES	5 (10.2%)	0	5 (9.8%)

	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Pre-treatment of ESAs for 19353			
PRE-TREATED AT ASSIGNMENT	49 (100.0%)	0	49 (96.1%)
UNTREATED AT ASSIGNMENT	0	2 (100.0%)	2 (3.9%)
Pre-treatment of ESAs recorded in IxRS			
Subjects pre treated with ESA (IxRS)	49 (100.0%)	0	49 (96.1%)
Subjects untreated with ESA (IxRS)	0	2 (100.0%)	2 (3.9%)
Use of ESAs within 8 weeks prior to the start of the study drug			
NO	0	2 (100.0%)	2 (3.9%)
YES	49 (100.0%)	0	49 (96.1%)
History of ESA treatment after initiation of dialysis			
YES	49 (100.0%)	2 (100.0%)	51 (100.0%)
Main cause of CKD			
IgA nephropathy	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
chronic glomerulonephritis	14 (28.6%)	0	14 (27.5%)
diabetic nephropathy	14 (28.6%)	0	14 (27.5%)
nephrosclerosis	11 (22.4%)	1 (50.0%)	12 (23.5%)
polycystic kidney disease	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
unknown	5 (10.2%)	1 (50.0%)	6 (11.8%)
Main cause of CKD group			
diabetic nephropathy	14 (28.6%)	0	14 (27.5%)
other	30 (61.2%)	1 (50.0%)	31 (60.8%)
unknown	5 (10.2%)	1 (50.0%)	6 (11.8%)
Duration of CKD (years)			
n	49	2	51
Mean	10.665	3.677	10.391
SD	8.169	0.941	8.122
Min	0.56	3.01	0.56
Median	8.802	3.677	8.564
Max	39.63	4.34	39.63

	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Duration of peritoneal dialysis (years)			
n	49	2	51
Mean	2.804	2.193	2.780
SD	2.228	0.782	2.189
Min	0.15	1.64	0.15
Median	2.226	2.193	2.226
Max	10.50	2.75	10.50
Duration of peritoneal dialysis (years) group			
< 5	42 (85.7%)	2 (100.0%)	44 (86.3%)
>= 5	7 (14.3%)	0	7 (13.7%)
Baseline Pulse Rate (BEATS/MIN)			
n	49	2	51
Mean	75.6	66.0	75.2
SD	11.1	1.4	11.1
Min	46	65	46
Median	74.0	66.0	73.0
Max	102	67	102
Baseline Systolic Blood Pressure (mmHg)			
n	49	2	51
Mean	140.6	131.0	140.2
SD	17.8	0.0	17.6
Min	102	131	102
Median	141.0	131.0	141.0
Max	179	131	179
Baseline Diastolic Blood Pressure (mmHg)			
n	49	2	51
Mean	82.0	75.5	81.7
SD	14.1	0.7	13.9
Min	50	75	50
Median	86.0	75.5	84.0
Max	124	76	124

	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Baseline total iron binding capacity (umol/L)			
n	49	2	51
Mean	44.5	47.4	44.7
SD	6.4	6.7	6.3
Min	26	43	26
Median	44.1	47.4	44.1
Max	55	52	55
Baseline unsaturated iron binding capacity (umol/L)			
n	49	2	51
Mean	28.4	28.8	28.4
SD	8.0	17.2	8.2
Min	3	17	3
Median	27.4	28.8	27.4
Max	48	41	48
Baseline Transferrin Saturation (%)			
n	49	2	51
Mean	36.7	41.1	36.9
SD	14.2	28.0	14.5
Min	14	21	14
Median	35.4	41.1	35.4
Max	92	61	92
Baseline Transferrin Saturation (%) group			
< 20	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
>= 20	45 (91.8%)	2 (100.0%)	47 (92.2%)
Baseline Hepcidin (ng/mL)			
n	49	2	51
Mean	110.8	151.4	112.4
SD	56.8	180.4	61.7
Min	16	24	16
Median	115.9	151.4	115.9
Max	226	279	279

	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Baseline total iron (ug/dL)			
n	49	2	51
Mean	90.2	103.5	90.7
SD	32.4	58.7	32.9
Min	21	62	21
Median	81.0	103.5	81.0
Max	187	145	187
Baseline ferritin (ng/mL)			
n	49	2	51
Mean	167.8	209.4	169.5
SD	122.5	225.7	124.4
Min	39	50	39
Median	125.0	209.4	125.0
Max	726	369	726
Baseline Ferritin (ng/mL) group			
< 100	15 (30.6%)	1 (50.0%)	16 (31.4%)
>= 100	34 (69.4%)	1 (50.0%)	35 (68.6%)
Baseline Vitamin B12 (pmol/L)			
n	48	2	50
Mean	372.0	320.6	370.0
SD	164.2	143.5	162.4
Min	145	219	145
Median	351.2	320.6	351.2
Max	856	422	856
Baseline folate (nmol/L)			
n	49	2	51
Mean	219.7	14.0	211.7
SD	642.5	0.3	630.9
Min	9	14	9
Median	14.7	14.0	14.5
Max	2765	14	2765

