

日本標準商品分類番号

873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

HIF-PH阻害薬/腎性貧血治療薬

モリデュスタットナトリウム錠

劇薬、処方箋医薬品^注)マスーレッド[®]錠 5mgマスーレッド[®]錠 12.5mgマスーレッド[®]錠 25mgマスーレッド[®]錠 75mgMUSREDO[®] tablets

5mg/12.5mg/25mg/75mg

剤	形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	マスーレッド錠5mg：1錠中モリデュスタット5mg含有 マスーレッド錠12.5mg：1錠中モリデュスタット12.5mg含有 マスーレッド錠25mg：1錠中モリデュスタット25mg含有 マスーレッド錠75mg：1錠中モリデュスタット75mg含有	
一般名	和名：モリデュスタットナトリウム（JAN） 洋名：Molidustat Sodium（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年1月22日 薬価基準収載年月日：2021年4月21日 販売開始年月日：2021年4月22日	
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター ☎ TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/	

本IFは2022年8月改訂（第4版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	10
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
2. 製品の治療学的特性	2	9. 溶出性	10
3. 製品の製剤学的特性	2	10. 容器・包装	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(2) 包装	10
(1) 承認条件	3	(3) 予備容量	10
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(4) 容器の材質	10
6. RMPの概要	3	11. 別途提供される資材類	11
II. 名称に関する項目	4	12. その他	11
1. 販売名	4	V. 治療に関する項目	12
(1) 和名	4	1. 効能又は効果	12
(2) 洋名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(3) 名称の由来	4	3. 用法及び用量	12
2. 一般名	4	(1) 用法及び用量の解説	12
(1) 和名（命名法）	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(2) 洋名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	18
(3) ステム	4	5. 臨床成績	20
3. 構造式又は示性式	4	(1) 臨床データパッケージ	20
4. 分子式及び分子量	4	(2) 臨床薬理試験	24
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(3) 用量反応探索試験	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(4) 検証的試験	33
III. 有効成分に関する項目	6	1) 有効性検証試験	33
1. 物理化学的性質	6	2) 安全性試験	48
(1) 外観・性状	6	(5) 患者・病態別試験	48
(2) 溶解性	6	(6) 治療的使用	48
(3) 吸湿性	6	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	48
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	2) 承認条件として実施予定の内容又は実 施した調査・試験の概要	48
(5) 酸塩基解離定数	6	(7) その他	48
(6) 分配係数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	49
(7) その他の主な示性値	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	49
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	2. 薬理作用	49
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	(1) 作用部位・作用機序	49
IV. 製剤に関する項目	8	(2) 薬効を裏付ける試験成績	50
1. 剤形	8	(3) 作用発現時間・持続時間	56
(1) 剤形の区別	8	VII. 薬物動態に関する項目	57
(2) 製剤の外観及び性状	8	1. 血中濃度の推移	57
(3) 識別コード	8	(1) 治療上有効な血中濃度	57
(4) 製剤の物性	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	57
(5) その他	8	(3) 中毒域	60
2. 製剤の組成	9	(4) 食事・併用薬の影響	60
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	9	2. 薬物速度論的パラメータ	63
(2) 電解質等の濃度	9	(1) 解析方法	63
(3) 熱量	9		
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9		
5. 混入する可能性のある夾雑物	9		
6. 製剤の各種条件下における安定性	10		

(2) 吸収速度定数.....	63	(2) その他の副作用.....	80
(3) 消失速度定数.....	63	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	80
(4) クリアランス.....	63	10. 過量投与.....	81
(5) 分布容積.....	63	11. 適用上の注意.....	81
(6) その他.....	63	12. その他の注意.....	81
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	63	(1) 臨床使用に基づく情報.....	81
(1) 解析方法.....	63	(2) 非臨床試験に基づく情報.....	81
(2) パラメータ変動要因.....	64	IX. 非臨床試験に関する項目	82
4. 吸収.....	64	1. 薬理試験.....	82
5. 分布.....	65	(1) 薬効薬理試験.....	82
(1) 血液－脳関門通過性.....	65	(2) 安全性薬理試験.....	82
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	65	(3) その他の薬理試験.....	82
(3) 乳汁への移行性.....	65	2. 毒性試験.....	83
(4) 髄液への移行性.....	65	(1) 単回投与毒性試験.....	83
(5) その他の組織への移行性.....	65	(2) 反復投与毒性試験.....	83
(6) 血漿蛋白結合率.....	65	(3) 遺伝毒性試験.....	84
6. 代謝.....	66	(4) がん原性試験.....	85
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	66	(5) 生殖発生毒性試験.....	85
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、		(6) 局所刺激性試験.....	86
寄与率.....	66	(7) その他の特殊毒性.....	86
(3) 初回通過効果の有無及びその割合... 67		X. 管理的事項に関する項目	87
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率. 67		1. 規制区分.....	87
7. 排泄.....	67	2. 有効期間.....	87
8. トランスポーターに関する情報.....	68	3. 包装状態での貯法.....	87
9. 透析等による除去率.....	68	4. 取扱い上の注意.....	87
10. 特定の背景を有する患者.....	68	5. 患者向け資材.....	87
(1) 腎機能障害患者.....	68	6. 同一成分・同効薬.....	87
(2) 透析の影響.....	69	7. 国際誕生年月日.....	87
(3) 肝機能障害患者.....	70	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、	
(4) 年齢及び性別.....	70	薬価基準収載年月日、販売開始年月日. 88	
11. その他.....	71	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加	
VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目 72		等の年月日及びその内容.....	88
1. 警告内容とその理由.....	72	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
2. 禁忌内容とその理由.....	73	その内容.....	88
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 74		11. 再審査期間.....	88
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 74		12. 投薬期間制限に関する情報.....	88
5. 重要な基本的注意とその理由.....	74	13. 各種コード.....	88
6. 特定の背景を有する患者に関する注意. 75		14. 保険給付上の注意.....	88
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	75	XI. 文献	89
(2) 腎機能障害患者.....	76	1. 引用文献.....	89
(3) 肝機能障害患者.....	76	2. その他の参考文献.....	91
(4) 生殖能を有する者.....	76	XII. 参考資料	92
(5) 妊婦.....	77	1. 主な外国での発売状況.....	92
(6) 授乳婦.....	77	2. 海外における臨床支援情報.....	92
(7) 小児等.....	77	XIII. 備考	93
(8) 高齢者.....	78	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
7. 相互作用.....	78	あたっての参考情報.....	93
(1) 併用禁忌とその理由.....	78	2. その他の関連資料.....	93
(2) 併用注意とその理由.....	78		
8. 副作用.....	79		
(1) 重大な副作用と初期症状.....	80		

略語表

略語	略語内容
AUC	濃度－時間曲線下面積
AUC _u	非結合型曝露量
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
¹⁴ C	¹⁴ C標識体
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
C _{max}	最高濃度
CV	変動係数
CYP	チトクロームP450
eGFR	推算糸球体ろ過量
EPO	エリスロポエチン
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
FAS	最大の解析対象集団
Hb	ヘモグロビン
HD	血液透析
HIF	低酸素誘導因子
HIF-PH	低酸素誘導因子－プロリン水酸化酵素
IC ₅₀	50%阻害濃度
IU	国際単位
M-1	モリデュスタット代謝物（グルクロン酸抱合体）
mRNA	メッセンジャーRNA
ND	保存期慢性腎臓病
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
PD	腹膜透析
QT	QT間隔
QT _c	補正QT間隔
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
t _{1/2}	終末相における消失半減期
t _{max}	最高濃度到達時間
UGT1A1	UDPグルクロン酸転移酵素1A1
VEGF	血管内皮増殖因子

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビン（Hb）の低下に見合った十分量のエリスロポエチン（EPO：Erythropoietin）が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が慢性腎臓病（CKD：Chronic Kidney Disease）以外に求められないものをいう¹⁾。通常、腎臓の尿細管間質のREP（Renal EPO Producing）細胞で産生されたEPOが、骨髄の赤芽球前駆細胞に作用して造血を亢進させる。しかし、CKD患者ではREP細胞が筋線維芽細胞に形質転換し、Hb値の低下が発生しても、EPO産生増加による貧血からの回復フィードバックが十分にかからず、EPO産生増加の反応が相対的に低下し貧血状態が持続することになる。これは、血液中の酸素濃度の低下を感知する細胞内酸素センサーである低酸素誘導因子（HIF：Hypoxia Inducible Factor）が関連するEPO産生誘導の一連のシステムがうまく作動しないために起こる。

マサーレッド[®]（一般名：モリデュスタットナトリウム、以下「本剤」）は、Bayer社で合成された低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH：Hypoxia Inducible Factor Prolyl Hydroxylase）阻害薬である。HIF-PHは、通常の酸素濃度下ではEPO遺伝子の主要な転写活性化因子であるHIFを分解する。一方、低酸素状態ではHIF-PHが不活化し、HIFが分解されないためにEPO遺伝子の転写スイッチが入り、赤血球産生の増加によって低酸素状態に対する代償反応を惹起する²⁾。本剤はHIF-PHを阻害することにより、内因性EPO遺伝子発現を誘導するため、腎性貧血の治療に有用であると考えられた。

保存期及び透析期CKD患者の腎性貧血に対する治療薬として、腎臓で産生されるEPOと類似の構造を持つペプチド製剤であるESA（Erythropoiesis Stimulating Agent）が国内外において用いられてきたが、外因性EPOに対する抗体が引き起こす赤芽球癆やESA抵抗性貧血患者の存在も報告されている³⁾。

本剤はESAと異なる作用機序を有し、1日1回食後経口投与可能な利便性の高い腎性貧血の新たな治療選択肢となることが期待されることから、保存期及び透析期CKD患者を対象に国際共同第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験を実施した。その結果、保存期及び透析期CKD患者に対する本剤の有効性・安全性が確認されたことから、2021年1月、「腎性貧血」の効能・効果で承認された。なお本剤は、日本のみで承認・販売されている。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は可逆的なHIF-PH阻害薬であり、内因性EPO遺伝子を選択的に誘導するという特性を有する（49ページ参照）。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 本剤は、プロリン水酸化酵素ドメイン（HIF-PHD）1、2及び3の酵素活性を阻害し、HIFの安定化作用を示した（50～51ページ参照）。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 1) ①②」の項参照）

(3) 国内第Ⅲ相臨床試験*において、本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証された。また、いずれの試験においても平均Hb値は、評価期間**以降も第52週まで目標Hb値の範囲内であった（33～48ページ参照）。

*腎性貧血を有する保存期CKD患者（ESA未治療及び治療中）、血液透析患者（ESA治療中）を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験

**保存期CKD患者（ESA未治療及び治療中）を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の評価期間は第30～36週、血液透析患者（ESA治療中）を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の評価期間は第33～36週とした。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(4) ESA未治療の保存期CKD患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、第4、8週時のベースラインからの平均Hb値上昇速度は、本剤群0.094g/dL/週、0.086g/dL/週であった。また、ESA未治療の血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相試験では、第8週時の平均Hb値上昇速度は、本剤群-0.030g/dL/週***であった。

***本剤群の第8週までのベースラインからの平均Hb値上昇速度は-0.030g/dL/週であり、第8週までの第0週からの平均Hb値上昇速度は0.080g/dL/週であった。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(5) 重大な副作用として、血栓塞栓症〔脳梗塞（0.3%）、心筋梗塞（頻度不明）、シャント閉塞（頻度不明）等〕及び間質性肺疾患（0.5%）があらわれることがある。また、主な副作用（1%以上）として鉄欠乏が報告されている（79～80ページ参照）。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」及び「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1日1回の食後経口投与により、Hb値を管理することが可能な薬剤である（12～17ページ参照）。

（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」及び「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照）

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材：適正使用ガイド（「XIII. 備考」の項参照） 患者向け資材：マスーレッド錠を服用される患者さんへ（「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること（「I. 6. RMPの概要」の項参照）。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 血栓塞栓症 高血圧 	<ul style="list-style-type: none"> 心血管系事象（血栓塞栓症を除く） 悪性腫瘍 網膜出血 間質性肺疾患 常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者における病態の進行 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> 長期特定使用成績調査：腎性貧血患者
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材（マスーレッド錠を服用される患者さんへ）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

マスーレッド錠5mg
マスーレッド錠12.5mg
マスーレッド錠25mg
マスーレッド錠75mg

(2) 洋名

MUSREDO tablets 5mg/12.5mg/25mg/75mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

モリデュスタットナトリウム（JAN）

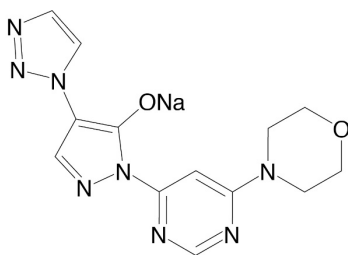
(2) 洋名（命名法）

Molidustat Sodium（JAN）
molidustat（INN）

(3) ステム

低酸素誘導因子ープロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬：-dustat

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₃H₁₃N₈NaO₂

分子量：336.28

II. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate
(JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：BAY85-3934（遊離塩基）、BAY1053048（ナトリウム塩）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解度 (mg/L)
エタノール (99.5%)	101.3
アセトニトリル	1.5
メタノール	1379.3
2-プロパノール	8.2
アセトン	3.7
ジメチルスルホキシド	11482.1
水	26208.5
pH 1.2 : 0.1mol/L塩酸	124.6
pH 4.0 : クエン酸リン酸緩衝液	69.7
pH 4.5 : 0.05mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液	105.7
pH 6.8 : リン酸緩衝液	17648.2

(測定温度 : 25℃)

(3) 吸湿性

吸湿性はない (25℃/60%RH)。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

300℃を超えると分解する。

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.6

(6) 分配係数

log D_{0/w}=0.27 (1-オクタノール/水、pH 7.5)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋	36ヵ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験/光 (固体)	キセノンランプ	石英セル	48 ^a 時間	規格内
苛酷試験/光 (溶液)			96 ^b 時間	分解物増加 (構造未知不純物)

a 総照度720万lx・hr、総近紫外放射エネルギー2880W・h/m²照射

b 総照度1440万lx・hr、総近紫外放射エネルギー5760W・h/m²照射

測定項目（長期保存、加速）：性状（外観）、類縁物質、水分、粒子径、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		マスーレッド錠 5mg	マスーレッド錠 12.5mg	マスーレッド錠 25mg	マスーレッド錠 75mg
剤形		フィルムコーティング錠			
色調		淡赤黄色	白色	灰黄赤色	白色
外形	表面				
	裏面				
	側面				
大きさ		直径5mm	直径5.5mm	直径7mm	長径11mm 短径5mm
厚さ		2.9mm	2.4mm	3.1mm	4.5mm
質量		61.75mg	64.70mg	128.6mg	206.0mg

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	マサーレッド錠 5mg	マサーレッド錠 12.5mg	マサーレッド錠 25mg	マサーレッド錠 75mg
有効成分	1錠中モリデュスタット5mg含有（モリデュスタットナトリウムとして5.35mg）	1錠中モリデュスタット12.5mg含有（モリデュスタットナトリウムとして13.375mg）	1錠中モリデュスタット25mg含有（モリデュスタットナトリウムとして26.75mg）	1錠中モリデュスタット75mg含有（モリデュスタットナトリウムとして80.25mg）
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク			
	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000EP/NF、黄色三酸化鉄	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、三酸化鉄	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の不純物は、製剤中では増加しない。

製剤由来の不純物は検出されていない。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP包装 ^a 及びアルミニウム袋	36ヵ月	規格内 ^b
加速試験	40°C/75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験	光	ペトリ皿 (開放)	12時間	規格内
	温度	60°C	1ヵ月	規格内
	湿度	40°C/75%RH		
		ガラス容器 (5mg及び75mg錠) ポリエチレンボトル (12.5mg、25mg及び50mg錠) (開放)		

測定項目：性状、溶出性、類縁物質、含量等

a ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔からなるPTPシート

b マスーレッド錠5mgのみ、類縁物質の増加傾向が認められた。

c 総照度128万lx・hr、総近紫外放射エネルギー638W・h/m²照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

マスーレッド錠5mg : 100錠 [10錠 (PTP)×10]

マスーレッド錠12.5mg : 100錠 [10錠 (PTP)×10]

マスーレッド錠25mg : 100錠 [10錠 (PTP)×10]

マスーレッド錠75mg : 100錠 [10錠 (PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔

アルミニウム袋：アルミニウム

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

腎性貧血

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合の本剤投与開始の目安は、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満とする。

【解説】

投与開始の目安については、臨床試験及びガイドライン¹⁾を参考に設定した。

<参考>

「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン（2015年版）」¹⁾では、腎性貧血治療において維持すべき目標ヘモグロビン（Hb）値と開始基準は、下記となっている。

- ・成人の保存期慢性腎臓病患者の場合、維持すべき目標Hb値は11g/dL以上13g/dL未満とし、複数回の検査でHb値11g/dL未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。
- ・成人の血液透析患者の場合、維持すべき目標Hb値は週初めの採血で10g/dL以上12g/dL未満とし、複数回の検査でHb値10g/dL未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する。
- ・成人の腹膜透析患者の場合、維持すべき目標Hb値は11g/dL以上13g/dL未満とし、複数回の検査でHb値11g/dL未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<保存期慢性腎臓病患者>

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回200mgとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはモリデュスタットとして1回25mg又は50mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回200mgとする。

<透析患者>

通常、成人にはモリデュスタットとして1回75mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回200mgとする。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈保存期慢性腎臓病患者〉

保存期慢性腎臓病（ND）患者におけるモリデュスタットの用法及び用量は、国内第Ⅲ相臨床試験2試験（試験19349及び19350）の試験成績に基づき設定した。

なお、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）から切り替える場合の保存期慢性腎臓病（ND）患者の開始用量は、切り替え前のESA投与量によって異なる（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。

1) 赤血球造血刺激因子製剤（ESA）で未治療の場合の開始用量

ESA未治療の腎性貧血を有するND患者を対象に、モリデュスタットの開始用量を1日1回25mgとし、実薬対照としてダルベポエチン アルファを設定した非盲検比較試験（試験19349）を実施した^{3,4)}。その結果、第8週までの最初の用量変更時におけるHb値のベースラインからの上昇速度の平均値は、モリデュスタット群で0.086g/dL/週、ダルベポエチン アルファ群で0.235g/dL/週であり、モリデュスタット群のHb値は、ダルベポエチン アルファ群より緩やかに上昇した。ベースラインから第4週までのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群で0%、ダルベポエチン アルファ群で2.6%（2/78例）、第8週までではいずれの群でも0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はモリデュスタット群ではみられなかった。Hb値の平均値は、モリデュスタット群ではベースラインで9.84g/dLであり、目標Hb値内（11.0g/dL以上13.0g/dL未満）*となったのは第12週であった。ダルベポエチン アルファ群ではベースラインで10.00g/dLであり、目標Hb値内となったのは第8週であった。安全性について、投与開始初期（90日後まで）の安全性に問題は認められなかった。

以上より、ESA未治療の場合のND患者において、投与初期に急激なHb値上昇を示すことなく適切な速度でHb値を上昇させ、個々のHb値を観察しながらHb値を徐々に上昇させることができる適切な開始用量を、1日1回25mgと設定した。

2) 赤血球造血刺激因子製剤（ESA）から切り替える場合の開始用量

ESA治療中の腎性貧血を有するND患者を対象に、切り替え前のESA投与量に従いモリデュスタットの開始用量を1日1回25mg又は50mg（下表参照）とし、実薬対照としてダルベポエチン アルファを設定した非盲検比較試験（試験19350）を実施した^{5,6)}。

切り替え前のESA投与量分類に従ったモリデュスタットの開始用量（試験19350）

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

その結果、ベースラインから第8週までの平均Hb値は、モリデュスタット群で11.12g/dL～11.31g/dL、ダルベポエチン アルファ群で11.16g/dL～11.44g/dLで推移し、いずれの群でもHb値の目標範囲内（11.0g/dL以上13.0g/dL未満）*であり、概ね安定して推移した。ベースラインから第4週までのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群で0%、ダルベポエチン アルファ群で2.4%（2/82例）、第8週までではいずれの群でも0%であり、モリデュスタット群で投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられなかった。ESA投与量分類が低用量の集団及び高用量の集団のい

V. 治療に関する項目

ずれの集団でも、平均Hb値の推移に大きな違いはみられず、目標Hb値内であった。安全性について、投与開始初期（90日後まで）に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

以上より、ESAから切り替える場合のND患者において、切り替え初期に急激なHb値上昇を示すことなく、患者の状態に応じて用量調節することで切り替え維持効果がみられる適切な開始用量を、1日1回25mg又は50mgと設定した。

3) 維持用量及び用量調節基準

試験19349及び19350では、Hb値が11.0g/dL以上13.0g/dL未満の目標範囲内*に維持されるよう、Hb値に応じてモリデュスタットを5～200mg/日の範囲で適宜増減することにより用量調節した（下表）。モリデュスタットの用量調節は、下表に従い原則として4週ごとに行った。

試験19349における第4週の用量調節基準

投与開始から4週間あたりのHb値の上昇	Hb値	用量調節
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	1段階減量する
	11.0g/dL超	
2.0g/dL超	すべての値	

試験19349における第8週以降、及び試験19350における用量調節基準

Hb値	用量調節
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

#治験担当医師は、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、1段階減量することができる。

試験19349及び19350のいずれの試験においても、モリデュスタット群の評価期間中における平均Hb値は目標Hb値内に含まれ、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証され、維持効果が確認された。

モリデュスタットの平均投与量は、試験19349では24.69～59.90mg/日、試験19350では37.29～61.92mg/日で推移した。なお、いずれの試験においても、各来院時の投与量は、5～200mgの用量に分布していた。

以上より、ND患者に対する維持用量は「以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回200mgとする。」と設定した。

*国内第Ⅲ相臨床試験におけるHb値の管理目標値は、一般社団法人日本透析医学会が策定した「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」の2015年版を参考に設定した。

V. 治療に関する項目

〈血液透析患者〉

血液透析（HD）患者におけるモリデュスタットの用法及び用量は、国内第Ⅲ相臨床試験2試験（試験19351及び19352）の試験成績に基づき設定した。

1) 赤血球造血刺激因子製剤（ESA）未治療の場合の開始用量

ESA未治療の腎性貧血を有するHD患者を対象に、モリデュスタットの開始用量を1日1回75mgとした非盲検単群試験（試験19351）を実施した^{7,8)}。その結果、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（スクリーニング期間の最後の2回及び第0週の平均値）からの上昇速度の平均値は、 -0.030g/dL/週 であったが、第0週からの上昇速度の平均値は、 0.080g/dL/週 と緩やかな上昇を示した。ベースラインから第4週までのHb値の上昇速度が 0.5g/dL/週 を超えた被験者の割合は、4.5%（1/22例）、第8週まででは0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はほとんどみられなかった。Hb値の平均値は、ベースラインで 9.21g/dL であり、目標Hb値内（ 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）*となったのは第12週であった。安全性について、投与開始初期（90日後まで）に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

以上より、ESA未治療の場合のHD患者において、投与初期に急激なHb値上昇を示すことなく緩やかにHb値を上昇させ、個々のHb値を観察しながらHb値を徐々に上昇させることができる適切な開始用量を、1日1回75mgと設定した。

2) 赤血球造血刺激因子製剤（ESA）から切り替える場合の開始用量

ESA治療中の腎性貧血を有するHD患者を対象に、モリデュスタットのESAからの切り替え開始用量を1日1回75mgとし、実薬対照としてダルベポエチン アルファを設定した二重盲検比較試験（試験19352）を実施した^{9,10)}。その結果、ベースラインから第8週までの平均Hb値は、モリデュスタット群で 10.43g/dL ～ 10.77g/dL 、ダルベポエチン アルファ群で 10.78g/dL ～ 10.98g/dL で推移した。モリデュスタット群の平均Hb値の推移は切り替え後に低下したが、その後上昇した。いずれの群でもHb値の目標範囲内（ 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）*であり、概ね安定して推移した。ベースラインから第4週までのHb値の上昇速度が 0.5g/dL/週 を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群で2.0%（3/149例）、ダルベポエチン アルファ群で0%（0/72例）、第8週までではいずれの群でも0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はほとんどみられなかった。安全性について、投与開始初期（90日後まで）に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

投与開始後にHb値が低下し緊急治療を受けた被験者がモリデュスタット群で10.5%（16/153例）、ダルベポエチン アルファ群で1.3%（1/76例）でみられた。これら緊急治療を受けた被験者のうち、赤血球輸血による緊急治療を受けた2例のシャント閉塞及び不安定狭心症を除き、重篤な有害事象又は高度の有害事象の報告はなかった。HD患者は、血液透析実施のため定期的に血液検査を受け、Hb値の定期的なモニタリングが可能であることから、過度のHb値低下に伴う安全性上の大きな問題が生じる可能性は低く、1回75mgで開始することは妥当と考え、ESAから切り替える場合のHD患者における開始用量を1日1回75mgと設定した。

3) 維持用量及び用量調節基準

試験19351及び19352では、Hb値が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満の目標範囲内*に維持されるよう、Hb値に応じてモリデュスタットを5～200mg/日の範囲で適宜増減することにより用量調節した(下表)。モリデュスタットの用量調節は、下表に従い原則として4週ごとに行った。

V. 治療に関する項目

試験19351における第4週の用量調節基準

投与開始から4週間あたりのHb値の上昇	Hb値	用量調節
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	1段階減量する
	10.0g/dL超	
2.0g/dL超	すべての値	

試験19351における第8週以降、及び試験19352における用量調節基準

Hb値	用量調節
10.0g/dL未満	1段階増量する
10.0g/dL以上12.0g/dL未満	同じ用量を維持する
12.0g/dL以上13.0g/dL未満	1段階減量する
13.0g/dL以上	次回規定来院日まで投与を中断する

試験19352では、モリデュスタット群の評価期間における平均Hb値は目標Hb値内に含まれ、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証され、維持効果が確認された。平均投与量は68.83～89.00mg/日で推移した。また、各来院時の投与量は5～200mg/日の範囲に分布していた。試験19351でも、評価期間における平均Hb値は目標Hb値内に含まれた。平均投与量は70.83～100.00mg/日で推移した。また、第20週以降、各来院時の投与量は、5mg/日を除く、12.5～200mg/日の範囲に分布し、試験19352と概ね同様であった。

以上より、HD患者に対する維持用量は「以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1回5～200mgの範囲とする。」とし、最高投与量は1回200mgと設定した。

*国内第Ⅲ相臨床試験におけるHb値の管理目標値は、一般社団法人日本透析医学会が策定した「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」の2015年版を参考に設定した。

〈腹膜透析患者〉

腹膜透析 (PD) 患者におけるモリデュスタットの用法及び用量は、国内第Ⅲ相臨床試験 (試験19353) の試験成績に基づき設定した。

1) 開始用量

腎性貧血を有するPD患者を対象に、モリデュスタットの開始用量を1日1回75mgとした非盲検単群試験 (試験19353) を実施した^{11, 12)}。

PD患者51例のうち、ESA未治療の2例の第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、-0.43g/dL/週及び0.50g/dL/週であった。第8週では1例がまだ目標Hb値に達していなかったが、第12週で2例ともに目標Hb値内 (11.0g/dL以上13.0g/dL未満)*であった。ベースラインから第4週まで及び第8週までのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者はなく、投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられなかった。

ESAからの切り替えの49例では、ベースラインから第8週までの平均Hb値は、10.43g/dL～11.21g/dLであった。切り替え早期のHb値の推移はベースラインから第6週まで下降したが、以降は上昇し、第12週以降、目標Hb値内 (11.0g/dL以上13.0g/dL未満)*であり、概ね

V. 治療に関する項目

安定して推移した。ベースラインから第4週まで及び第8週までのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、いずれも0%であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はみられなかった。安全性について、投与開始初期（90日後まで）に臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

以上より、ESA治療歴の有無にかかわらず、PD患者における開始用量は、HD患者と同様に、1日1回75mgと設定した。

2) 維持用量及び用量調節基準

試験19353では、Hb値が11.0g/dL以上13.0g/dL未満の目標範囲内*に維持されるよう、Hb値に応じてモリデュスタットを5～200mg/日の範囲で適宜増減することにより用量調節した（下表）。

試験19353における、ESA治療を受けていない被験者の第4週の用量調節基準

投与開始から4週間あたりのHb値の上昇	Hb値	用量調節
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	1段階減量する
	11.0g/dL超	
2.0g/dL超	すべての値	

試験19353における、ESA治療を受けていない被験者の第8週以降、及びESA治療を受けている被験者の用量調節基準

Hb値	用量調節
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

#治験担当医師は、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、1段階減量することができる。

評価期間における平均Hb値は目標Hb値内に含まれた。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、66.7%（34/51例）であり、評価期間で約6割の被験者での維持効果がみられ、HD患者での結果と類似していた。モリデュスタットの平均投与量は74.51～119.77mg/日で推移し、各来院時の用量は5～200mg/日の用量に分布していた。

以上より、PD患者に対する維持用量は「以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回200mgとする。」と設定した。

*国内第Ⅲ相臨床試験におけるHb値の管理目標値は、一般社団法人日本透析医学会が策定した「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」の2015年版を参考に設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 保存期慢性腎臓病患者で、赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

下表を参考に、切替え前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。

本剤 投与量 (mg)	ダルベポエチン アルファ (μg)		エポエチン ベータ ペゴル (μg)	エポエチン アルファ又は ベータ (IU)	
	2週に1回	4週に1回	4週に1回	週に1回	2週に1回
25	15以下	30以下	25以下	1500以下	3000以下
50	15超	30超	25超	1500超	3000超

7.2 投与量調節

投与量調節が必要な場合には、下表を参考に1段階ずつ投与量を増減すること。

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤 投与量	5mg	12.5mg	25mg	50mg	75mg	100mg	150mg	200mg

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合、本剤投与開始4週後は〔4週時投与量増減表〕を、それ以降は〔投与量増減表〕を参考に投与量を増減すること。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合、〔投与量増減表〕を参考に投与量を増減すること。なお、増量は原則として4週間以上の間隔をあけて行うこと。休薬した場合は、1段階低い用量で投与を再開すること。

〔4週時投与量増減表(赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合)〕

4週間のHb値上昇	Hb値		用量調節
	保存期慢性腎臓病患者 及び腹膜透析患者	血液透析患者	
0.5g/dL未満	10.5g/dL未満	9.5g/dL未満	1段階増量
	10.5g/dL以上	9.5g/dL以上	
0.5g/dL以上1.0g/dL未満	すべての値		同じ用量を維持
1.0g/dL以上2.0g/dL以下	11.0g/dL以下	10.0g/dL以下	
	2.0g/dL超	11.0g/dL超	10.0g/dL超
すべての値			

〔投与量増減表〕

用量調節		1段階増量	同じ用量を 維持 ^{注1)}	1段階減量	休薬 ^{注2)}
Hb値	保存期慢性腎臓病患者 及び腹膜透析患者	11.0g/dL未満	11.0g/dL以上 12.5g/dL未満	12.5g/dL以上 13.0g/dL未満	13.0g/dL以上
	血液透析患者	10.0g/dL未満	10.0g/dL以上 12.0g/dL未満	12.0g/dL以上 13.0g/dL未満	

注1) 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)の既往のある患者では、Hb値が12g/dLを超えた場合、投与量を1段階減量してもよい。

注2) 休薬後の再開の目安は、Hb値が保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者で12.5g/dL未満、血液透析患者で12.0g/dL未満になった時点とする。

V. 治療に関する項目

【解説】

7.1 保存期慢性腎臓病患者で、赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

現在ESA治療を受けているND患者を対象に実施した国内第Ⅲ相臨床試験（試験19350）の治験実施計画書で設定した、切り替え前のESA投与量から切り替え開始用量を決定するための表と同様の表を、本項に示した。

なお、試験19350の試験計画立案後にエポエチン ベータ ペゴルの12.5 μ g製剤が承認され、1回12.5 μ gの投与が可能となった。試験19350の試験計画立案時には、開始用量25mgと50mgの閾値を切り替え前のエポエチン ベータ ペゴルの用量が36.0 μ g/4週としたことから、12.5 μ g/4週を投与した場合の開始用量は25mgとなる。そのため、用法及び用量に関連する注意には、モリデュスタットの開始用量25mgを投与する切り替え前のエポエチン ベータ ペゴル (μ g) は「25」ではなく、「25以下」と表記することが適切と考えた。切り替え前のESA投与量からモリデュスタットの投与量を決定する際には、本表を参考にして切り替えること。

V. 3. (2) <保存期慢性腎臓病患者> 2) 「赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) から切り替える場合の開始用量」の設定根拠を参照のこと。

7.2 投与量調節

国内第Ⅲ相臨床試験（試験19349、19350、19351、19352及び19353）においては、Hb値が目標範囲内に維持されるように、Hb値に応じて投与量が決定される用量調節基準を設定し、投与量の調節を行った。その結果、いずれの試験においてもHb値は目標範囲内を推移し、貧血改善維持効果が示されたため、投与量を調節する際の参考として設定した。

V. 3. (2) <保存期慢性腎臓病患者> 3) 「維持用量及び用量調節基準」の設定根拠、

V. 3. (2) <血液透析患者> 3) 「維持用量及び用量調節基準」の設定根拠、

V. 3. (2) <腹膜透析患者> 2) 「維持用量及び用量調節基準」の設定根拠を参照のこと。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

相	地域	試験番号	対象	試験目的	試験デザイン	用法・用量*
第I相	国内	19405	健康男性被験者 116例	生物学的同等性 食事の影響 安全性 忍容性 代謝物の薬物動態	無作為化、非盲検、 2群2期クロスオー バー	モリデュスタット 25mg及び75mg(空腹 時)、50mg(空腹時/ 食後)経口投与
		15408	健康男性被験者 96例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、用量 漸増、群間比較	単回投与(第0日):プ ラセボ、モリデュス タット5、25、50、75、 100、125又は150mg 食後経口投与 反復投与(第2~6日: 5日間):プラセボ、モ リデュスタット5~ 150mgOD、50mgBID 経口投与
		19408	健康男性被験者 パート1:18例 パート2:60例	QT/QTc評価 薬物動態 安全性 忍容性	パート1:無作為化、 二重盲検、プラセボ 対照、用量漸増、群 間比較 パート2:無作為化、 プラセボ及び陽性 対照、4群4期クロス オーバー	パート1:プラセボ、 モリデュスタット 300、400mg経口投与 パート2:プラセボ、 モキシフロキサシン 400mg、モリデュス タット100、300mg経 口投与
第II相	海外	15141	保存期CKD患 者121例 (日本人23例)	有効性 (貧血改善) 安全性	国際共同、無作為化、 プラセボ対照、二重 盲検、並行群間比較	モリデュスタットは固定 用量25、50、75mgOD、 25、50mgBIDで16週 間経口投与 プラセボはBIDで16週 間経口投与
		15261	保存期CKD患 者124例 (日本人23例)	有効性 (切り替え維持) 安全性	国際共同、無作為化、 非盲検、実薬対照、 並行群間比較	モリデュスタットは 25、50、75mgODで開 始し、15~150mgの 用量調節範囲で適宜 増減しながら16週間 経口投与 ダルベポエチン ア ルファは各国の添付 文書に従い、16週間 静脈内投与又は皮下 投与
		16208	血液透析患者 199例 (日本人32例)	有効性 (切り替え維持) 安全性	国際共同、無作為化、 非盲検、実薬対照、 並行群間比較	モリデュスタットは 25、50、75、150mgOD で開始し、15~200mg の用量調節範囲で適 宜増減しながら16週 間経口投与 エポエチン アルフ ァベータは各国の添 付文書に従い、16週 間静脈内投与又は皮 下投与

V. 治療に関する項目

第Ⅲ相	国内	19349	保存期CKD患者162例	有効性 (貧血改善・改善維持) 安全性	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証	モリデュスタットは25mgODで開始し、5～200mgの用量調節範囲で適宜増減しながら52週間食後経口投与 ダルベポエチン アルファは30μgを2週に1回で皮下投与開始し、15～180μgの用量調節範囲で2週又は4週に1回適宜増減しながら52週間投与
		19350	保存期CKD患者164例	有効性 (切り替え維持) 安全性	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証	モリデュスタットは25又は50mgODで開始し、5～200mgの用量調節範囲で適宜増減しながら52週間食後経口投与 ダルベポエチン アルファは15～180μgを2週に1回又は4週に1回で皮下投与開始し、15～180μgの用量調節範囲で2週又は4週に1回適宜増減しながら52週間投与
		19351	血液透析患者25例	有効性 (貧血改善) 安全性	多施設共同、非盲検、単群	モリデュスタットは75mgODで開始し、5～200mgの用量調節範囲で適宜増減しながら24週間食後経口投与
		19352	血液透析患者229例	有効性 (切り替え維持) 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証	モリデュスタットは75mgODで開始し、5～200mgの用量調節範囲で適宜増減しながら52週間食後経口投与 ダルベポエチン アルファは10～180μgを週に1回又は2週に1回で静脈内投与開始し、10～180μgの用量調節範囲で週に1回又は2週に1回適宜増減しながら52週間投与
		19353	腹膜透析患者51例	有効性 (貧血改善、切り替え維持) 安全性	多施設共同、非盲検、単群	モリデュスタットは75mgODで開始し、5～200mgの用量調節範囲で適宜増減しながら36週間食後経口投与

OD：1日1回投与、BID：1日2回投与

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

モリデュスタットナトリウムとして投与したが、モリデュスタットと表記する。

V. 治療に関する項目

<参考資料>

相	地域	試験番号	対象	試験目的	試験デザイン	用法・用量※
第I相	海外	15556	外国人健康男性被験者28例	絶対的BA 安全性 忍容性 薬力学	パート1：非無作為化、非盲検、非対照、用量漸増、群間比較 パート2：無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	モリデュスタット1、5、25mg静脈内投与、50mg経口投与
		14632	外国人健康男性被験者12例	相対的BA 食事の影響 安全性 忍容性 薬力学	無作為化、非盲検、4群4期クロスオーバー	モリデュスタット5mg(空腹時)経口投与、20mg(空腹時/食後)経口投与、20mg(空腹時)経口液剤投与
		16500	外国人健康男性被験者16例	相対的BA 用量比例性 安全性 忍容性 薬力学	無作為化、非盲検、4群4期クロスオーバー	モリデュスタット20、25、50、75mg経口投与
		17766	外国人健康男性被験者15例	相対的BA 安全性 忍容性 薬力学 用量比例性(探索的)	無作為化、非盲検、5群5期クロスオーバー	モリデュスタット12.5、50、75、150mg経口投与
		14626	外国人健康男性被験者59例	ヒト初回投与 薬物動態 薬力学 安全性 忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較	プラセボ、モリデュスタット5、12.5、25、37.5、50mg経口投与
		15558	外国人健康男性被験者55例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較	プラセボ、モリデュスタット50、75、100、125、180mg経口投与
		15512	外国人健康男性被験者48例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較	単回投与：プラセボ、モリデュスタット5、10、25、50mg経口投与 反復投与：単回投与の用法用量で経口投与(5日間)
		16382	外国人健康男性被験者95例	薬力学 安全性 忍容性 薬物動態	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較	単回投与(第1日)：プラセボ、モリデュスタット100、150、200mgOD又は25、50、75mgBID経口投与 反復投与(第3～9日：7日間)：単回投与の用法用量で経口投与
		14635	外国人健康男性被験者4例	薬物動態 代謝 排泄 安全性 忍容性	非無作為化、非盲検、非対照、マスバランス	単回投与：[¹⁴ C]モリデュスタット25mgのポリエチレングリコール液剤経口投与

V. 治療に関する項目

第I相	海外	15352	中国人健康男性被験者36例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、群間 比較、用量漸増	プラセボ、モリデュ スタット5、25、50mg 経口投与
		14627	外国人 腎性貧血CKD 患者44例	薬力学 薬物動態 安全性 忍容性	無作為化、単盲検、 プラセボ対照、用量 漸増、群間比較	単回投与：プラセボ、 モリデュスタット5、 10、25、50、75mgOD 経口投与 反復投与：単回投与 の用法用量で経口投 与（12日間）
		16370	外国人CKD患者 48例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性	無作為化、単盲検、 プラセボ対照、2群2 期クロスオーバー、 用量漸増	プラセボ、モリデュ スタット40、80、 120、160mg経口投与
		14631	外国人高齢、 非高齢被験者 48例	薬物動態 安全性 忍容性	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、群間 比較	プラセボ、モリデュ スタット20mg経口投 与
		14634	外国人 肝障害患者、 健康被験者27 例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性	非無作為化、非対照、 非盲検、群間層別	モリデュスタット 25mg経口投与
		15557	外国人 腎障害患者、 健康被験者56 例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性	非無作為化、非対照、 非盲検、群間層別	モリデュスタット 20、40mg経口投与
		17767	外国人 腎透析患者、 健康被験者40 例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性	非対照、非盲検、群 間層別	モリデュスタット 75mg経口投与
		14628	外国人健康男性 被験者12例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性 薬物相互作用	無作為化、非盲検、 3群3期クロスオー バー	単回投与：モリデュ スタット50mg及び 酸化アルミニウム 900mg・水酸化マグ ネシウム600mg経口 投与 反復投与：オメプラ ゾール40mgOD経口 投与（5日間）
		15748	外国人健康男性 被験者14例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性 薬物相互作用	非盲検、非対照、投 与順序固定	単回投与：モリデュ スタット25mg経口投与 反復投与：アタザナ ビル400mgOD経口 投与（5日間）
		16555	外国人健康男性 被験者15例	薬物動態 薬物相互作用	無作為化、非盲検、 3群3期クロスオー バー	モリデュスタット150mg 及びロスバスタチン 5mg経口投与
16922	外国人健康男性 被験者15例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性 薬物相互作用	無作為化、非盲検、 非対照、3群3期クロ スオーバー	モリデュスタット150mg、 硫酸鉄304mg、酢酸 カルシウム1900mg 経口投与		