	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Baseline Potassium (mmol/L) in Serum			
n	49	2	51
Mean	4.26	5.10	4.29
SD	0.69	0.42	0.69
Min	3.1	4.8	3.1
Median	4.20	5.10	4.30
Max	6.0	5.4	6.0
Baseline Hemoglobin A1C (%) in Blood - Calculated			
n	49	2	51
Mean	5.77	5.15	5.75
SD	0.59	0.49	0.59
Min	4.5	4.8	4.5
Median	5.60	5.15	5.60
Max	7.4	5.5	7.4
Baseline LDL Cholesterol (mg/dL) in Serum			
n	49	2	51
Mean	103.9	102.0	103.9
SD	30.2	32.5	29.9
Min	49	79	49
Median	108.0	102.0	108.0
Max	159	125	159
Baseline HDL Cholesterol (mg/dL) in Serum			
n	49	2	51
Mean	49.9	66.5	50.5
SD	14.0	4.9	14.1
Min	28	63	28
Median	48.0	66.5	48.0
Max	87	70	87
Baseline Triglycerides (mg/dL) in Serum			
n	49	2	51
Mean	146.1	146.5	146.2
SD	74.7	4.9	73.2
Min	34	143	34
Median	130.0	146.5	133.0
Max	473	150	473

	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Baseline C Reactive Protein (mg/dL) in Serum			
n	49	2	51
Mean	0.190	0.030	0.184
SD	0.334	0.014	0.329
Min	0.02	0.02	0.02
Median	0.070	0.030	0.070
Max	1.98	0.04	1.98
Baseline Erythropoietin (IU/L) in Serum			
n	49	2	51
Mean	14.129	8.235	13.898
SD	12.410	2.892	12.221
Min	3.38	6.19	3.38
Median	8.840	8.235	8.840
Max	52.82	10.28	52.82

Median: based on safety analysis set.
ESA treatment : Epoetin alfa (including Epoetin kappa) , Epoetin beta, Darbepoetin alfa and Epoetin beta pegol.
Duration of washout (week): 12 (week) was imputed for the subjects who did not receive ESA.
Source: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.1.2/8

付表 2.7.6.35.a.1- 3 TEAE の発現例数及び発現割合 (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		48 (98.0%)	2 (100.0%)	50 (98.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (10.2%)	0	5 (9.8%)
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Neutropenia	好中球減少症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	11 (22.4%)	0	11 (21.6%)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Bradycardia	徐脈	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Cardiomegaly	心拡大	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hypertensive heart disease	高血圧性心疾患	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Tachycardia	頻脈	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Vertigo	回転性めまい	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Eye disorders	眼障害	10 (20.4%)	0	10 (19.6%)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Corneal erosion	角膜びらん	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Eye discharge	眼脂	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Eye haemorrhage	眼出血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Glaucoma	緑内障	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Macular pseudohole	黄斑偽円孔	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Vitreous detachment	硝子体剥離	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	19 (38.8%)	1 (50.0%)	20 (39.2%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Cheilitis	口唇炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Constipation	便秘	6 (12.2%)	0	6 (11.8%)
Diarrhoea	下痢	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastritis	胃炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Haemorrhoids	痔核	1 (2.0%)	1 (50.0%)	2 (3.9%)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Lip ulceration	口唇潰瘍	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Nausea	悪心	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Peritoneal cloudy effluent	腹膜透析排液混濁	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Stomatitis	口内炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Vomiting	嘔吐	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (8.2%)	1 (50.0%)	5 (9.8%)
Generalised oedema	全身性浮腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Malaise	倦怠感	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Oedema	浮腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (50.0%)	1 (2.0%)
Pyrexia	発熱	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	5 (10.2%)	0	5 (9.8%)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Perennial allergy	通年性アレルギー	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	34 (69.4%)	1 (50.0%)	35 (68.6%)
Bacterial infection	細菌感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Bronchitis	気管支炎	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Cellulitis	蜂巣炎	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Gingivitis	歯肉炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Influenza	インフルエンザ	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Liver abscess	肝膿瘍	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	6 (12.2%)	0	6 (11.8%)
Nasal abscess	鼻膿瘍	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (34.7%)	1 (50.0%)	18 (35.3%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Peritonitis	腹膜炎	5 (10.2%)	0	5 (9.8%)
Pneumonia	肺炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Wound infection	創傷感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Bone contusion	骨挫傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Incarcerated incisional hernia	瘢痕ヘルニア嵌頓	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Wound	創傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Investigations	臨床検査	8 (16.3%)	0	8 (15.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	10 (20.4%)	0	10 (19.6%)
Folate deficiency	葉酸欠乏	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Malnutrition	栄養障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	11 (22.4%)	1 (50.0%)	12 (23.5%)
Arthralgia	関節痛	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Back pain	背部痛	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Muscular weakness	筋力低下	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Neck pain	頚部痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (50.0%)	1 (2.0%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Periarthritis	関節周囲炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Renal neoplasm	腎新生物	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (16.3%)	0	8 (15.7%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Headache	頭痛	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Syncope	失神	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Insomnia	不眠症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Vulvar erosion	外陰部びらん	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 22.0	MedDRA-J	Pre-treatment with ESAs in Molidustat group N=49 (100%)	Untreated with ESAs in Molidustat group N=2 (100%)	Total N=51 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (20.4%)	0	10 (19.6%)
Cough	咳嗽	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Emphysema	肺気腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hypoxia	低酸素症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Pharyngeal mass	咽頭腫瘤	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Pleural effusion	胸水	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (18.4%)	2 (100.0%)	11 (21.6%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Eczema	湿疹	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	1 (2.0%)	2 (100.0%)	3 (5.9%)
Erythema	紅斑	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Rash	発疹	2 (4.1%)	0	2 (3.9%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Vascular disorders	血管障害	4 (8.2%)	0	4 (7.8%)
Hypertension	高血圧	3 (6.1%)	0	3 (5.9%)
Hypotension	低血圧	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

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: 5.3.5.2.2 PH-40451/Table 14.3.1.1/7