V. 治療に関する項目

第I相	海外	18046	外国人健康男性 被験者15例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性 薬物相互作用	無作為化、非盲検、 5群5期クロスオー バー	モリデュスタット150mg、 硫酸鉄304mg、硫酸 鉄グリシン567.7mg 経口投与
		18047	外国人健康男性 被験者12例	薬物動態 薬力学 安全性 忍容性 薬物相互作用	無作為化、非盲検、 4群4期クロスオー バー	モリデュスタット150mg、 硫酸鉄304mg経口投 与
第II相	海外	15653	保存期CKD患 者144例 (日本人32例)	有効性 (切り替え維持) 安全性	国際共同、非盲検、 実薬対照、並行群間 比較	先行する試験15141 又は15261で投与さ れていた治験薬を継 続投与 モリデュスタットは15～ 150mgの用量調節範 囲で適宜増減しなが ら6～36ヵ月間経口投 与 ダルベポエチン アル ファは各国の添付 文書に従い、6～36ヵ 月間静脈内投与又は 皮下投与
		16209	血液透析患者 86例 (日本人14例)	有効性 (切り替え維持) 安全性	国際共同、非盲検、 実薬対照、並行群間 比較	先行する試験16208 で投与されていた治 験薬を継続投与 モリデュスタットは15～ 200mgの用量調節範 囲で適宜増減しなが ら6～36ヵ月間経口投 与 エポエチン アルファ/ ベータは各国の添付 文書に従い、6～36ヵ 月間静脈内投与又は 皮下投与

OD：1日1回投与、BID：1日2回投与、BA：バイオアベイラビリティ
※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（国内第I相試験、試験15408、19408）^{13, 14)}

日本人健康被験者96例を対象とした単回及び反復投与試験（試験15408）で、用量比例性及び時間依存性を検討した。単回及び反復投与後の血漿中モリデュスタットのAUC及びC_{max}は、日本人健康被験者において、5～150mgの範囲では用量比に比例して増加し、またモリデュスタットの薬物動態は時間に対し線形であった。トラフ濃度から2回目の投与後には定常状態に達していた。日本人健康被験者に空腹時でモリデュスタットを単回投与したときのAUC及びC_{max}は、少数例で実施した300^{*}、400mg^{*}投与群（試験19408）では高値を示したが、50～300^{*}mgの範囲では用量比に比例して増加した（試験15408及び試験19408）。

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

V. 治療に関する項目

2) QT/QTc評価試験（国内第I相試験、試験19408）¹⁴⁾

日本人健康男性被験者60例を対象にモリデュスタット100^{*}及び300mg^{*}、プラセボ、並びに陽性対照（モキシフロキサシン）を空腹時に経口投与し、QT/QTcの評価を実施した。治験薬投与後の各投与群でのQTcF [補正QT間隔（Fridericia法）]の絶対値について、いずれの評価時点でも450msecを超える被験者はいなかった。QTcFのベースライン値からの差は、モリデュスタット群及びプラセボ群ではすべての被験者で30msec以下であった。以上より、モリデュスタットは、臨床用量である100mg及び臨床用量を超えた用量300mgの単回経口投与において、QT/QTc延長作用はないと考えられた。

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

3) 薬力学的試験

① 健康被験者（国内及び海外第I相試験、試験15408、15512、16382：外国人データを含む）^{13, 15, 16)}

日本人健康被験者96例（試験15408）、白人健康被験者48例（試験15512）、及び白人健康被験者95例（試験16382）にモリデュスタットを単回投与又は1日1回反復投与したときの、血中EPO濃度の絶対値及びベースライン値に対する比に基づくC_{max}、並びに絶対値及びベースライン値からの差のAUC（0-24）は、投与量に依存して上昇した。プラセボ群及びモリデュスタット群で民族間に大きな違いはなかった。

② 肝機能障害患者（海外第I相試験、試験14634：外国人データ）¹⁷⁾

外国人肝機能障害患者（Child-Pugh A又はB）及び健康被験者27例にモリデュスタット25mgを単回投与したときの血中EPO濃度を測定した。健康被験者と比較した結果、Child-Pugh B患者で血中EPO濃度のベースライン値が高値を示したが、ベースライン値に対する比のC_{max}及びベースライン値からの差に基づき算出したAUC（0-24）については、肝機能障害患者（Child-Pugh A又はB）と健康被験者で意味のある差は認められなかった。

③ 腎機能障害患者（海外第I相試験、試験15557、16370、17767：外国人データ）^{18, 19, 20)}

eGFRに基づいて層別した腎機能障害患者（軽度、中等度及び重度）及び健康被験者40例にモリデュスタット20mg^{*}を投与したとき、血中EPOのC_{max}は、軽度腎機能障害患者で最も高く、重度腎機能障害の透析患者で最も低かった。重度腎機能障害の透析及び非透析患者16例にモリデュスタット40mg^{*}を投与した結果、血中EPO濃度は重度腎機能障害の非透析患者では上昇したが、透析患者では上昇しなかった（試験15557）。

eGFRが60mL/min/1.73m²以下である保存期CKD患者にモリデュスタット40^{*}、80^{*}、120^{*}及び160mg^{*}を単回経口投与したとき、血中EPOのC_{max}及びAUC（0-24）は、プラセボ投与時よりも高く、投与量に依存して上昇した（試験16370）。

血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析施行中の腎機能障害患者24例に対して、透析実施の前後（透析日及び非透析日）にモリデュスタット75mgを単回経口投与した結果、血中EPO濃度の上昇は各透析患者により異なり、血液透析患者での血中EPOのC_{max}及びAUC（0-24）が最小で、次いで血液ろ過透析患者、腹膜透析患者の順であったが、いずれの投与群でも被験者間のばらつきが大きかった（試験17767）。

V. 治療に関する項目

これらの結果から、同一投与量では透析患者よりも、非透析の腎機能障害患者の方がモリデュスタットによるEPO産生効果が大きく、またeGFRが高いほどその程度も大きいことが示唆された。

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(3) 用量反応探索試験

1) 保存期慢性腎臓病患者（国際共同第Ⅱ相試験、試験15141）²¹⁾

ESA未治療の保存期CKD患者を対象とした貧血改善試験

試験の目的	モリデュスタットを固定用量で投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	ESA未治療の保存期CKD患者 121例（日本人23例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● eGFRが60mL/min/1.73m²未満のもの ● 保存期CKD患者及び本治験期間中に透析が開始されないと予測されるもの ● 無作為割り付け前8週間以内にESA治療を受けていないもの ● スクリーニング時に以下に該当するもの <ul style="list-style-type: none"> － 体重が45kg以上125kg以下 － 18歳以上 － 平均Hb値が10.5g/dL以下* － 血清フェリチン値が100μg/L以上かつ1,000μg/L未満、又はトランスフェリン飽和度が20%以上 － 血清葉酸値及び血清ビタミンB12値が基準値下限を超える <p>* 治験実施計画書改訂により、「10.0g/dL未満」から「10.5g/dL以下」に変更された。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 重大な急性出血又は慢性出血を有するもの ● 活動性溶血が認められるもの、又は溶血症候群と診断されたもの ● 試験期間中に侵襲的治療を必要とする新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症などの脈絡膜又は網膜疾患を有するもの ● 赤血球の形成に影響を及ぼす可能性がある慢性炎症性疾患を有するもの ● 癌の既往又は現病歴があるもの ● 初回のスクリーニング来院前6ヵ月間以内に心（脳）血管イベントの既往歴があるもの
投与方法 [*]	対象患者をモリデュスタット25、50、75mg1日1回群、25、50mg1日2回群又はプラセボ群のいずれかに割り付け、16週間経口投与した。 Hb値が8g/dL未満及び13g/dL以上の場合、又は2週間で1g/dL超のHb値の上昇を認めた場合は、試験中止とした。
主要評価項目	評価期間中（第13～16週）における平均Hb値のベースラインからの変化量
主な副次評価項目	Hb値の上昇速度
安全性評価項目	重篤な有害事象を含む有害事象など

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

【結果】

有効性

a) 主要評価項目

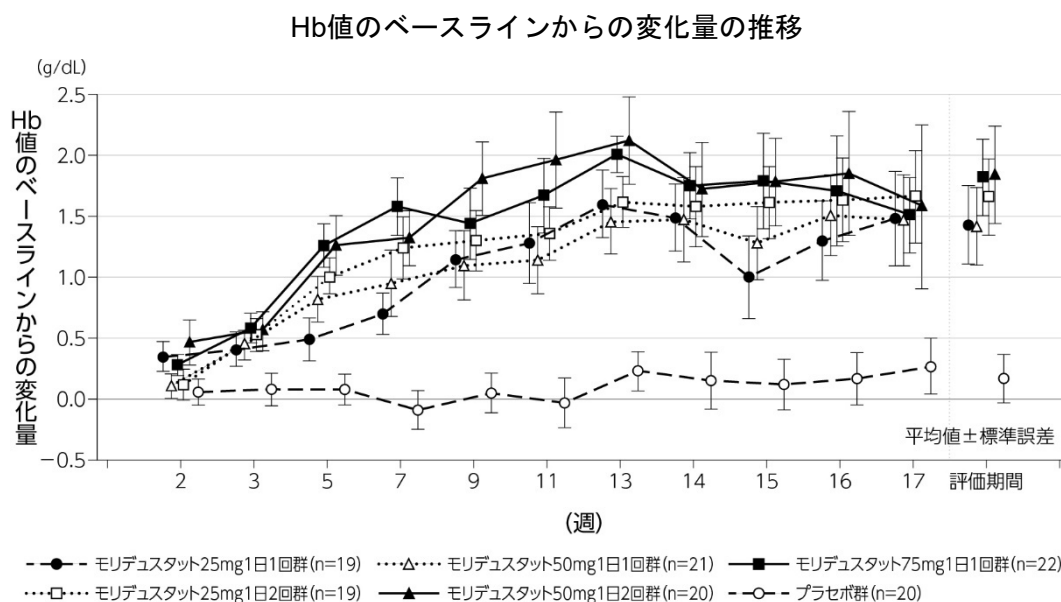
評価期間中における平均Hb値のベースラインからの変化量

ベースラインにおける平均Hb値（95% CI）は、モリデュスタット25mg1日1回群では9.37g/dL（9.04, 9.71）、50mg1日1回群では9.55g/dL（9.25, 9.85）、75mg1日1回群では9.64g/dL（9.36, 9.93）、25mg1日2回群では9.35g/dL（9.11, 9.59）、50mg1日2回群では9.46g/dL（8.96, 9.96）、プラセボ群では9.54g/dL（9.23, 9.84）であった。

評価期間中における平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値（95% CI）は、モリデュスタット25mg1日1回群では1.43g/dL（0.72, 2.13）、50mg1日1回群では1.42g/dL

V. 治療に関する項目

(0.71, 2.13)、75mg1日1回群では1.82g/dL (0.95, 2.69)、25mg1日2回群では1.66g/dL (0.97, 2.34)、50mg1日2回群では1.84g/dL(0.93, 2.76)、プラセボ群では0.17g/dL(-0.25, 0.58) であり、モリデュスタット併合群においてHb値が上昇し、プラセボ群では変化がほとんどみられなかった。また、1日の投与回数の違いによるHb値の変化量の差はなかった。



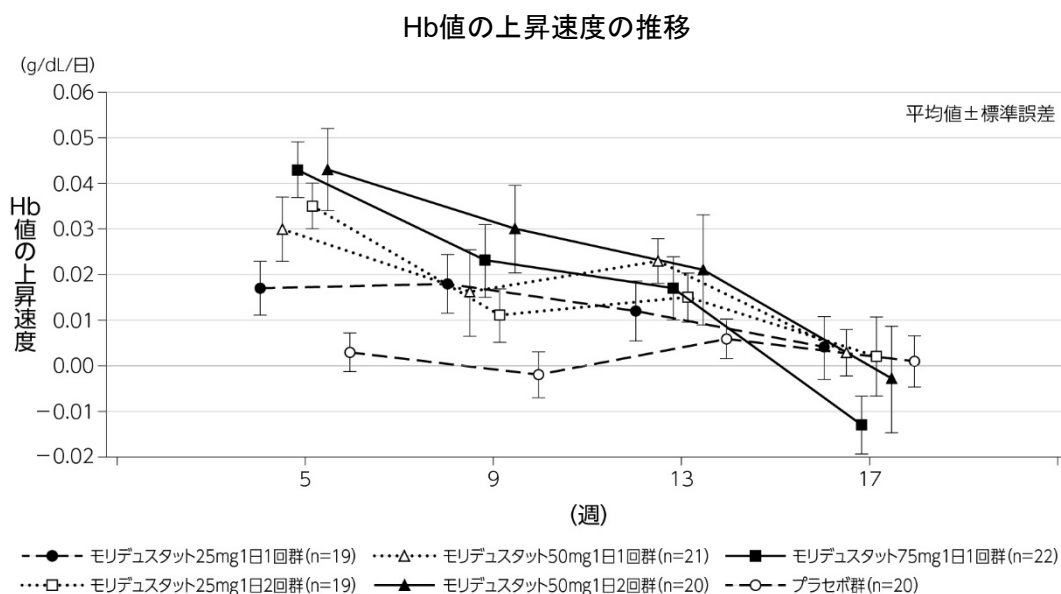
b) 主な副次評価項目

Hb値の上昇速度

モリデュスタット併合群において最初の4週間の上昇速度が最も大きく、その後経時的に減少した。プラセボ群においてはほとんど変化がなかった。

4週間ごとのHb値の上昇速度の平均値は、ベースラインから第8週間後までモリデュスタット群のいずれの用量群においても0.5g/dL/週未満であった。

また、投与開始8週間後までに、2週間で1g/dLを超えるHb値の上昇は25mg1日1回群で認められなかった。



V. 治療に関する項目

安全性

副作用の発現は、モリデュスタット併合群で12/101例 [11.9%、25mg1日1回群で2/19例 (10.5%)、50mg1日1回群で2/21例 (9.5%)、75mg1日1回群で5/22例 (22.7%)、25mg1日2回群で1/19例 (5.3%)、50mg1日2回群で2/20例 (10.0%)]、プラセボ群で2/20例 (10.0%) に認められた。主な副作用は、モリデュスタット併合群で浮動性めまい (3例、3.0%) であり、次いで便秘及び心電図QT延長 (各2例、2.0%)、プラセボ群で悪心及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (各1例、5.0%) であった。

重篤な副作用は認められなかった。

投与中止に至った副作用は、モリデュスタット併合群で2例 (75mg1日1回群における心電図QT延長及び上腹部痛各1例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。

死亡例は認められなかった。

2) 保存期慢性腎臓病患者 (国際共同第II相試験、試験15261)²²⁾

ESA治療中の保存期CKD患者を対象とした切り替え維持試験

試験の目的	モリデュスタットを用量漸増減しながら投与した際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
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	ダルベポエチン アルファ治療中の保存期CKD患者124例 (日本人23例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● eGFRが60mL/min/1.73m²未満のもの ● 保存期CKD患者及び本治験期間中に透析が開始されないと予測されるもの ● ダルベポエチン アルファの投与を受けており、無作為割り付け前8週間以内に1回を超える用量変更が行われていないもの ● スクリーニング時に以下に該当するもの <ul style="list-style-type: none"> － 体重が45kg以上125kg以下 － 18歳以上 － 平均Hb値が9.0g/dL以上12.0g/dL以下*の範囲かつ9.0g/dL未満の測定値がない － 血清フェリチン値が100μg/L以上かつ1,000μg/L未満、又はトランスフェリン飽和度が20%以上 － 血清葉酸値及び血清ビタミンB12値が基準値下限を超える <p>* 治験実施計画書改訂により、「10.0g/dL以上12.0g/dL以下」から「9.0g/dL以上12.0g/dL以下」に変更された。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 重大な急性出血又は慢性出血を有するもの ● 活動性溶血が認められるもの、又は溶血症候群と診断されたもの ● 試験期間中に侵襲的治療を必要とする可能性がある増殖性の脈絡膜又は網膜疾患を有するもの ● 赤血球の形成に影響を及ぼす可能性がある慢性炎症性疾患を有するもの ● 癌の既往又は現病歴があるもの ● 初回のスクリーニング来院前6ヵ月間以内に心(脳)血管イベントの既往歴があるもの
投与方法 ^{**}	<p>対象患者をモリデュスタット25、50、75mg群 (いずれも開始用量) 又はダルベポエチン アルファ群 (ダルベポエチン アルファの投与を継続) のいずれかに割り付け、16週間、モリデュスタットは1日1回経口投与、ダルベポエチン アルファは各国の添付文書に従って静脈内又は皮下投与した。モリデュスタットの用量は4週間に1回、下記のHb値に応じて適宜15mg～150mgの範囲で増減した。ダルベポエチン アルファの用量は試験実施各国の承認された用法・用量に則って増減した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hb値が10.2g/dLを下回った場合：1段階上の用量へ増量 ● Hb値が11.7g/dLを上回った場合：1段階下の用量へ減量 ● Hb値の上昇が過剰な場合 (2週間で1.0g/dL超、又は4週間で2.0g/dL超の上昇)：1段階下の用量に減量又は投与中断 ● Hb値が13.0g/dLを超えた場合：投与中断
主要評価項目	評価期間中 (第13～16週) における平均Hb値のベースラインからの変化量

V. 治療に関する項目

主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● レスポンダー割合 ● 治験薬投与期間中に目標Hb値 (10.0g/dL以上12.0g/dL以下) を達成した期間 (日数) 及び目標Hb値を達成した期間の割合 (目標Hb値を達成した日数/治験薬を投与した日数) ● Hb値が13.0g/dL超又は急激な上昇 (治験薬投与期間の任意の2週間で1g/dLを超える上昇、又は4週間で2g/dLを超える上昇) を認めた被験者数及び割合
安全性評価項目	重篤な有害事象を含む有害事象など

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

【結果】

有効性

a) 主要評価項目

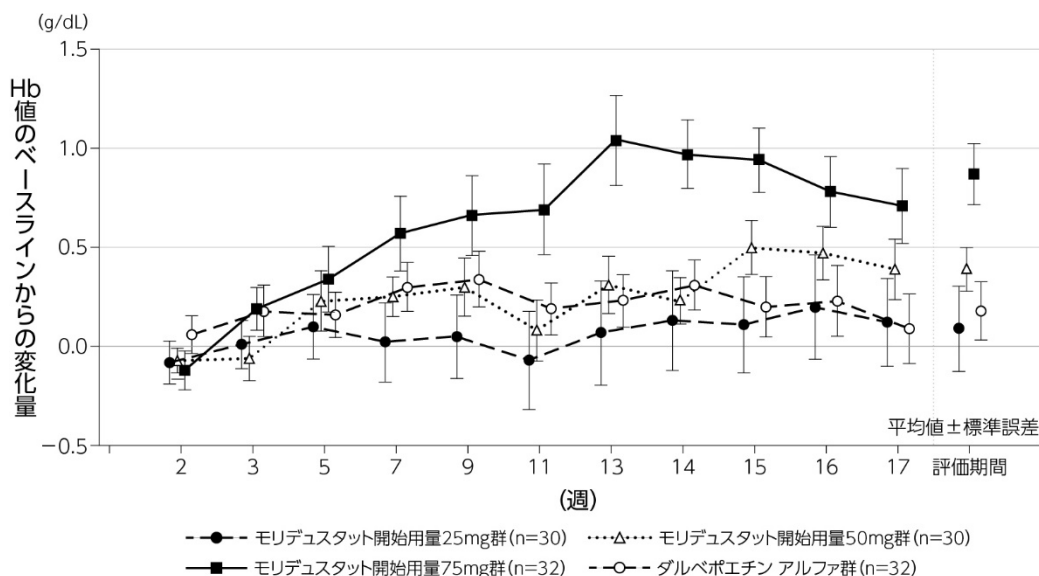
評価期間中における平均Hb値のベースラインからの変化量

評価期間中の平均Hb値 (95%CI) は、モリデュスタット開始用量25mg群では11.09g/dL (10.70, 11.48)、50mg群では11.21g/dL (10.91, 11.52)、75mg群では11.53g/dL (11.25, 11.82)、ダルベポエチン アルファ群では11.08g/dL (10.82, 11.34)であった。

評価期間中における平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値 (95%CI) は、モリデュスタット開始用量25mg群では0.09g/dL (-0.35, 0.54)、50mg群では0.39g/dL (0.16, 0.62)、75mg群では0.87g/dL (0.55, 1.19) に対し、ダルベポエチン アルファ群では0.18g/dL (-0.12, 0.48)であった。

各モリデュスタット開始用量群において、平均Hb値は試験期間を通して目標Hb値を維持した。評価期間中の平均Hb値は開始用量に対し用量依存的に増加し、モリデュスタット開始用量75mg群で高かった。なお、本試験では用量調節を許容しており、用量反応性に関する結論は限定的である。

Hb値のベースラインからの変化量の推移



b) 主な副次評価項目

レスポナー割合

評価期間中のレスポナー割合 [評価期間中の平均Hb値が目標Hb値内であること、評価期間中の50%以上のHb値が目標Hb値内にあること、評価期間の終了までに赤血

V. 治療に関する項目

球を含む輸血を受けていないことの3つの基準をすべて満たす被験者の割合] はモリデュスタット併合群で70.5% [55/78例: 開始用量25mg群70.8% (17/24例)、50mg群80.8% (21/26例)、75mg群60.7% (17/28例)], ダルベポエチン アルファ群で89.3% (25/28例) であった。

治験薬投与期間中に目標Hb値を達成した期間及び目標Hb値を達成した期間の割合
治験薬投与期間中に目標Hb値を達成した期間の平均値及び割合は、モリデュスタット併合群で68.85日 [治験薬投与期間の64.35%、開始用量25mg群69.75日 (66.49%)、50mg群76.65日 (70.65%)、75mg群60.68日 (56.43%)], ダルベポエチン アルファ群で83.87日 (治験薬投与期間の82.93%) であった。

Hb値が13.0g/dL超又は急激な上昇を認めた被験者数及び割合

治験薬投与期間のHb値が13.0g/dL超又は急激な上昇 (2週間で1g/dLを超える上昇、又は4週間で2g/dLを超える上昇) を認めた被験者数及び割合は、モリデュスタット併合群で28/92例 [30.4%、開始用量25mg群5/30例 (16.7%)、50mg群9/30例 (30.0%)、75mg群14/32例 (43.8%)], ダルベポエチン アルファ群で7/32例 (21.9%) であった。

安全性

副作用の発現は、モリデュスタット併合群で8/92例 [8.7%、開始用量25mg群で1/30例 (3.3%)、開始用量50mg群で3/30例 (10.0%)、開始用量75mg群で4/32例 (12.5%)] に認められ、ダルベポエチン アルファ群では認められなかった。主な副作用は、心電図QT延長 [2/92例 (2.2%)、いずれも開始用量75mg群] であった。

重篤な副作用は、モリデュスタット併合群で1例 (開始用量50mg群における低ナトリウム血症) に認められ、ダルベポエチン アルファ群では認められなかった。

投与中止に至った副作用は、モリデュスタット併合群で2例 (開始用量50mg群における低ナトリウム血症及び開始用量75mg群における不眠症が各1例) に認められ、ダルベポエチン アルファ群では認められなかった。

死亡に至った副作用はいずれの群でも認められなかった。

3) 血液透析患者 (国際共同第II相試験、試験16208)²³⁾

ESA治療中の血液透析患者を対象とした切り替え維持試験

試験の目的	モリデュスタットを用量漸増減しながら投与した際の有効性及び安全性を、エポエチン アルファ/ベータと比較検討する
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	エポエチン アルファ/ベータ治療中の血液透析患者199例 (日本人32例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 透析を受けているもの ● エポエチン アルファ/ベータによる治療を受けており、投与量が安定しているもの ● スクリーニング時に以下に該当するもの <ul style="list-style-type: none"> － 体重が45kg以上125kg以下 － 18歳以上 － 平均Hb値が9.0g/dL以上11.5g/dL以下* － 血清フェリチン値が100µg/L以上、又はトランスフェリン飽和度が20%以上 － 血清葉酸値及び血清ビタミンB12値が基準値下限を超える <p>* 治験実施計画書改訂により、「10.0g/dL以上11.0g/dL以下」から「9.0g/dL以上11.5g/dL以下」に変更された。</p>

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 重大な急性又は慢性出血を有するもの ● 活動性の溶血が認められるもの、又は溶血症候群と診断されたもの ● 骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、骨髄線維症、又は赤芽球癆の既往歴があるもの ● 侵襲的治療を必要とする新生血管加齢黄斑変性症又は糖尿病性増殖性網膜症などの増殖性の脈絡膜又は網膜疾患を有するもの ● 赤血球形成に影響を及ぼす可能性がある慢性炎症性疾患を有するもの ● 癌の既往又は現病歴があるもの ● 最初のスクリーニング来院から過去6ヵ月間以内に心（脳）血管イベントの既往歴があるもの
投与方法*	<p>対象患者をモリデュスタット25、50、75、150mg1日1回群（いずれも開始用量）又はエポエチン アルファ/ベータ群（エポエチン アルファ/ベータの投与を継続）のいずれかに割り付け、16週間、モリデュスタットは1日1回経口投与、エポエチン アルファ/ベータは組入れ前の用法及び用量に従って投与した。モリデュスタットの用量は4週間に1回、下記のHb値に応じて適宜15mg～200mgの範囲で増減した。エポエチン アルファ/ベータの用量は試験実施各国の承認された用法・用量に則って増減した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hb値が9.7g/dLを下回った場合：1段階上の用量へ増量 ● Hb値が11.2g/dLを上回った場合：1段階下の用量へ減量 ● Hb値の上昇が過剰な場合（2週間で1.0g/dL超、又は4週間で2.0g/dL超の上昇）：1段階下の用量に減量又は投与中断 ● Hb値が13.0g/dLを超えた場合：投与中断
主要評価項目	評価期間中（第13～16週）における平均Hb値のベースラインからの変化量
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 評価期間中のレスポンス割合 ● 治験薬投与期間中にHb値が目標範囲（10.0g/dL以上11.0g/dL以下）を達成した日数及び割合（目標Hb値を達成した日数/治験薬投与日数） ● Hb値が13.0g/dLを超える、又は過剰な上昇が認められた被験者数及び割合
安全性評価項目	重篤な有害事象を含む有害事象など

※本剤の承認された用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照。

【結果】

有効性

a) 主要評価項目

評価期間中における平均Hb値のベースラインからの変化量

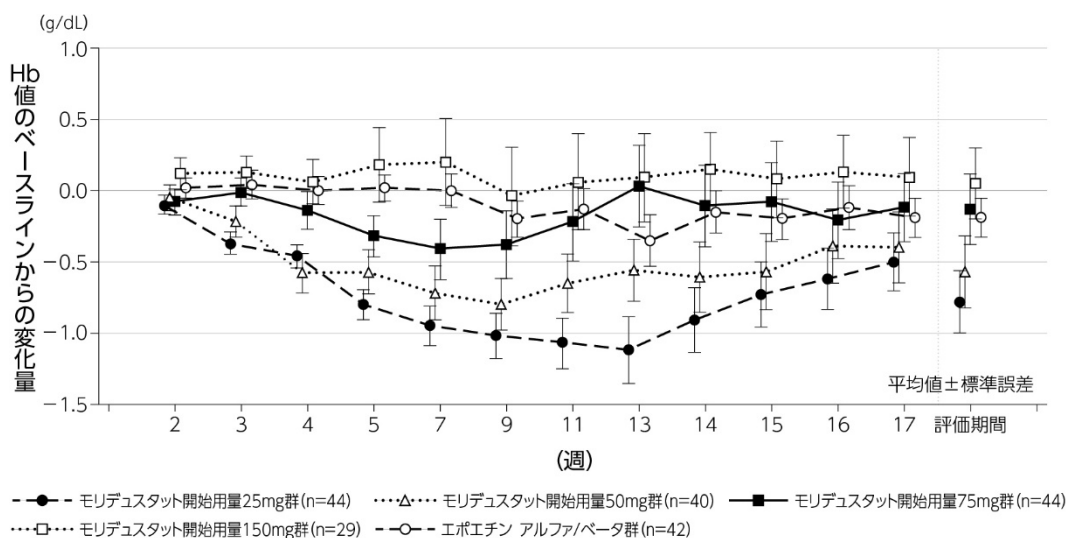
評価期間中の平均Hb値（95%CI）は、モリデュスタット開始用量25mg群で9.61g/dL（9.22, 10.00）、開始用量50mg群で9.87g/dL（9.39, 10.36）、開始用量75mg群で10.35g/dL（9.92, 10.79）、開始用量150mg群で10.71g/dL（10.27, 11.16）、エポエチン アルファ/ベータ群で10.41g/dL（10.17, 10.65）であった。

評価期間中における平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値（95%CI）は、モリデュスタット開始用量25mg群で-0.78g/dL（-1.23, -0.34）、開始用量50mg群で-0.57g/dL（-1.08, -0.06）、開始用量75mg群で-0.13g/dL（-0.63, 0.37）、開始用量150mg群で0.05g/dL（-0.47, 0.56）、エポエチン アルファ/ベータ群で-0.19g/dL（-0.46, 0.08）であった。

エポエチン アルファ/ベータ群では、投与開始時にエポエチン アルファ/ベータの用量が既に安定していたため、投与期間を通してHb値の変化量はわずかであった。モリデュスタット投与群においては開始用量に依存した変化がみられ、評価期間中の平均Hb値は、開始用量25mg群及び50mg群ではベースライン及び目標Hb値の下限を下回った。開始用量75mg群及び150mg群では、評価期間中の平均Hb値は目標範囲内であった。

V. 治療に関する項目

Hb値のベースラインからの変化量の推移



b) 主な副次評価項目

レスポonder割合

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

治験薬投与期間中に目標Hb値を達成した期間及び目標Hb値を達成した期間の割合
 投与期間中に平均Hb値が目標Hb値 (10.0g/dL以上11.0g/dL以下) 内に収まっている日数の平均値は、モリデュスタット併合群で27.86日 (開始用量25mg群31.42日、50mg群23.31日、75mg群26.42日、150mg群30.78日)、エポエチン アルファ/ベータ群で50.60日であり、目標Hb値 (10.0g/dL以上11.0g/dL以下) 内に収まっている日数の割合の平均値は、モリデュスタット併合群30.94% (開始用量25mg群33.97%、50mg群26.59%、75mg群27.17%、150mg群37.91%)、エポエチン アルファ/ベータ群46.80%であった。

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

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

V. 治療に関する項目

安全性

副作用の発現は、モリデュスタット併合群で41/157例 [26.1%、開始用量25mg群で6/44例 (13.6%)、開始用量50mg群で13/40例 (32.5%)、開始用量75mg群で15/44例 (34.1%)、開始用量150mg群で7/29例 (24.1%)]、エポエチン アルファ/ベータ群で4/42例 (9.5%) に認められた。主な副作用は、モリデュスタット併合群でヘモグロビン減少及びヘモグロビン増加 (各8例、5.1%)、エポエチン アルファ/ベータ群で処置による低血圧、ヘモグロビン増加、呼吸困難及び高血圧 (各1例、2.4%) であった。

重篤な副作用は、モリデュスタット併合群で2例 (開始用量75mg群における低血圧、開始用量150mg群における心電図QT延長各1例) に認められ、エポエチン アルファ/ベータ群では認められなかった。

投与中止に至った副作用は、モリデュスタット併合群で認められ (ヘモグロビン減少6例、貧血3例、嘔吐、悪心、心電図T波逆転、低血圧、動悸及び倦怠感各1例) 、エポエチン アルファ/ベータ群では認められなかった。

死亡に至った副作用はいずれの群でも認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 保存期CKD患者 (国内第Ⅲ相試験、試験19349) ^{3, 4)}

ESA未治療の腎性貧血を有する保存期CKD患者を対象とした貧血改善試験

試験の目的	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
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証
対象	ESA未治療の腎性貧血を有する保存期CKD患者162例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● eGFRが60mL/min/1.73m²未満 (CKDステージ3~5) のもの ● 保存期CKD患者及び本治験期間中に透析が開始されないと予測されるもの ● 無作為割り付け前8週間以内にESA、又はHIF-PH阻害薬の投与を受けていないもの ● スクリーニング時に以下に該当するもの <ul style="list-style-type: none"> －体重が40kg超、160kg以下 －20歳以上の男女 －最後の2回に測定されたHb値の平均が8.0g/dL以上11.0g/dL未満 －血清フェリチン値が50ng/mL以上 －血清葉酸値及び血清ビタミンB12値が基準値下限を超える
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 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 ● 無作為割り付け前6ヵ月以内に心 (脳) 血管イベントの既往歴があるもの ● 無作為割り付け時に持続性でコントロール不良の高血圧 (180mmHg/110mmHg以上) があるもの ● 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 <p>※NYHA : ニューヨーク心臓協会</p>
投与方法	対象患者をモリデュスタット群又はダルベポエチン アルファ群のいずれかに無作為割り付けし、52週間投与した。モリデュスタットは開始用量を25mgとし、目標Hb値を11.0g/dL以上13.0g/dL未満と設定し、原則として4週ごとに1回5~200mgで用量調節し、1日1回食後経口投与した。ダルベポエチン アルファは開始用量を2週に1回30μgとし、2週又は4週ごとに1回15~180μgで用量調節を行い、皮下投与した。

V. 治療に関する項目

解析計画	<p>有効性の解析対象集団はFAS*とし、以下のいずれも検証された場合に有効性が検証されたと判断した。</p> <p>①モリデュスタット群の評価期間（第30～36週）における平均Hb値の95%信頼区間の下限が目標Hb値の下限以上かつ信頼区間の上限が目標Hb値の上限未満のとき、目標Hb値内にあると判断した。</p> <p>②非劣性マージンを1.0g/dLとし、群間差の両側95%信頼区間の下限が-1.0g/dLを超える場合、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証されたと判断した。</p> <p>※FAS：最大の解析対象集団（無作為割り付けされ、少なくとも1つのベースラインのHb値があるすべての被験者）</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 評価期間中（第30～36週）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
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● レスポンダー割合 ● 第8週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度（g/dL/週） ● 第4週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度（g/dL/週） ● 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 ● 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
安全性評価項目	重篤な有害事象を含む有害事象など

【結果】

患者背景

平均年齢はモリデュスタット群72.1歳、ダルベポエチン アルファ群71.2歳であり、男性の割合はモリデュスタット群61.0%、ダルベポエチン アルファ群62.5%であった。ベースラインにおけるHb値の平均値は、モリデュスタット群9.84g/dL、ダルベポエチン アルファ群10.00g/dLであった。

無作為割り付けまでのCKD罹患期間の平均値はモリデュスタット群7.4年、ダルベポエチン アルファ群8.6年であった。

慢性腎臓病の主な病因としては、モリデュスタット群で糖尿病性腎症が最も多く、次いで慢性糸球体腎炎であった。ダルベポエチン アルファ群では腎硬化症が最も多かった。

有効性

a) 主要評価項目

評価期間中の平均Hb値及びベースラインからの変化量

評価期間中（第30～36週）の平均Hb値（95%CI）は、モリデュスタット群11.28g/dL（11.07, 11.50）、ダルベポエチン アルファ群11.70g/dL（11.50, 11.90）であり、目標Hb値内であった。

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群1.45g/dL、ダルベポエチン アルファ群1.70g/dLで、その群間差の点推定値（95%CI）は-0.38g/dL（-0.67, -0.08）であり、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：-1.0g/dL）。

平均Hb値及びベースラインからの変化量（第30～36週）

	モリデュスタット (n=82)		ダルベポエチン アルファ (n=80)	
	ベースライン時	評価期間中	ベースライン時	評価期間中
平均Hb値 (g/dL) ※1	9.84 ± 0.64	11.28 ± 0.98 [11.07, 11.50]	10.00 ± 0.61	11.70 ± 0.90 [11.50, 11.90]
ベースラインからの 変化量 (g/dL) ※2		1.45 ± 1.08 [1.21, 1.68]		1.70 ± 1.03 [1.47, 1.92]

FAS

※1 平均値±標準偏差 [95%CI]
※2 調整済み平均値

V. 治療に関する項目

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した被験者の割合

評価期間中の平均Hb値が目標Hb値内の被験者の割合は、モリデュスタット群68.3%、ダルベポエチン アルファ群85.0%であった。目標Hb値の上限以上の被験者の割合は、モリデュスタット群2.4%、ダルベポエチン アルファ群3.8%であり、下限未満の被験者の割合は、モリデュスタット群29.3%、ダルベポエチン アルファ群11.3%であった。また、第40週から第52週までの各来院時において、Hb値が目標Hb値内の被験者の割合は、モリデュスタット群で69.4～83.0%、ダルベポエチン アルファ群で68.2～80.0%であった。

Hb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合

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

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

安全性

副作用の発現は、モリデュスタット群で16/82例（19.5%）、ダルベポエチン アルファ群で3/79例（3.8%）に認められた。主な副作用は、モリデュスタット群で鉄欠乏及び間質性肺疾患（各2例、2.4%）であり、その他の事象は各1例に認められた。ダルベポエチン アルファ群で2例以上に発現した副作用は認められなかった。

重篤な副作用は、モリデュスタット群で2例（間質性肺疾患）認められ、ダルベポエチン アルファ群では認められなかった。

投与中止に至った副作用は、モリデュスタット群で6例（7.3%、間質性肺疾患2例、心嚢液貯留、下痢、悪心、嘔吐、倦怠感、胸水、蕁麻疹各1例）であった。

死亡に至った副作用は、モリデュスタット群で1例（間質性肺疾患）であった。

② 保存期CKD患者（国内第Ⅲ相試験、試験19350）^{5, 6)}

ESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者を対象とした切り替え維持試験

試験の目的	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
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証
対象	ESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者164例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">● eGFRが60mL/min/1.73m²未満（CKDステージ3～5）のもの● ESA投与を受けており、無作為割り付け前8週間以内に1回を超える用量変更が行われていないもの● 保存期CKD患者及び本治験期間中に透析が開始されないと予測されるもの● スクリーニング時に以下に該当するもの<ul style="list-style-type: none">－体重が40kg超、160kg以下－20歳以上の男女－最後の2回に測定されたHb値の平均が10.0g/dL以上13.0g/dL未満

V. 治療に関する項目

	<p>－血清フェリチン値が100ng/mL以上、又はトランスフェリン飽和度が20%以上</p> <p>－血清葉酸値及び血清ビタミンB12値が基準値下限を超える</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 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 ● 無作為割り付け前6ヵ月以内に心（脳）血管イベントの既往歴があるもの ● 無作為割り付け時に持続性でコントロール不良の高血圧（180mmHg/110mmHg以上）があるもの ● 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 <p>※NYHA：ニューヨーク心臓協会</p>
投与方法	<p>対象患者をモリデュスタット群又はダルベポエチン アルファ群のいずれかに無作為割り付けし、52週間投与した。</p> <p>モリデュスタットは開始用量を切り替え前のESA投与量分類に従い25又は50mgとし、目標Hb値を11.0g/dL以上13.0g/dL未満と設定し原則として4週ごとに1回5～200mgで用量調節し、1日1回食後経口投与した。ダルベポエチン アルファは開始用量及び投与間隔を切り替え前のESA投与量分類に従い選択し、2週又は4週ごとに1回15～180μgで用量調節を行い、皮下投与した。</p>
解析計画	<p>有効性の解析対象集団はFAS*とし、以下がいずれも検証された場合に有効性が検証されたと判断した。</p> <p>①モリデュスタット群の評価期間（第30～36週）における平均Hb値の95%信頼区間の下限が目標Hb値の下限以上かつ信頼区間の上限が目標Hb値の上限未満のとき、目標Hb値内にあると判断した。</p> <p>②非劣性マージンを1.0g/dLとし、群間差の両側95%信頼区間の下限が－1.0g/dLを超える場合、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証されたと判断した。</p> <p>※FAS：最大の解析対象集団（無作為割り付けされ、少なくとも1つのベースラインのHb値があるすべての被験者）</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 評価期間中（第30～36週）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
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● レスポンダー割合 ● 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 ● 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
安全性評価項目	重篤な有害事象を含む有害事象など

【結果】

患者背景

平均年齢はモリデュスタット群69.0歳、ダルベポエチン アルファ群72.4歳であり、男性の割合はモリデュスタット群54.9%、ダルベポエチン アルファ群65.9%であった。

ベースラインにおけるHb値の平均値は、モリデュスタット群11.31g/dL、ダルベポエチン アルファ群11.27g/dLであった。

無作為割り付けまでのCKD罹患期間の平均値はモリデュスタット群7.3年、ダルベポエチン アルファ群7.8年であった。

V. 治療に関する項目

慢性腎臓病の主な病因としては、モリデュスタット群で糖尿病性腎症が最も多く、次いで腎硬化症であった。ダルベポエチン アルファ群では腎硬化症が最も多かった。

有効性

a) 主要評価項目

評価期間中の平均Hb値及びベースラインからの変化量

評価期間中（第30～36週）の平均Hb値（95%CI）は、モリデュスタット群11.67g/dL（11.48, 11.85）、ダルベポエチン アルファ群11.53g/dL（11.31, 11.74）であり、目標Hb値内であった。

評価期間の平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群0.35g/dL、ダルベポエチン アルファ群0.26g/dLで、その群間差の点推定値（95%CI）は0.13g/dL（-0.15, 0.40）であり、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：-1.0g/dL）。

平均Hb値及びベースラインからの変化量（第30～36週）

	モリデュスタット (n=82)		ダルベポエチン アルファ (n=82)	
	ベースライン時	評価期間中	ベースライン時	評価期間中
平均Hb値 (g/dL) ※1	11.31±0.68	11.67±0.83 [11.48, 11.85]	11.27±0.64	11.53±0.99 [11.31, 11.74]
ベースラインからの 変化量 (g/dL) ※2	0.35±1.03 [0.12, 0.58]		0.26±1.00 [0.04, 0.48]	

FAS

※1 平均値±標準偏差 [95%CI]

※2 調整済み平均値

b) 主な副次評価項目

レスポonder割合

レスポonder割合 [評価期間中（第30～36週）の平均Hb値が目標Hb値内であること、評価期間中の50%以上のHb値が目標Hb値内にいること、評価期間の終了までに緊急治療（赤血球輸血又は薬効不足によるESA投与）を受けていないことの3つの基準をすべて満たす被験者の割合] は、モリデュスタット群72.0%、ダルベポエチン アルファ群76.8%であり、その群間差の点推定値（95%CI）は、-4.9%（-18.3, 8.6）であった。

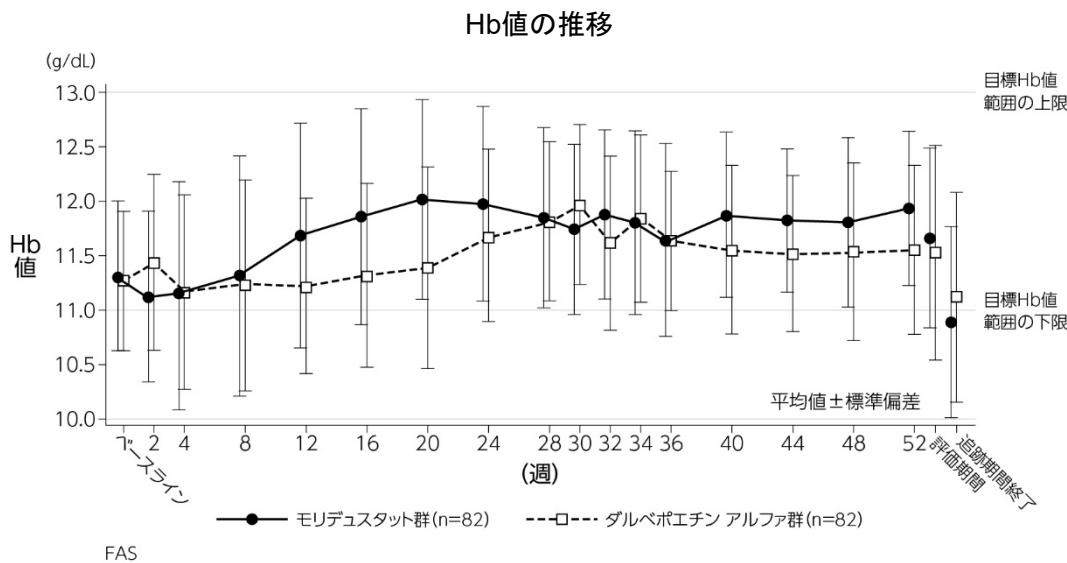
Hb値及びベースラインからの変化量（各来院時の測定値及び評価期間中の平均値）

ベースラインにおける平均Hb値は、モリデュスタット群11.31g/dL、ダルベポエチン アルファ群11.27g/dLであった。

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値（95%CI）は、モリデュスタット群0.35g/dL（0.12, 0.58）、ダルベポエチン アルファ群0.26g/dL（0.04, 0.48）であった。

平均Hb値は、いずれの投与群でもベースライン時から第52週までの各来院時で目標Hb値内に維持された。

V. 治療に関する項目



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した被験者の割合

評価期間中の平均Hb値が目標Hb値内の被験者の割合は、モリデュスタット群80.5%、ダルベポエチン アルファ群82.9%であった。目標Hb値の上限以上の被験者の割合は、モリデュスタット群4.9%、ダルベポエチン アルファ群では認められず、下限未満の被験者の割合は、モリデュスタット群14.6%、ダルベポエチン アルファ群17.1%であった。また、第40週から第52週までの各来院時において、Hb値が目標Hb値内の被験者の割合は、モリデュスタット群で81.7~87.7%、ダルベポエチン アルファ群で70.8~83.1%であった。

Hb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合

第52週までの治療薬投与期間中に少なくとも1つの来院間隔でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群25.6%、ダルベポエチン アルファ群22.0%であった。前回来院からのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合が最も高かった来院は、モリデュスタット群では第4週で7.4%であり、ダルベポエチン アルファ群では第34週で8.8%であった。

各来院間隔のHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の累積割合は、モリデュスタット群では第36週までに22.0%に増加し、第40週に23.2%、第44週及び第48週に24.4%、第52週に25.6%であった。ダルベポエチン アルファ群では第36週までに19.5%に増加し、第40週から第48週まで20.7%、第52週に22.0%であった。

安全性

副作用の発現は、モリデュスタット群で6/82例 (7.3%)、ダルベポエチン アルファ群で1/82例 (1.2%) に認められた。主な副作用は、モリデュスタット群では、鉄欠乏性貧血、糖尿病網膜症、血圧上昇、鉄欠乏、浮動性めまい、頭痛及びそう痒症 (各1例、1.2%)、ダルベポエチン アルファ群では急性腎障害 (1例、1.2%) であった。

投与中止に至った副作用は、モリデュスタット群で2例 (2.4%) [糖尿病網膜症、血圧上昇及び頭痛が各1例 (血圧上昇及び頭痛は同一患者で発現)] であり、ダルベポエチン アルファ群では急性腎障害1例 (1.2%) であった。

重篤な副作用及び、死亡に至った副作用はいずれの群でも認められなかった。

V. 治療に関する項目

③ 血液透析患者（国内第Ⅲ相試験、試験19351）^{7,8)}

ESA未治療の腎性貧血を有する血液透析患者を対象とした貧血改善試験

試験の目的	モリデュスタットの有効性及び安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
対象	ESA未治療の腎性貧血を有する血液透析患者25例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬割り当て前に2週間以上、週1回以上の透析（血液透析に限る）を受けている末期腎不全患者 ● 治験薬割り当て前8週間以内にESA治療又はHIF-PH阻害薬の投与を受けていないもの ● スクリーニング時に以下に該当するもの <ul style="list-style-type: none"> －体重が40kg超、160kg以下 －20歳以上の男女 －最後の2回に測定されたHb値の平均が8.0g/dL以上10.0g/dL未満 －血清フェリチン値が50ng/mL以上 －血清葉酸値及び血清ビタミンB12値が基準値下限を超える
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 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 ● 無作為割り付け前6ヵ月以内に心（脳）血管イベントの既往歴があるもの ● 無作為割り付け時に持続性でコントロール不良の高血圧（180mmHg/110mmHg以上）があるもの ● 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 <p>※NYHA：ニューヨーク心臓協会</p>
投与方法	対象患者にモリデュスタットを24週間投与した。開始用量を75mgとし、目標Hb値を10.0g/dL以上12.0g/dL未満と設定し原則として4週ごとに1回5～200mgで用量調節し、1日1回食後経口投与した。
解析計画	有効性の解析対象集団はFAS [*] とした。 <p>※FAS：最大の解析対象集団（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値があるすべての被験者）</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 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） ● レスポンダー割合
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 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） ● 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 ● 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
その他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 第0週から第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）
安全性評価項目	重篤な有害事象を含む有害事象など

【結果】

患者背景

平均年齢は65.9歳、男性の割合は60.0%であった。

ベースラインにおけるHb値の平均値は9.21g/dLであった。

治験薬割り当てまでのCKD罹患期間の平均値は12年、透析歴の平均値は7.4年であった。

V. 治療に関する項目

慢性腎臓病（CKD）の主な病因としては糖尿病性腎症が最も多く、次いで慢性糸球体腎炎であった。

有効性

a) 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

ベースライン（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）からのHb値の上昇速度の平均値(95%CI)は、第8週時点で -0.030g/dL/週 ($-0.1683, 0.1079$)であった。

また、第0週（初回投与日）からの上昇速度の平均値は 0.080g/dL/週 であった*。

※その他の評価項目。

レスポonder割合

レスポonder割合[評価期間中(第21~24週)の平均Hb値が目標Hb値内であること、評価期間中の50%以上のHb値が目標Hb値内にあること、評価期間の終了までに緊急治療(赤血球輸血又は薬効不足によるESA投与)を受けていないことの3つの基準をすべて満たす被験者の割合]は56.0% [14/25例 (95%CI : 34.9, 75.6)]であった。

b) 主な副次評価項目

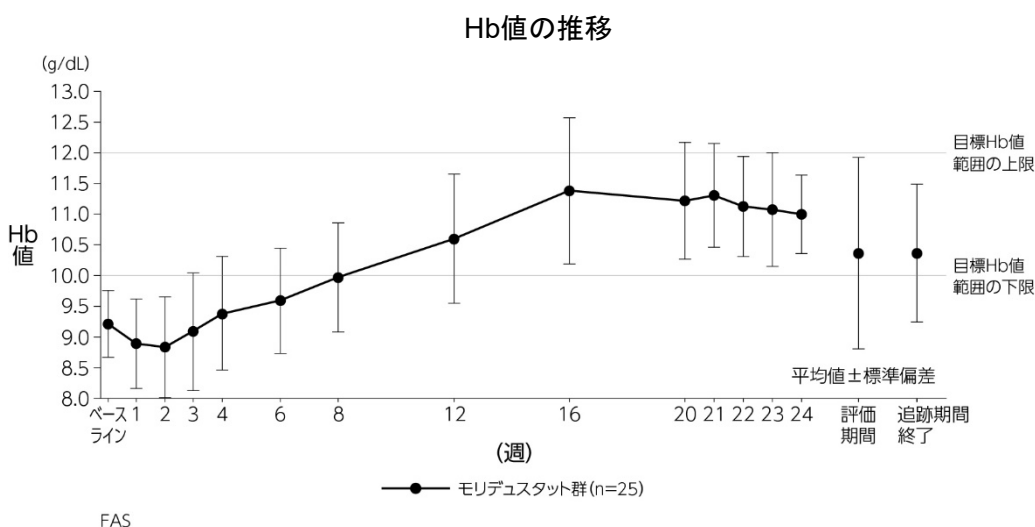
第4週までの最初の用量変更時におけるHb値の上昇速度

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(95%CI)は、 -0.030g/dL/週 ($-0.1668, 0.1074$)であった。

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)

ベースラインにおける平均Hb値(95%CI)は 9.21g/dL (8.99, 9.44)であった。評価期間中の平均Hb値(95%CI)は 10.36g/dL (9.72, 11.01)、平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値(95%CI)は 1.15g/dL (0.53, 1.76)であった。

平均Hb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値内に維持された。



V. 治療に関する項目

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した被験者の割合

評価期間中の平均Hb値が目標Hb値内の被験者の割合は60.0%（15/25例）であり、目標Hb値の上限以上の被験者の割合は8.0%（2/25例）、下限未満の被験者の割合は32.0%（8/25例）であった。

Hb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合

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、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。

安全性

本試験では、副作用及び死亡例は認められなかった。

④ 血液透析患者（国内第Ⅲ相試験、試験19352）^{9, 10)}

ESA治療中の腎性貧血を有する血液透析患者を対象とした切り替え維持試験

試験の目的	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
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較、非劣性検証
対象	ESA治療中の腎性貧血を有する血液透析患者229例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬割り当て前に12週間以上、週1回以上の透析（血液透析に限る）を受けている末期腎不全患者 ● ESA投与を受けており、無作為割り付け前8週間以内に1回を超える用量変更が行われていないもの ● スクリーニング時に以下に該当するもの <ul style="list-style-type: none"> －体重が40kg超、160kg以下 －20歳以上の男女 －最後の2回に測定されたHb値の平均が9.5g/dL以上12.0g/dL未満 －血清フェリチン値が100ng/mL以上、又はトランスフェリン飽和度が20%以上 －血清葉酸値及び血清ビタミンB12値が基準値下限を超える
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 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 ● 無作為割り付け前6ヵ月以内に心（脳）血管イベントの既往歴があるもの ● 無作為割り付け時に持続性でコントロール不良の高血圧（180mmHg/110mmHg以上）があるもの ● 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 <p>※NYHA：ニューヨーク心臓協会</p>
投与方法	対象患者をモリデュスタット群又はダルベポエチン アルファ群のいずれかに無作為割り付けし、52週間投与した。モリデュスタットは開始用量を75mgとし、目標Hb値を10.0g/dL以上12.0g/dL未満と設定し原則として4週ごとに1回5～200mgで用量調節し、1日1回食後経口投与した。ダルベポエチン アルファは開始用量及び投与間隔を切り替え前のESA投与量

V. 治療に関する項目

	分類に従い選択し、週1回又は2週に1回10～180 μ gで用量調節を行い、静脈内投与した。
解析計画	有効性の解析対象集団はFAS*とし、以下がいずれも検証された場合に有効性が検証されたと判断した。 ①モリデュスタット群の評価期間（第33～36週）における平均Hb値の95%信頼区間の下限が目標Hb値の下限以上かつ信頼区間の上限が目標Hb値の上限未満のとき、目標Hb値内にあると判断した。 ②非劣性マージンを1.0g/dLとし、群間差の両側95%信頼区間の下限が-1.0g/dLを超える場合、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証されたと判断した。 ※FAS：最大の解析対象集団（無作為割り付けされ、少なくとも1つのベースラインのHb値があるすべての被験者）
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 評価期間中（第33～36週）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
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● レスポンダー割合 ● 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 ● 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
安全性評価項目	重篤な有害事象を含む有害事象など

【結果】

患者背景

平均年齢はモリデュスタット群66.2歳、ダルベポエチン アルファ群64.8歳であり、男性の割合はモリデュスタット群59.5%、ダルベポエチン アルファ群64.5%であった。

ベースラインにおけるHb値の平均値はモリデュスタット群10.77g/dL、ダルベポエチン アルファ群10.84g/dLであった。

無作為割り付けまでのCKD罹患期間の平均値はモリデュスタット群12.1年、ダルベポエチン アルファ群10.8年であり、透析歴の平均値はモリデュスタット群8.1年、ダルベポエチン アルファ群7.7年であった。

慢性腎臓病の主な病因としては、モリデュスタット群で糖尿病性腎症が最も多く、次いで慢性糸球体腎炎であった。ダルベポエチン アルファ群では慢性糸球体腎炎が最も多かった。

有効性

a) 主要評価項目

評価期間中の平均Hb値及びベースラインからの変化量

評価期間中（第33～36週）の平均Hb値（95%CI）は、モリデュスタット群10.63g/dL（10.42, 10.84）、ダルベポエチン アルファ群10.77g/dL（10.59, 10.95）であり、目標Hb値内であった。

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値は、モリデュスタット群-0.14g/dL、ダルベポエチン アルファ群-0.07g/dLで、その群間差の点推定値（95%CI）は、-0.13g/dL（-0.46, 0.19）であり、モリデュスタットのダルベポエチン アルファに対する非劣性が検証された（非劣性マージン：-1.0g/dL）。

V. 治療に関する項目

平均Hb値及びベースラインからの変化量 (第33~36週)

	モリデュスタット (n=153)		ダルベポエチン アルファ (n=76)	
	ベースライン時	評価期間中	ベースライン時	評価期間中
平均Hb値 (g/dL)※1	10.77±0.64	10.63±1.34 [10.42, 10.84]	10.84±0.65	10.77±0.78 [10.59, 10.95]
ベースラインからの 変化量 (g/dL)※2	-0.14±1.43 [-0.37, 0.09]		-0.07±1.00 [-0.30, 0.16]	

FAS

※1 平均値±標準偏差 [95%CI]

※2 調整済み平均値

b) 主な副次評価項目

レスポンス割合

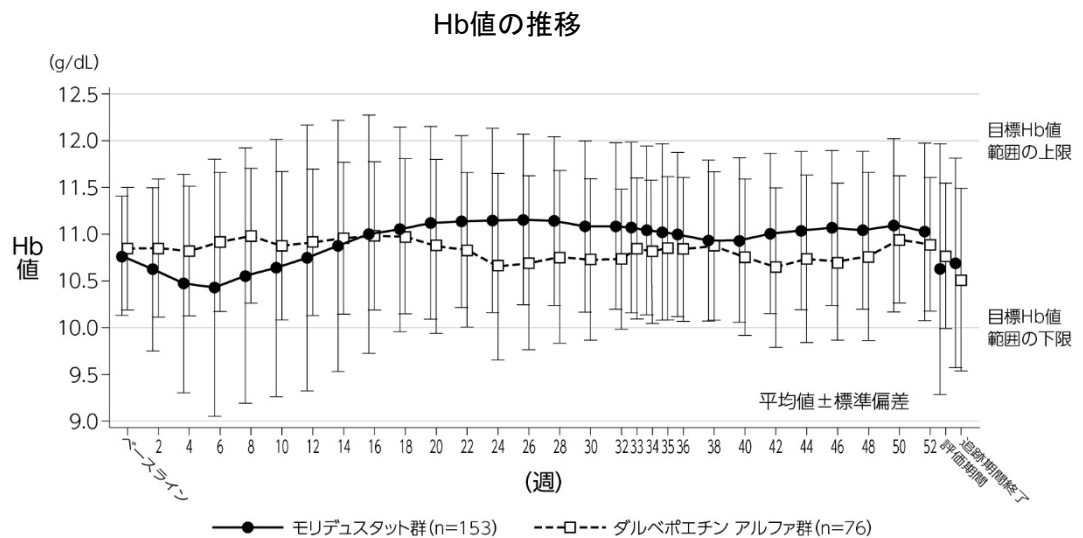
レスポンス割合〔評価期間中(第33~36週)の平均Hb値が目標Hb値内であること、評価期間中の50%以上のHb値が目標Hb値内にあること、評価期間の終了までに緊急治療(赤血球輸血又は薬効不足によるESA投与)を受けていないこと〕の3つの基準をすべて満たす被験者の割合〕は、モリデュスタット群57.5%、ダルベポエチンアルファ群73.7%であり、その群間差の点推定値(95%CI)は-16.4%(-29.1, -3.8)であった。

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)

ベースラインにおける平均Hb値は、モリデュスタット群10.77g/dL、ダルベポエチンアルファ群10.84g/dLであった。

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値(95%CI)は、モリデュスタット群-0.14g/dL(-0.37, 0.09)、ダルベポエチンアルファ群-0.07g/dL(-0.30, 0.16)であった。

平均Hb値は、モリデュスタット群ではベースラインから第6週までやや低下したが、いずれの群でも評価期間を含む第52週まで目標Hb値内で推移した。



FAS

V. 治療に関する項目

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した被験者の割合

評価期間中の平均Hb値が目標Hb値内の被験者の割合は、モリデュスタット群65.4%、ダルベポエチン アルファ群78.9%であった。目標Hb値の上限以上の被験者の割合は、モリデュスタット群10.5%、ダルベポエチン アルファ群9.2%であり、下限未満の被験者の割合は、モリデュスタット群24.2%、ダルベポエチン アルファ群11.8%であった。また、第38週から第52週までの各来院時において、Hb値が目標Hb値内の被験者の割合は、モリデュスタット群で74.6～77.8%、ダルベポエチン アルファ群で68.7～87.9%であった。

Hb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合

第52週までの治験薬投与期間中に少なくとも1つの来院間隔でHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合は、モリデュスタット群49.0%、ダルベポエチン アルファ群47.3%であった。前回来院からのHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合が最も高かった来院は、モリデュスタット群では第34週及び第35週（いずれも8.2%）であり、ダルベポエチン アルファ群では第33週及び第34週（いずれも10.4%）であった。

各来院間隔のHb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の累積割合は、モリデュスタット群では第36週までに45.8%に増加し、第52週に48.4%であった。ダルベポエチン アルファ群では第36週までに43.4%に増加し、第52週に46.1%であった。

安全性

副作用の発現は、モリデュスタット群で8/153例（5.2%）、ダルベポエチン アルファ群で5/76例（6.6%）に認められた。主な副作用は、モリデュスタット群では、心嚢液貯留、緑内障、網膜出血、下痢、胃炎、心電図ST部分下降、ヘモグロビン減少、低カリウム血症、傾眠及び薬疹（各1例、0.7%）、ダルベポエチン アルファ群では左室肥大、悪心、心突然死、体位性めまい及び頭痛（各1例、1.3%）であった。

重篤な副作用は、モリデュスタット群では認められず、ダルベポエチン アルファ群で1例（心突然死）認められた。

投与中止に至った副作用は、モリデュスタット群で1例（0.7%、薬疹）であった。

死亡に至った副作用は、ダルベポエチン アルファ群で1例（心突然死）であった。

⑤ 腹膜透析患者（国内第Ⅲ相試験、試験19353）^{11, 12)}

腎性貧血を有する腹膜透析患者を対象とした貧血改善及び切り替え維持試験

試験の目的	モリデュスタットの有効性及び安全性を検討する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
対象	腎性貧血を有する腹膜透析患者51例（ESA治療有り49例、ESA治療無し2例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">● 治験薬割り当て前に2週間又は12週間以上、腹膜透析を受けている末期腎不全患者（試験期間中に腹膜透析以外の維持透析が開始されないもの）● ESA未治療で下記に該当するもの<ul style="list-style-type: none">－ 治験薬割り当て前8週間以内にESA治療を受けていない－ スクリーニング時の最後の2回に測定されたHb値の平均が8.0g/dL以上11.0g/dL未満－ スクリーニング時の血清フェリチン値が50ng/mL以上 など● ESA治療中で下記に該当するもの<ul style="list-style-type: none">－ 治験薬割り当て前8週間以内にESA治療を受けている

V. 治療に関する項目

	<p>ースクリーニング時の最後の2回に測定されたHb値の平均が10.0g/dL以上13.0g/dL未満</p> <p>ースクリーニング時の血清フェリチン値が100ng/mL以上、又はトランスフェリン飽和度が20%以上 など</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 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 ● 無作為割り付け前6ヵ月以内に心（脳）血管イベントの既往歴があるもの ● 無作為割り付け時に持続性でコントロール不良の高血圧（180mmHg/110mmHg以上）があるもの ● 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 <p>※NYHA：ニューヨーク心臓協会</p>
投与方法	<p>対象患者にモリデュスタットを36週間投与した。開始用量を75mgとし、目標Hb値を11.0g/dL以上13.0g/dL未満と設定し原則として4週ごとに1回5～200mgで用量調節し、1日1回食後経口投与した。</p>
解析計画	<p>有効性の解析対象集団はFAS*とした。</p> <p>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した。</p> <p>※FAS：最大の解析対象集団（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値があるすべての被験者）</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● レスポンダー割合
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 評価期間中（第30～36週）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 ● 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 ● 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）
安全性評価項目	<p>重篤な有害事象を含む有害事象など</p>

【結果】

患者背景

平均年齢は63.3歳、男性の割合は62.7%であった。

ベースラインにおけるHb値の平均値は、治験薬割り当て時の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であった。治験薬割り当てまでのCKD罹患期間の平均値は10.4年、透析歴（腹膜透析）の平均値は2.8年であり、慢性腎臓病の主な病因として最も多かったのは、糖尿病性腎症及び慢性糸球体腎炎であった。

有効性

a) 主要評価項目

レスポナー割合

レスポナー割合 [評価期間中（第30～36週）の平均Hb値が目標Hb値内であること、評価期間中の50%以上のHb値が目標Hb値内にあること、評価期間の終了までに緊急治

V. 治療に関する項目

療（赤血球輸血又は薬効不足によるESA投与）を受けていないことの3つの基準をすべて満たす被験者の割合] は54.9% [28/51例 (95%CI : 40.3, 68.9)] であった。
治験薬割り当て時の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。

b) 主な副次評価項目

評価期間中の平均Hb値及びベースラインからの変化量

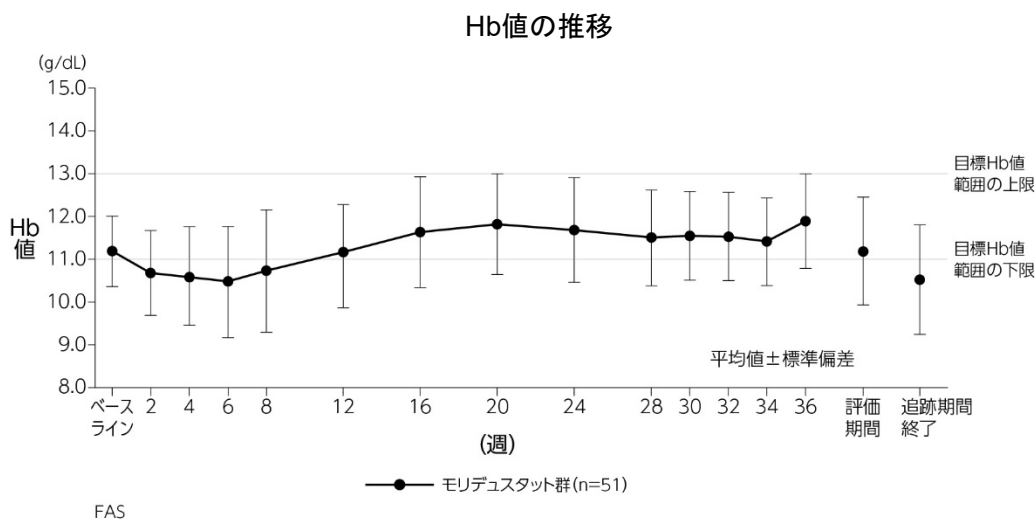
治験薬割り当て時のESA治療の有無別では、ベースラインにおける平均Hb値及び評価期間中の平均Hb値は、ESA治療を受けていた被験者において、それぞれ11.21g/dL及び11.17g/dL、ESA治療を受けていない被験者2例において、それぞれ10.4g/dL及び10.7g/dL並びに11.1g/dL及び11.8g/dLであった。

評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量の平均値 (95%CI) はESA治療を受けていた被験者では-0.04g/dL (-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。

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）

平均Hb値は、評価期間（第30～36週）を含む第12週から第36週の期間では目標Hb値内に維持された。

平均Hb値が目標Hb値内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。



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した被験者の割合

評価期間中の平均Hb値が目標Hb値内の被験者の割合は66.7% (34/51例) であり、目標Hb値の上限以上の被験者の割合は2.0% (1/51例)、下限未満の被験者の割合は31.4% (16/51例) であった。

治験薬割り当て時の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、目標Hb値の上限以上及び下限未満の被験者の割合は、ESA治療を受けていた被験者において、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。

V. 治療に関する項目

Hb値の上昇速度が0.5g/dL/週を超えた被験者の割合

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。治験薬割り当て時の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において42.9% (21/49例)、ESA治療を受けていない被験者において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 (1例) であった。

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～第2週) ～0.209g/dL/週 (第34～36週) であった。

治験薬割り当て時の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～第2週) ～0.237g/dL/週 (第34～36週)、ESA治療を受けていない被験者で、-0.275g/dL/週 (第34～36週) ～0.575g/dL/週 (第4～6週) であった。

安全性

副作用の発現は、12/51例 (23.5%) に認められた。主な副作用は、うつ血性心不全2例 (3.9%) であった。

重篤な副作用は、2例 (好中球減少症及びラクナ梗塞各1例) であった。

投与中止に至った副作用は、2例 (3.9%、ラクナ梗塞及び発疹各1例) 認められた。

本試験で死亡例は認められなかった。

2) 安全性試験

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験を実施した (いずれも海外データ)。試験結果は「VII. 10. 特定の背景を有する患者」を参照。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、

製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

長期特定使用成績調査 (実施予定)

腎性貧血患者を対象とし、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬

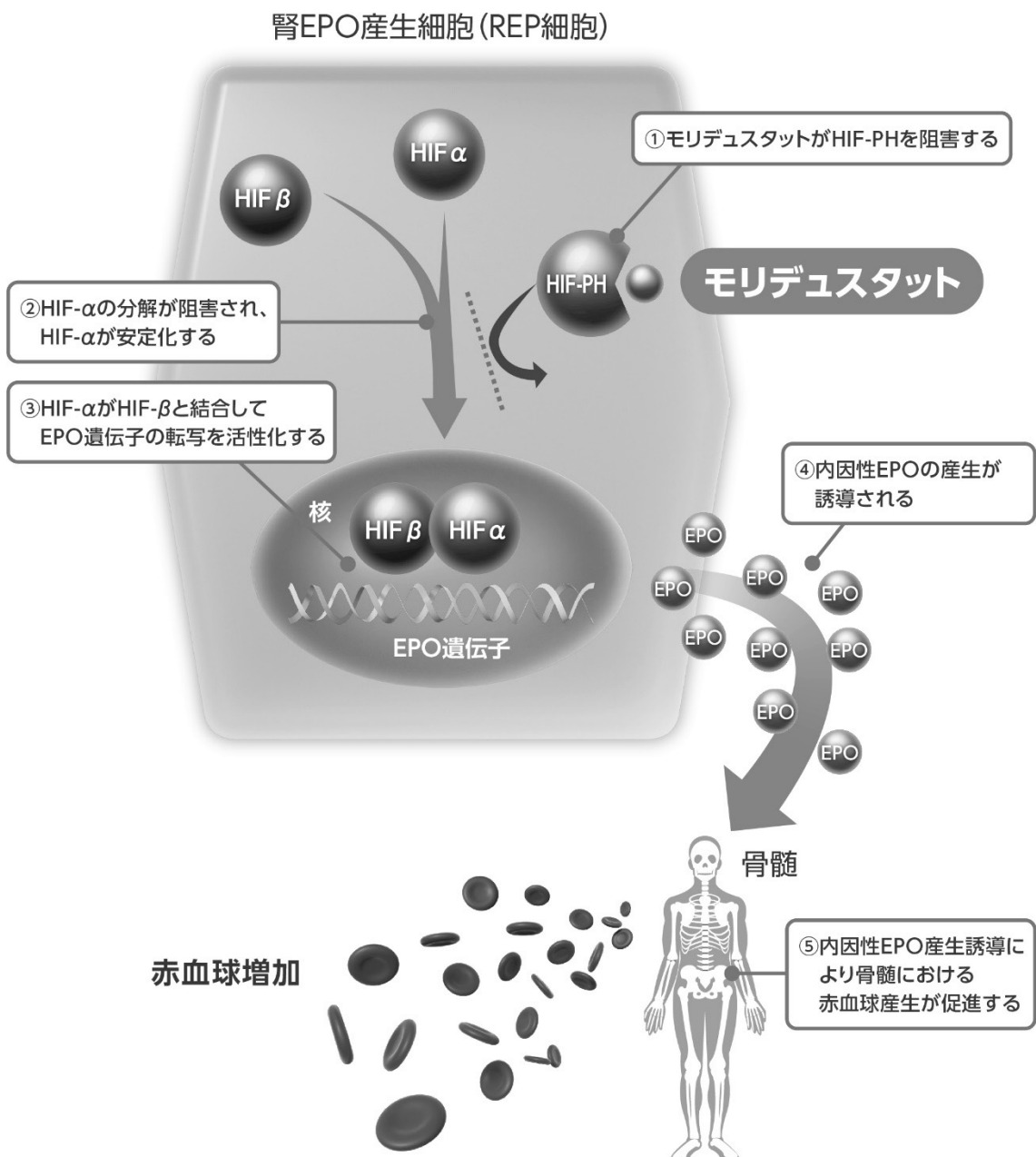
一般名：ロキサデュスタット、バダデュスタット、ダプロデュスタット、エナロデュスタット

注 意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

モリデュスタットは、エリスロポエチン (EPO) の主要な転写因子である低酸素誘導因子 (HIF : hypoxia inducible factor) の分解に関わるHIF-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) を阻害する²⁴⁾。それにより、HIF- α は通常酸素濃度下で分解が抑制され安定化し、HIF- β と結合してEPO遺伝子の転写が活性化する。その結果、内因性EPOの産生が誘導されることにより、赤血球産生が促進する。



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) HIF-PH阻害作用

① HIF-PH阻害作用 (*in vitro*)

HIF-PHの3つのアイソフォーム (HIF-PHD1、HIF-PHD2及びHIF-PHD3) に対するモリデュスタットの阻害作用について検討した。

2-オキソグルタル酸 (20 μ M)、Fe²⁺ (10 μ M) 及びアスコルビン酸 (2mM) を含有する標準アッセイ条件下において、モリデュスタットはHIF-PHD1及びHIF-PHD2の酵素活性を阻害し、IC₅₀値はそれぞれ482nM、276nM、HIF-PHD3に対しては450nMであった。また、HIF-PHD1及びHIF-PHD2に対するIC₅₀値は反応緩衝液中の2-オキソグルタル酸の濃度に依存し、濃度を20 μ Mから0.3 μ Mに減少させると、約10倍又はそれ以上の低下がみられたことから、モリデュスタットは酵素の基質である2-オキソグルタル酸と競合的に阻害することが確認された。なお、反応緩衝液中のFe²⁺又はアスコルビン酸の濃度がそれぞれ30倍及び200倍変動しても、モリデュスタットの効力 (HIF-PHD2に対するIC₅₀値) は2倍を超えて変化することはなかった²⁴⁾。

2-オキソグルタル酸添加後のHIF-PHD1及びHIF-PHD2活性に対するモリデュスタットのIC₅₀値 (nM)

2-オキソグルタル酸 (μ M)	HIF-PHD1	HIF-PHD2
0.3	35	28
1.0	59	49
5.0	214	114
20	482	216

Fe²⁺=10 μ M, アスコルビン酸=2mM

Fe²⁺又はアスコルビン酸添加後のHIF-PHD2活性に対するモリデュスタットのIC₅₀値 (nM)

Fe ²⁺ (μ M)	IC ₅₀ 値	アスコルビン酸 (mM)	IC ₅₀ 値
1	212	0.01	160
3	210	0.2	190
10	380	1	364
30	424	2	233

2-オキソグルタル酸=20 μ M

② HIF安定化作用 (*in vitro*)

モリデュスタットのHIF安定化作用について、HIF標的レポーター遺伝子アッセイにより検討した結果、HRE (hypoxia responsive element : 低酸素応答性領域) プロモーターの制御下にあるホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子の発現を誘導したことから、モリデュスタットはHIF-PHを阻害することにより、HIFを安定化することが示唆された。50%有効濃度 (EC₅₀値) は8.4 μ Mであった。培養液中の過剰Fe²⁺は当該活性に影響を及ぼさなかった。

モリデュスタットがHIF-1 α を安定化させ細胞内濃度を上昇させるHIF-1 α 誘導能について、A549又はHeLa細胞株を用いて検討した結果、HeLa細胞株において、モリデュスタットは120分間のインキュベーションにより、濃度依存的にHIF-1 α を

VI. 薬効薬理に関する項目

安定化し、0.1~0.25 μ Mの間でHIF-1 α は検出閾値を超えて増加し、5 μ M以上で飽和に達した。

また、モリデュスタットは培養細胞において20分以内にHIF-1 α を安定化した。培養液からモリデュスタットを除去後、シクロヘキシミド存在下で40分以内にHIF-1 α 安定化作用が消失したことから、HIF-PH阻害作用は可逆的であることが確認された²⁵⁾。

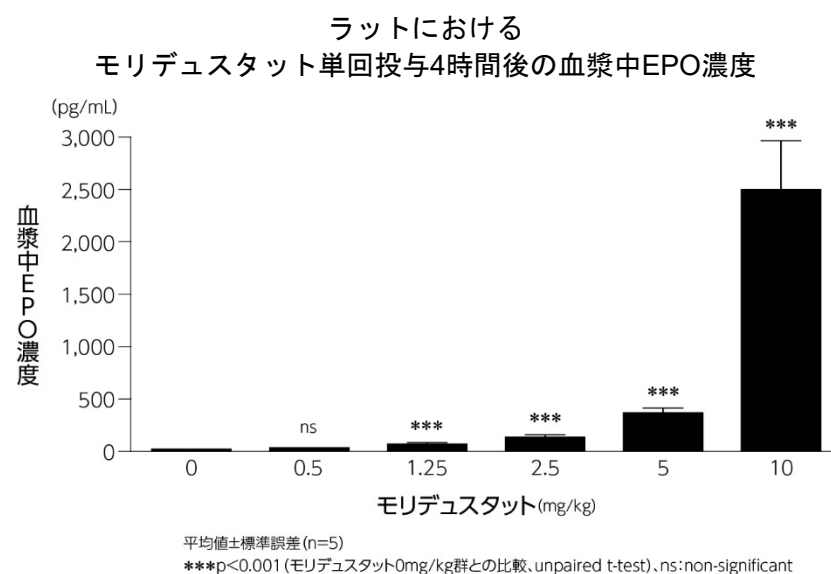
2) 正常げっ歯類におけるEPO誘導及び赤血球産生

① マウスにおける単回投与試験 (*in vivo*)

雄性マウス (n=3) にモリデュスタット (50又は100mg/kg) を単回腹腔内又は経口投与し、4時間後に血漿中EPO濃度を測定した結果、媒体投与群に比べて50mg/kg群で160倍、100mg/kg群では220倍高かった²⁶⁾ (ELISA法)。

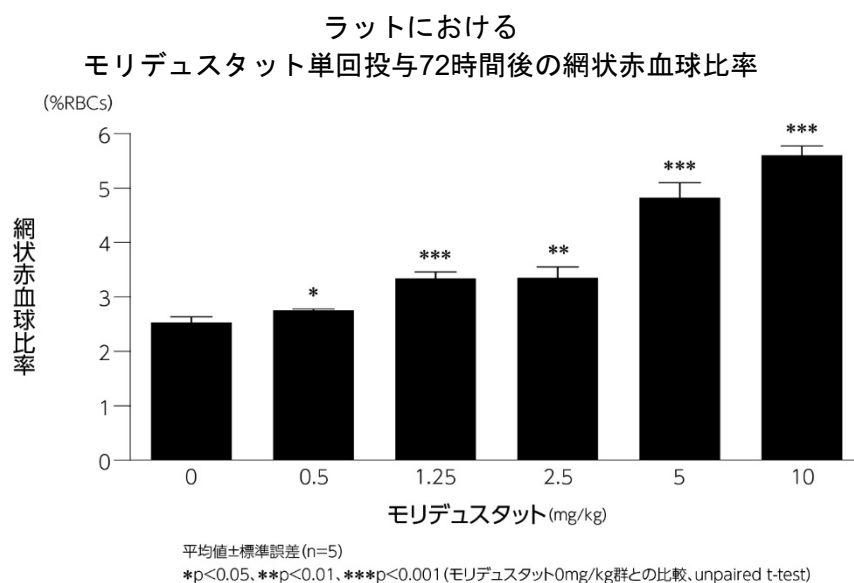
② ラットにおける単回経口投与試験 (*in vivo*)

雄性ラット (n=5) にモリデュスタット (0.5、1.25、2.5、5、10mg/kg) を単回経口投与し、4時間後に血漿中EPO濃度を測定した結果、1.25mg/kg以上の群で、媒体投与群よりも血漿中EPO濃度が上昇し、モリデュスタットによるEPO誘導が確認された²⁶⁾ (ELISA法)。



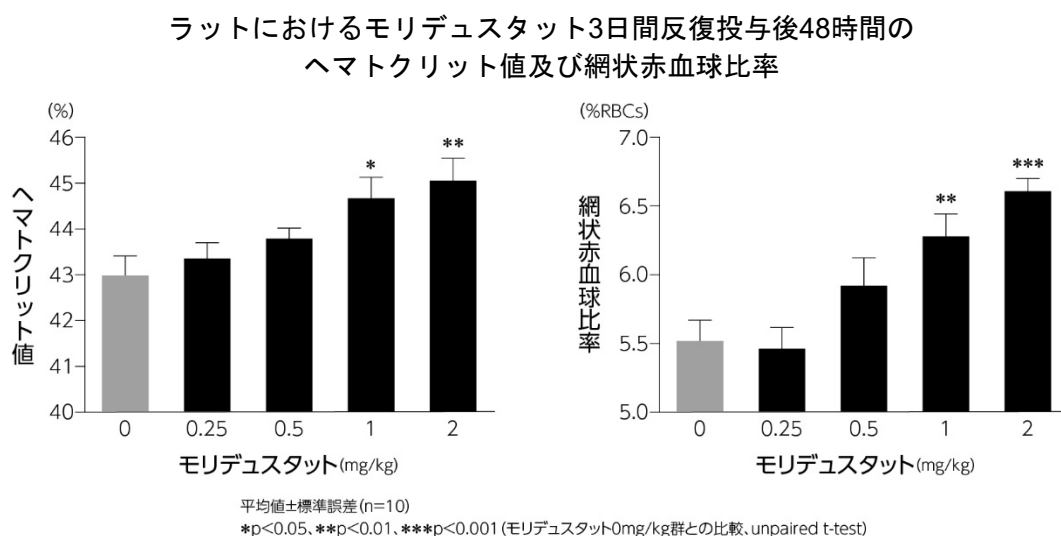
雄性ラット (n=5) にモリデュスタット (0.5、1.25、2.5、5、10mg/kg) を単回経口投与し、72時間後の全赤血球数に対する網状赤血球の比率を算出した結果、モリデュスタットは用量依存的に網状赤血球産生を誘導することが確認された²⁶⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目



③ ラットにおける反復経口投与試験 (*in vivo*)

雄性ラット (n=10) にモリデュスタット (0.25、0.5、1、2mg/kg) を1日1回3日間反復経口投与し、最終投与48時間後のヘマトクリット値及び網状赤血球比率をそれぞれ測定した結果、1mg/kg以上の群で、媒体投与群よりもヘマトクリット値及び網状赤血球比率は増加した²⁷⁾。



更に、ラット (n=12) にモリデュスタット (0.5、1.25、2.5、5mg/kg) を1日1回26日間反復経口投与し、初回投与前及び投与後の週1回、ヘマトクリット値を測定した結果、モリデュスタット1.25mg/kg以上の群でヘマトクリット値は上昇し、1.25mg/kg群では媒体投与群より最終的に約3%高かった。用量反応関係は緩やかで、最高用量では投与前に対しヘマトクリット値は約17%高かった²⁷⁾。

3) イヌ及びサルにおけるEPO誘導及び赤血球産生 (*in vivo*)

ビーグル犬 (n=3) にモリデュスタット (1.25、2.5、5mg/kg) を単回経口投与し、投与2、4、6、24時間後に血漿中EPO濃度を、更に投与72時間後に網状赤血球比率を測定した。その結果、5mg/kg群では、投与4~6時間後に血漿中EPO濃度は最大に達し、

VI. 薬効薬理に関する項目

投与前（ベースライン）に対し約40倍上昇し、投与24時間後にベースラインまで回復した。

更に、モリデュスタット低用量（0.3、0.6、1.25mg/kg）群（n=2又は3）では、0.6mg/kg群において血漿中EPO濃度はベースラインに対し2倍未満上昇したが、0.3mg/kg群では血漿中EPO濃度は上昇しなかった。また、0.6mg/kg以上の群において、用量依存的に網状赤血球比率が増加したのに対し、0.3mg/kg群ではベースラインと同程度であった²⁸⁾。

カニクイザル（雌雄各n=3）に、モリデュスタット（0.5、1.5mg/kg）を1日1回5日間反復経口投与し、血漿中EPO濃度及び血液学的パラメータを測定した。その結果、モリデュスタット1.5mg/kg投与後、各7時間において、血漿中EPO濃度は各ベースライン値よりも有意に上昇した。いずれの投与群においても、各投与24時間後には初回投与前の血漿中EPO濃度レベルに回復した。全6例において、モリデュスタット反復投与によるEPO誘導に対する反応の順応、血漿中でのEPOの蓄積はみられなかった。なお、白血球数及び血小板数に影響はみられなかった²⁹⁾。

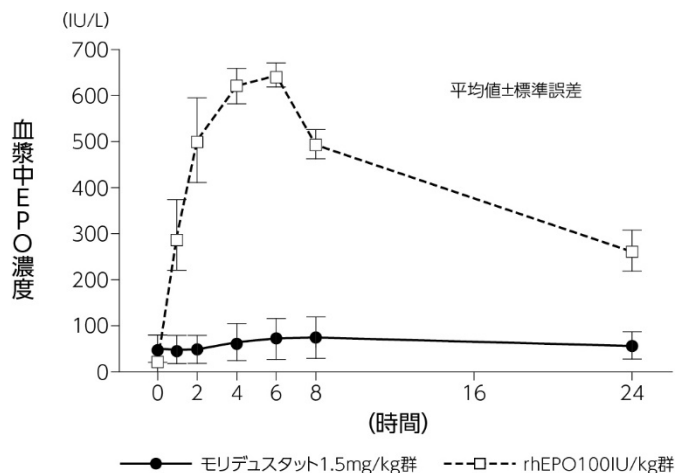
4) ラット及びサルにおける遺伝子組換えヒトエリスロポエチンとの比較（*in vivo*）

雄性ラット（n=10）に遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rhEPO）（25、50、100IU/kg）を週2回4週間反復皮下投与、又はモリデュスタット（2.5mg/kg）を1日1回4週間反復経口投与し、経時的なヘマトクリット値及び30日目のヘモグロビン値を測定した結果、いずれの投与群においても、被験薬投与30日後のヘマトクリット値及びヘモグロビン値は生理食塩液投与群よりも高かった。ヘマトクリット値の上昇の程度及びヘモグロビン値上昇率は、全期間を通してrhEPO100IU/kg投与群とモリデュスタット投与群で類似した³⁰⁾。

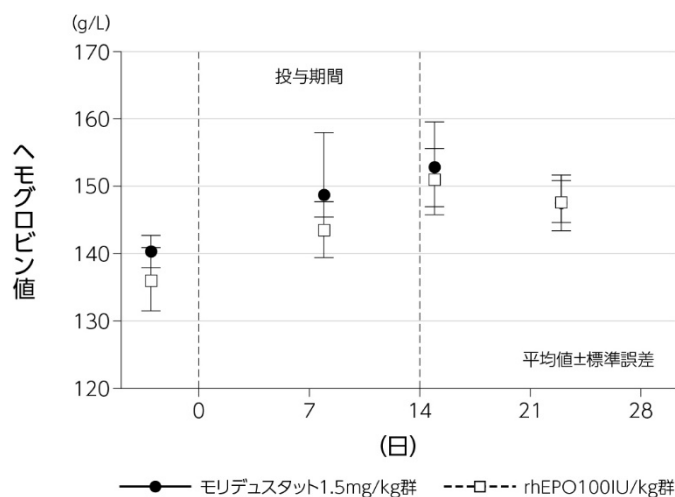
カニクイザル（n=3）にrhEPO（100IU/kg）を単回皮下投与、又はモリデュスタット（1.5mg/kg）を単回経口投与した。また、rhEPO（100IU/kg）を週2回2週間反復皮下投与、又はモリデュスタット（1.5mg/kg）を1日1回2週間反復経口投与した。rhEPO単回投与後の血漿中EPO濃度は、モリデュスタット単回投与による内因性EPO誘導よりも高かった。反復投与試験におけるヘモグロビン値及び赤血球数の増加量は、両群共に測定期間を通してほぼ一致した。網状赤血球比率はrhEPO投与群の方がモリデュスタット投与群よりも約2倍高かった。最終測定日（23日目）にはベースライン値未満まで回復した。網状赤血球比率について、rhEPO投与群では網状赤血球産生が最大に達すると予測される時期（rhEPO投与後4日目）と実際の測定時期（8及び15日目）が一致したため、高値を示したものと推測された。一方、モリデュスタットはベースラインに近いレベルで持続的に内因性EPO産生を刺激することによって、同等の赤血球産生効果をもたらすと考えられる³⁰⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

サルにおけるrhEPO又はモリデュスタット単回経口投与時の
血漿中EPO濃度の経時推移



サルにおけるrhEPO又はモリデュスタット反復経口投与時の
ヘモグロビン値の経時推移



5) ゲンタマイシン誘導腎障害ラットモデル

① EPO誘導 (*in vivo*)

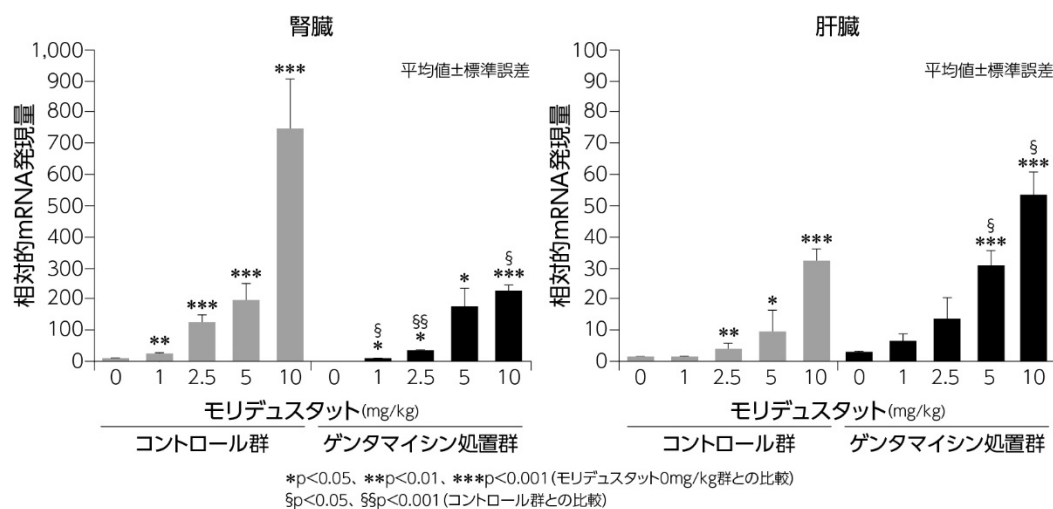
雄性ラット (n=5) にゲンタマイシンを投与し腎障害ラットモデルを作製した。腎障害ラットモデル及び正常ラットのそれぞれにおいて、モリデュスタット (1、2.5、5、10mg/kg) を単回経口投与し、血漿中EPO濃度を測定した結果、コントロール群 (正常ラット) 及びゲンタマイシン処置群 (腎障害ラット) のいずれにおいても2.5mg/kg以上の群でEPO誘導がみられ、用量依存的に上昇した。腎臓におけるEPO mRNA発現量は、両群共に1mg/kg以上の群で増加した。また、ゲンタマイシン処置群 (腎障害ラット) のEPO mRNA発現量はコントロール群 (正常ラット) よりも低かった。肝臓におけるEPO mRNA発現量は、コントロール群 (正常ラット) の正常腎に比べて10分の1以下であったが、両群ともに増加した。肝臓におけるmRNA発現量はコントロール群 (正常ラット) よりもゲンタマイシン処置群 (腎障害ラット) で高かった。

急性及び慢性腎障害のマーカーであるKIM-1、NGAL、GLUT-1、OP及びTIMP-1のmRNA発現量はいずれもゲンタマイシン処置群 (腎障害ラット) でコントロール群

VI. 薬効薬理に関する項目

(正常ラット)よりも増加したが、モリデュスタットの投与はこれらのmRNA発現量に影響しなかった³¹⁾。

正常ラット及び腎障害ラットにおける
モリデュスタット経口投与4時間後の腎臓及び肝臓のEPO mRNA発現量



② 貧血予防及び改善効果 (in vivo)

ラットにゲンタマイシンを投与し、腎障害ラットモデルを作製した。

腎障害ラットモデルにはモリデュスタット (2.5、5、10mg/kg) を、正常ラットには媒体を、それぞれ1日1回週5回4週間反復経口投与した。

モリデュスタット5及び10mg/kg投与群において、ヘマトクリット値の低下は完全に抑制され、最終的なヘマトクリット値はコントロール群 (正常ラット) よりも高かった。2.5mg/kg投与群においても、22日目以降、媒体投与群のヘマトクリット値を上回り、モリデュスタットの効果が確認された。ヘマトクリット値はモリデュスタット投与開始約2週間後にベースライン値まで回復した。また、モリデュスタット投与開始後のヘモグロビン値の経時的推移はヘマトクリット値と一致した³¹⁾。

6) 炎症性貧血ラットモデルにおける低酸素、炎症及び組織傷害性のマーカー遺伝子の mRNA発現量 (in vivo)

雄性ラットにペプチドグリカン-多糖 (PG-PS) を単回投与することにより誘発される炎症性貧血ラットモデル (n=11又は12) 及び正常ラット (n=5) に、モリデュスタット (2.34、4.67mg/kg) を1日1回5週間反復経口投与した。

モリデュスタット投与により、ヘマトクリット値の更なる低下は抑制され、モリデュスタット4.67mg/kg投与群では49日目 (モリデュスタット投与34日目) に正常レベルまで回復した。これには腎臓の単球走化性促進因子 (MCP-1) mRNA及び肝臓のヘプシジン (HAMP) mRNA発現量の低下を伴った。試験終了時点 (54日目) で、モリデュスタット2.34mg/kg投与群では媒体投与群よりもヘマトクリット値が約3%高かった。炎症性貧血モデル群におけるモリデュスタット投与後の腎臓のEPO mRNA発現量はコントロール群 (正常ラット) よりも2倍高かった³²⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

7) HIF標的遺伝子に対する影響 (*in vivo*)

雄性ラットにゲンタマイシンを投与し腎障害ラットモデルを作製した。

腎障害ラットモデル及び正常ラットに、モリデュスタット (1.25、2.5、5、10mg/kg) を単回経口投与し、投与4時間後に摘出腎臓及び肝臓のEPO、ANGPTL-4 (アンジオポエチン様因子4)、ADM (アドレノメジュリン)、CA9 (炭酸脱水酵素9)、PDK-1 (ピルビン酸脱水酵素キナーゼ1)、VEGF-A (血管内皮増殖因子A)、IGFBP-1 (インスリン様増殖因子結合タンパク質)、GLUT-1 (グルコーストランスポーター1)、LDH-A (乳酸脱水酵素A) のmRNA発現量を測定した。腎臓のEPO mRNAは用量依存的に増加し、10mg/kg投与後、コントロール群 (正常ラット) ではベースラインよりも約90倍、ゲンタマイシン処置群 (腎障害ラット) では約250倍高かった。肝臓のEPO mRNA発現量は、両群共に、正常腎と比べて10分の1以下であった。EPOを除くそのほかのHIF標的遺伝子は誘導されないか、又は誘導されてもわずかであり、コントロール群 (正常ラット) とゲンタマイシン処置群 (腎障害ラット) との間で、mRNA発現量に差はなかった³³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

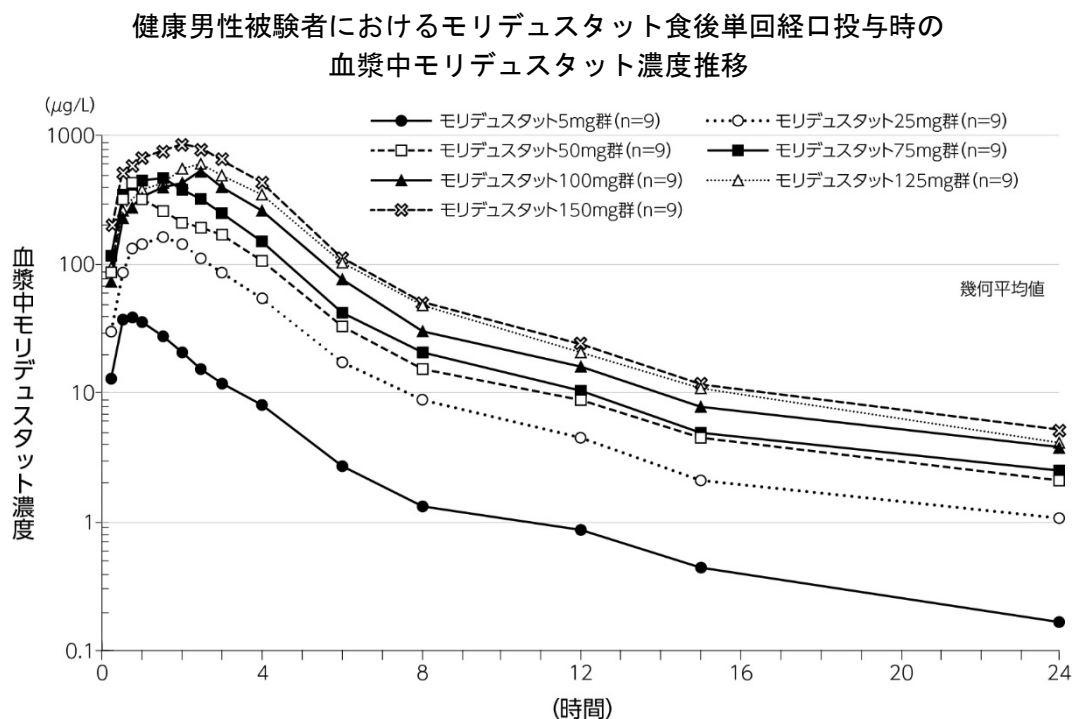
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 健康成人を対象とした単回・反復投与試験

<単回投与>

日本人健康男性被験者各9例にモリデュスタット(5、25、50、75、100、125又は150mg)[※]を食後に単回経口投与した場合、血漿中モリデュスタット濃度は投与0.5～2時間後に最高血漿中濃度(C_{max})に達し、AUC及びC_{max}はほぼ投与量に比例して増加した¹³⁾。

[※]本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。



モリデュスタット食後単回投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ

投与量	AUC (0-∞) (µg·h/L)	C _{max} (µg/L)	t _{max} [※] (h)	t _{1/2} (h)
5mg (n=9)	112 (11.6)	57.7 (28.5)	0.50 (0.50-1.50)	5.57 (24.0)
25mg (n=9)	614 (19.4)	226 (28.0)	1.00 (0.50-2.50)	8.80 (38.5)
50mg (n=9)	1230 (11.2)	511 (45.9)	0.50 (0.50-3.00)	9.46 (24.2)
75mg (n=9)	1710 (23.0)	640 (32.5)	0.75 (0.50-1.50)	9.69 (35.8)
100mg (n=9)	2510 (20.8)	988 (49.2)	2.00 (0.50-4.00)	7.05 (41.8)
125mg (n=9)	3020 (21.7)	1100 (27.9)	1.50 (0.50-4.00)	9.41 (39.3)
150mg (n=9)	3780 (17.6)	1220 (21.4)	2.00 (0.25-4.00)	8.75 (25.0)

幾何平均値 (幾何CV%)

[※]t_{max}は中央値 (最小値-最大値)

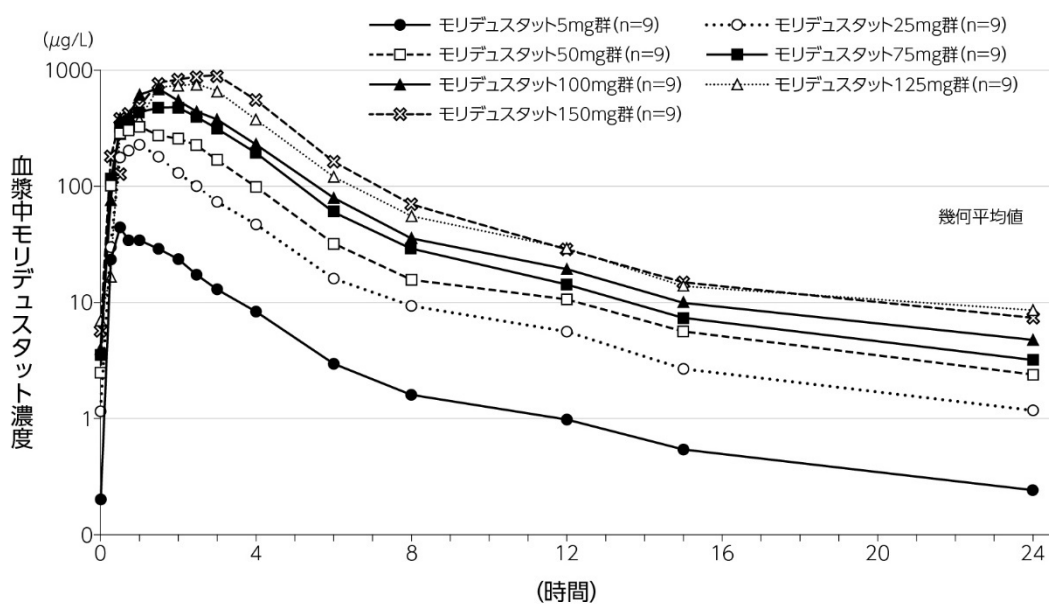
VII. 薬物動態に関する項目

<反復投与>

日本人健康男性被験者各9例にモリデュスタット(5、25、50、75、100、125又は150mg)[※]を食後に1日1回5日間反復経口投与した場合、5日間反復投与後のAUC(0-24)_{ss}は用量比例的に増加した。反復投与開始後、血漿中モリデュスタット濃度は速やかに定常状態に達し、時間依存性は認められなかった¹³⁾。

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

健康男性被験者におけるモリデュスタット1日1回食後5日間反復経口投与時の
血漿中モリデュスタット濃度推移



モリデュスタット1日1回食後5日間反復投与時の
血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ

	AUC(0-24) _{ss} ^{※1} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max,ss} ($\mu\text{g/L}$)	t _{max,ss} ^{※2} (h)	t _{1/2,ss} (h)
5mg (n=9)	120 (11.9)	55.6 (50.6)	0.50 (0.25-2.00)	6.25 (37.4)
25mg (n=9)	657 (19.6)	319 (40.0)	1.00 (0.50-2.50)	6.20 (54.1)
50mg (n=9)	1260 (16.0)	606 (31.4)	0.75 (0.50-2.50)	7.87 (66.0)
75mg (n=9)	2030 (28.3)	698 (41.2)	2.00 (0.50-2.00)	6.52 (32.1)
100mg (n=9)	2530 (21.5)	1008 (55.5)	1.50 (0.50-3.00)	7.45 (30.0)
125mg (n=9)	3140 (22.1)	953 (29.5)	2.00 (0.50-2.50)	8.26 (42.4)
150mg (n=9)	4030 (13.3)	1150 (14.0)	2.50 (2.00-3.00)	6.90 (25.8)

幾何平均値(幾何CV%)

※1 ss: 定常状態

※2 t_{max,ss}は中央値(最小値-最大値)

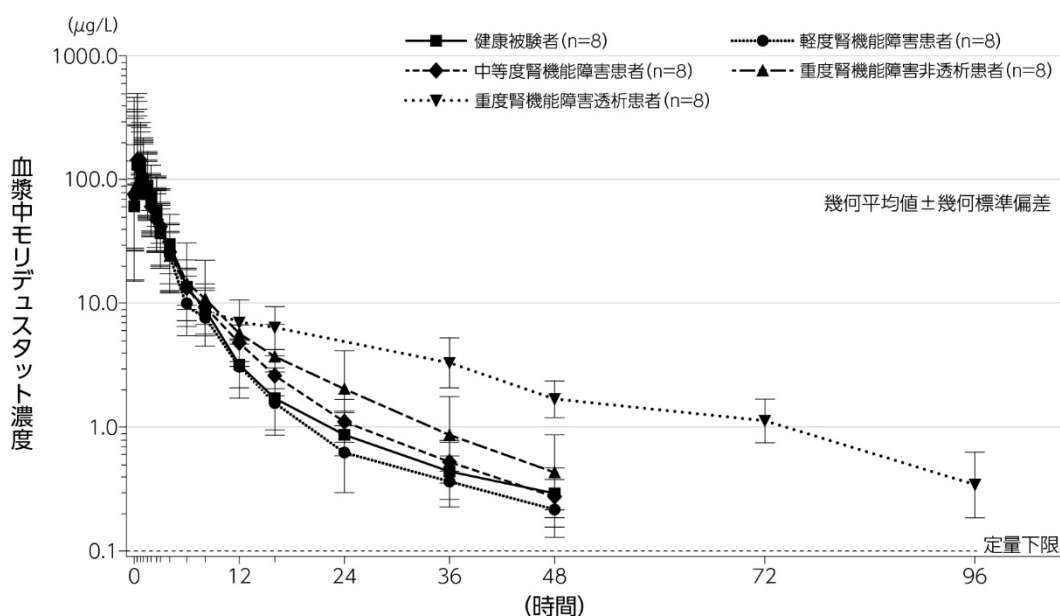
VII. 薬物動態に関する項目

② 腎機能障害患者（外国人データ）

健康被験者及び軽度から重度（透析患者含む）の腎機能障害患者〔軽度：eGFR 60～89 mL/min/1.73m²、中等度：eGFR 30～59mL/min/1.73m²、重度（非透析）：eGFR 30 mL/min/1.73m²未満、及び重度（透析）：eGFR 30mL/min/1.73m²未満〕各8例にモリデュスタット20mg^{*}を空腹時単回経口投与した場合、血漿中モリデュスタット濃度は投与後速やかに最高血漿中濃度に到達し、その後二相性を示して低下した。健康被験者と非透析の腎機能障害患者におけるモリデュスタット濃度は終末相においてほぼ同様の傾きで消失したが、透析患者では血漿中からの消失にやや遅延が認められた¹⁸⁾。

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

腎機能障害患者及び健康被験者における
モリデュスタット20mg空腹時単回経口投与時の血漿中モリデュスタット濃度推移



腎機能障害患者及び健康被験者におけるモリデュスタット20mg
空腹時単回経口投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ

投与群	AUC (0-∞) (µg·h/L)	C _{max} (µg/L)	t _{max} ^{**} (h)	t _{1/2} (h)	
健康被験者 (n=8)	457 (36.9)	208 (53.0)	0.75 (0.25-2.00)	13.2 (44.6)	
腎機能障害患者	軽度 (n=8)	420 (42.3)	285 (46.4)	0.50 (0.25-1.00)	10.2 (99.9)
	中等度 (n=8)	486 (37.0)	230 (56.5)	0.75 (0.25-2.50)	13.8 (102)
	重度非透析 (n=8)	512 (64.2)	227 (57.3)	0.50 (0.25-1.00)	11.5 (26.0)
	重度透析 (n=8)	653 (50.9)	277 (72.0)	0.50 (0.25-1.00)	19.2 (21.6)

幾何平均値（幾何CV%）

※t_{max}は中央値（最小値-最大値）

VII. 薬物動態に関する項目

③ 血液透析又は腹膜透析施行中の腎機能障害患者（外国人データ）

健康被験者16例及び透析患者（血液透析患者、腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者）各8例にモリデュスタット75mgを空腹時単回経口投与した場合、投与直後の血漿中濃度推移は、モリデュスタットの投与のタイミング（透析日投与又は非透析日投与）にかかわらず、それぞれの透析患者と健康被験者の間で類似していた。また、モリデュスタットの血漿中濃度時間曲線は、透析法及び投与のタイミングにかかわらず、透析患者間で同様であった²⁰。

透析患者におけるモリデュスタット75mg空腹時単回経口投与時の
血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ

投与群		AUC (0-∞) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/L}$)	t _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
血液透析 (n=8)	透析日	1810 (43.8)	674 (55.8)	0.63 (0.50-6.00)	20.4 (25.1)
	非透析日	2040 (41.9)	940 (48.0)	0.50 (0.27-0.75)	31.3 (30.6)
腹膜透析 (n=8)	透析日	2290 (39.8)	922 (42.1)	0.50 (0.25-1.00)	24.9 (45.4)
	非透析日	2410 (38.2)	982 (42.1)	0.50 (0.50-1.00)	21.9 (49.3)
血液ろ過透析 (n=8)	透析日	1950 (49.3)	837 (46.7)	0.88 (0.50-2.00)	24.1 (31.4)
	非透析日	1980 (43.4)	716 (57.1)	0.75 (0.50-1.00)	18.7 (25.0)

幾何平均値（幾何CV%）

※t_{max}は中央値（最小値-最大値）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響

日本人健康男性被験者（12例）に、モリデュスタット50mgを高カロリー・高脂肪食摂取後に単回経口投与した場合、空腹時投与と比較してAUC（0-∞）及びC_{max}はそれぞれ23.3%、41.1%低下し、t_{max}は1時間遅延した³⁴。

② 本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

<アタザナビル>（外国人データ）

健康男性被験者（13例）にアタザナビル400mgを1日1回4日間食後に反復投与した後、アタザナビル400mgとモリデュスタット25mgを単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りであった³⁵。

併用薬	併用薬投与量	モリデュスタット 投与量	例数	幾何平均値の比 [*]	
				AUC (0-∞)	C _{max}
アタザナビル	400mg	25mg	13	2.07 [1.87, 2.29]	2.07 [1.53, 2.79]

※モリデュスタット単独投与時に対するアタザナビル併用投与時の比の点推定値 [90%信頼区間]

VII. 薬物動態に関する項目

<経口鉄剤> (外国人データ)

健康男性被験者 (14例) に硫酸鉄 (II) 304mg (二価鉄として100mg) とモリデュスタット150mgを空腹時に単回併用投与したとき、硫酸鉄 (II) グリシン567.7mg (二価鉄として100mg、腸溶コーティング製剤) とモリデュスタット150mgを空腹時に単回併用投与したとき、及びモリデュスタット150mg空腹時投与4又は2時間前、又は1時間後に硫酸鉄 (II) 304mg (二価鉄として100mg) を単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りであった^{36, 37)}。

併用薬	併用薬投与量	モリデュスタット投与量	投与条件	例数	幾何平均値の比 ^{※1}	
					AUC (0-∞)	C _{max}
硫酸鉄	304mg	150mg	同時投与	14 ^{※2}	0.25 [0.19, 0.33]	0.16 [0.12, 0.22]
			硫酸鉄投与4時間後にモリデュスタット投与	14	0.91 [0.77, 1.07]	0.90 [0.64, 1.26]
			硫酸鉄投与2時間後にモリデュスタット投与	14	0.84 [0.71, 0.99]	1.00 [0.71, 1.40]
			硫酸鉄投与1時間前にモリデュスタット投与	14	0.74 [0.63, 0.88]	0.88 [0.63, 1.23]
硫酸鉄グリシン	567.7mg		同時投与	14	0.50 [0.42, 0.60]	0.54 [0.39, 0.76]

※1 モリデュスタット単独投与時に対する硫酸鉄又は硫酸鉄グリシン併用投与時の比の点推定値 [90%信頼区間]

※2 AUC (0-∞) は12例

健康男性被験者 (11例) に硫酸鉄 (II) 304mg (二価鉄として100mg) とモリデュスタット150mgを食後に単回併用投与したとき、及びモリデュスタット150mg食後投与1時間前又は1時間後に併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りであった³⁸⁾。

併用薬	併用薬投与量	モリデュスタット投与量	投与条件	例数	幾何平均値の比 ^{※1}	
					AUC (0-∞)	C _{max}
硫酸鉄	304mg	150mg	同時投与	11 ^{※2}	0.49 [0.42, 0.58]	0.39 [0.29, 0.51]
			硫酸鉄投与1時間後にモリデュスタット投与	11	0.80 [0.70, 0.93]	0.80 [0.60, 1.06]
			硫酸鉄投与1時間前にモリデュスタット投与	11 ^{※3}	0.66 [0.57, 0.77]	0.60 [0.45, 0.80]

※1 モリデュスタット単独投与時に対する硫酸鉄併用投与時の比の点推定値 [90%信頼区間]

※2 AUC (0-∞) は8例

※3 AUC (0-∞) は9例

VII. 薬物動態に関する項目

<酢酸カルシウム> (外国人データ)

健康男性被験者(15例)に酢酸カルシウム1900mgとモリデュスタット150mgを空腹時に単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りであった³⁶⁾。

併用薬	併用薬投与量	モリデュスタット投与量	例数	幾何平均値の比 [*]	
				AUC (0-∞)	C _{max}
酢酸カルシウム	1900mg	150mg	15	0.85 [0.67, 1.09]	0.53 [0.39, 0.72]

※モリデュスタット単独投与時に対する酢酸カルシウム併用投与時の比の点推定値 [90%信頼区間]

<酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤> (外国人データ)

健康男性被験者(12例)に酸化アルミニウム900mg・水酸化マグネシウム600mg配合剤とモリデュスタット50mgを空腹時に単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りであった³⁹⁾。

併用薬	併用薬投与量	モリデュスタット投与量	例数	幾何平均値の比 [*]	
				AUC (0-∞)	C _{max}
酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤	900mg・600mg	50mg	12	0.67 [0.60, 0.75]	0.36 [0.26, 0.51]

※モリデュスタット単独投与時に対する酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤併用投与時の比の点推定値 [90%信頼区間]

<オメプラゾール> (外国人データ)

健康男性被験者(12例)にオメプラゾール40mgを1日1回4日間空腹時に反復投与した後、オメプラゾール40mgとモリデュスタット50mgを空腹時に単回併用投与したときのモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りであった³⁹⁾。

併用薬	併用薬投与量	モリデュスタット投与量	例数	幾何平均値の比 [*]	
				AUC (0-∞)	C _{max}
オメプラゾール	40mg	50mg	12	0.95 [0.85, 1.07]	0.96 [0.68, 1.35]

※モリデュスタット単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の比の点推定値 [90%信頼区間]

<その他の薬剤：BCRP阻害薬> (外国人データ)

健康男性被験者(4例)にモリデュスタット25mgを単回投与したとき、投与されたモリデュスタットの90%以上が吸収され、放射能の胆汁排泄及び/又は消化管内への分泌(糞中排泄)は6.27%以下であり、モリデュスタットの吸収及び排泄へのBCRPの関与は小さいと考えられた⁴⁰⁾。

③ 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

<ロスバスタチン> (外国人データ)

健康男性被験者(15例)にロスバスタチン5mgとモリデュスタット150mgを空腹時に単回併用投与したとき、及びロスバスタチン5mgを空腹時に単回投与し、その3時間後にモリデュスタット150mgを単回併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響は下表の通りであった⁴¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

併用薬	併用薬 投与量	モリデュ スタット 投与量	投与条件	例数	幾何平均値の比 ^{※1}	
					AUC (0-∞)	C _{max}
ロスバ スタチン	5mg	150mg	同時投与	15 ^{※2}	1.11 [0.96, 1.28]	1.30 [1.11, 1.52]
			モリデュ スタット投与3 時間前にロ スバスタチ ン投与	15 ^{※2}	0.95 [0.82, 1.09]	0.98 [0.83, 1.14]

※1 モリデュスタット単独投与時に対するロスバスタチン併用投与時の比の点推定値 [90%信頼区間]

※2 AUC (0-∞) は14例

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス (外国人データ)

健康男性被験者 (16例) にモリデュスタット25mgを静脈内投与したときのクリアランスは28.7L/hであった⁴²⁾。

(5) 分布容積

日本人健康被験者 (27例) にモリデュスタット (25、50、75mg) を食後単回経口投与したときの分布容積 (V/F) は、517~612Lであった¹³⁾。

健康男性被験者 (16例) にモリデュスタット25mgを静脈内投与したときの分布容積 (V_{ss}) は46.9Lであった (外国人データ) ⁴²⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

腎性貧血を有するCKD患者を対象とした国際共同第II相試験 (試験15141、15261、16208) のデータを用いて実施した母集団薬物動態解析の結果 (n=296)、本剤の薬物動態は、一次吸収過程を含む2-コンパートメントモデルで表すことができた。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因^{43, 44)}

① 体重

体重はCL/F（見かけの全身クリアランス）及びV/F（見かけの分布容積）の共変量として同定された。

② 年齢

国際共同第Ⅱ相試験においては、年齢がCL/Fの共変量として同定された。

③ 性別

非高齢（18～45歳）及び高齢（65～85歳）健康男女被験者に、モリデュスタット20mgを空腹時に単回経口投与したときのモリデュスタット曝露量は、男性被験者よりも女性被験者の方が高かった⁴⁵⁾。母集団薬物動態解析において体重がモリデュスタットの共変量であることを踏まえると、男女における曝露量の違いが生じた可能性の1つとして、体重の影響が示唆された。

④ 民族

民族はCL/F及びV/Fの共変量ではなかった。

⑤ 腎機能障害

国際共同第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析においては、透析患者のC_{max}は非透析患者よりも低値を示した。また、保存期CKD患者では、eGFRや血清シスタチンCがCL/Fの共変量として同定された。国際共同第Ⅱ相試験においては、eGFRの増加に伴いAUCは低下し、国内第Ⅲ相試験においては、血清シスタチンCの増加に伴いCLは低下した。

いずれの透析患者においても健康被験者より高い曝露量を示したが、血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析の透析実施の有無（透析日投与又は非透析日投与）により、モリデュスタットの薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

M-1の曝露量は腎機能の低下に伴って上昇した。これは、腎機能の低下に伴ってM-1の腎排泄速度が低下したためと考えられる。

⑥ 肝機能障害

母集団薬物動態解析において、総ビリルビン値がCL/Fの共変量として同定され、総ビリルビン値の増加に伴いAUCが増加した。モリデュスタットの曝露量は、健康被験者と比較して肝機能障害患者で高く、肝機能障害の重症度に応じて増加した。

また、M-1の曝露量は健康被験者とChild-Pugh A及びBの患者の間で意味のある差はなかった。

4. 吸収（外国人データ）

健康男性被験者（4例）に¹⁴C標識したモリデュスタット25mg（[¹⁴C]モリデュスタット）を単回経口投与したとき、放射能の90.7%が尿中に、6.27%が糞中に排泄された⁴⁶⁾。

また、健康男性被験者（16例）にモリデュスタット50mgを空腹時経口投与したときの、モリデュスタット25mg静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは59.0%であった⁴²⁾。高い吸収率に対して、絶対的バイオアベイラビリティが低値を示した理由は、肝での初回通過効果に起因することが考えられる。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性（ラット）

アルビノラットに $[^{14}\text{C}]$ モリデユスタット 5mg/kg を単回経口投与したとき、ほとんどの臓器・組織では投与0.5時間後に最高放射能濃度に到達した。血液中における最高放射能濃度は $680\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ であった。また、脳における最高放射能濃度は $20.4\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ であり、主要臓器の中で最も低かった⁴⁷⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性（ラット）

妊娠18日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ モリデユスタット 5mg/kg を単回経口投与したとき、胎仔のすべての臓器・組織中放射能濃度は投与2時間後に最高放射能濃度に到達した。脳を除く胎仔臓器・組織の最高放射能濃度は母動物血液の最高放射能濃度に対して約0.3であった（胎仔脳では0.08）。また、胎仔の臓器・組織の最高放射能濃度は脳及び骨格筋を除いて対応する母動物の臓器・組織の最高放射能濃度よりも低かった⁴⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性（ラット）

授乳中ラット（分娩後10日目）に $[^{14}\text{C}]$ モリデユスタット 1mg/kg を単回静脈内投与したとき、母動物に投与後8及び24時間後の哺乳ラット体内には、それぞれ投与した放射能の0.48～0.75%及び～0.13%に相当する放射能が認められ、少量のモリデユスタット及び/又は代謝物の乳汁移行が認められた⁴⁹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性（ラット）

アルビノラットに $[^{14}\text{C}]$ モリデユスタット 5mg/kg を単回経口投与後、ほとんどの臓器・組織では投与0.5時間後に最高放射能濃度に到達した。最高放射能濃度が最も高かったのは、腎臓（ $8720\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ ）、肝臓（ $3870\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ ）及び副腎（ $2450\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ ）であり、それぞれ血液（ $680\mu\text{g}\cdot\text{eq/L}$ ）における放射能濃度の12.8、5.7及び3.6倍であった。皮膚、骨格筋、肺、胸腺、骨髄、心臓、脂肪、脾臓、精巣及び精嚢を含むほとんどの臓器・組織中の放射能濃度は血液と同程度か、血液より低かった。複数の臓器・組織内部では不均一な分布が認められ、腎臓では腎乳頭及び腎髄質周辺部での濃度が高く、副腎では皮質での濃度がより高かった⁴⁷⁾。

有色ラットにおける色素含有組織（眼球など）に対する特異的親和性は認められなかった。また、雌ラットに経口投与したときの分布パターンは雄ラットと同じであった。卵巣及び子宮の放射能濃度は血液と同程度（投与24時間後）又はやや高値（投与30分後）であった⁴⁷⁾。血液中のモリデユスタットは主に血漿に分布し、全血中濃度/血漿中濃度は0.62であった⁵⁰⁾。

(6) 血漿蛋白結合率（*in vitro*）

モリデユスタット及びN-グルクロン酸抱合体のヒト血漿タンパク結合率はそれぞれ79.3%及び16.8%であり、主な結合タンパクはアルブミンであった⁵⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

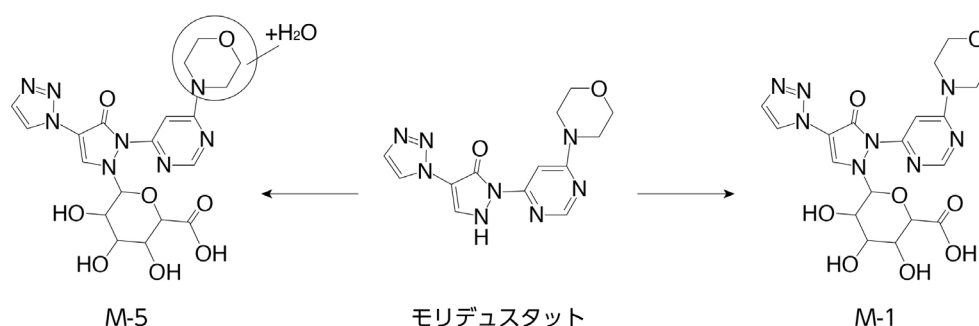
(1) 代謝部位及び代謝経路

主要代謝部位：肝臓

モリデュスタットは主にUGT1A1による代謝経路により代謝され、薬理的に不活性なN-グルクロン酸抱合体（代謝物M-1）に変換された。その他にもUGT1A3、1A7及び1A8によっても少量のM-1が生成した（*in vitro*）⁵¹⁾。

健康男性被験者（4例）に¹⁴Cモリデュスタット25mgを液剤にて空腹時に単回経口投与したとき、血漿中モリデュスタット及びN-グルクロン酸抱合体のAUC（0-t_{last}）は、それぞれ血漿中総放射能の17.7%、82.3%であり、N-グルクロン酸抱合体が主要な代謝物であった。また、尿中にはモリデュスタット及びM-1に加えて、わずかに代謝物M-5（一次酸化代謝に続く、グルクロン酸抱合による産生と想定される）が検出された（外国人データ）⁴⁶⁾。

ヒトにおけるモリデュスタットの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

① グルクロン酸抱合

組換えUGT分子種を用いた検討では、M-1は、主にUGT1A1及び1A9によって産生され、UGT1A3、1A7及び1A8によっても少量産生された。UGT1A1選択的阻害薬のアタザナビルは、肝及び腸マイクロソームにおけるM-1の産生をそれぞれ阻害薬非存在下の約32%及び25%に低下させた。また、UGT1A9選択的阻害薬のニフルム酸は腎及び肝マイクロソームにおけるM-1の産生をそれぞれ阻害薬非存在下の20%及び76%に低下させた。ヒト肝マイクロソームにおけるM-1の産生については、UGT1A1に特異的な反応であるエストラジオールのグルクロン酸抱合との相関は高かったが、UGT1A9に特異的な反応であるプロポフォルのグルクロン酸抱合との相関は低かった⁵²⁾。

② CYP分子種に対する阻害作用

モリデュスタットはCYP1A1に対して強い阻害作用を示し、IC₅₀値は5μMであった。一方、その他のCYP分子種に対しては阻害作用を示さなかった。また、M-1はCYP2D6に対して阻害作用を示し、IC₅₀値は621μMであったが、その他のCYP分子種に対しては阻害作用を示さなかった⁵³⁾。

モリデュスタット及びM-1のCYP分子種に対する阻害作用

CYP分子種	IC ₅₀ 値 (μM)	
	モリデュスタット	M-1
1A1	5.0	>1000
1A2	>150	>1000

VII. 薬物動態に関する項目

2A6	>150	>1000
2B6	>150	>1000
2C8	>150	>1000
2C9	>150	>1000
2C19	>150	>1000
2D6	>150	621
2E1	>150	>1000
2J2	>150	>1000
3A4	>150	>1000

③ UGT分子種に対する阻害作用

UGT分子種の標準基質及びヒト肝ミクロソームを用いて、モリデュスタット及びM-1の主要UGT分子種に対する阻害作用について検討した結果、モリデュスタット及びM-1はUGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4及び2B7の標準基質のグルクロン酸抱合に対して阻害作用を示さず、IC₅₀値はモリデュスタットで>150 μ M及びM-1で>555 μ Mであった⁵⁴⁾。

④ CYP分子種に対する誘導作用

ドナー3名から個別に調製したヒト培養肝細胞を用いて、モリデュスタットのCYP分子種に対する誘導作用を検討した結果、モリデュスタットはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C19及びCYP3A4の酵素活性を誘導しなかった。

また、酵素活性に加えてmRNAレベルを指標として検討した場合も、モリデュスタットは最高濃度の10000 μ g/Lまで、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4に対して誘導作用を示さなかった⁵⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII. 4. 吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

日本人健康男性被験者（72例）にモリデュスタット5～150mgを食後に単回経口投与したとき、モリデュスタットのt_{1/2}は5.57～9.69時間であった。尿中には未変化体として投与量の3.4～6.1%が排泄された¹³⁾。

健康男性被験者（16例）にモリデュスタット25mgを静脈内投与したときのクリアランスは28.7L/hであった（外国人データ）⁴²⁾。

健康男性被験者（4例）に[¹⁴C]モリデュスタット25mgを液剤にて経口投与し、放射能の尿糞中排泄率を検討した結果、投与した放射能の90.7%が尿中、6.27%が糞中に排泄され、尿中放射能の主成分はM-1であり、投与量の85.2%であった。一方、モリデュスタットとして尿中へ排泄されたのは投与量の4.12%であった。また、代謝物M-5が投与量の0.409%とわずかに尿中に排泄された（外国人データ）⁴⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)

モリデュスタットはBCRPの基質であり、P-糖蛋白、OATP1B1、OATP1B3、OCT1の基質ではなかった。また、M-1はOAT3の親和性の弱い基質であり、OAT1、OAT2の基質ではなかった^{56,57)}。モリデュスタットはBCRP、OAT3に対して阻害作用を示し、IC₅₀値はそれぞれ6.39 μ M、16 μ Mであった。一方、P-gp、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP)、OAT1、OCT2、多剤排出トランスポーター (MATE) 1及びMATE2Kに対する阻害作用は示さなかった。M-1はOAT3に対する阻害作用を示し、IC₅₀値は1579 μ Mであった。また、MATE1及びMATE2Kに対する阻害作用も示し、IC₅₀値は150~200 μ Mと推測された。一方、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OCT2、BSEP及び多剤耐性関連タンパク質 (MRP) 2に対する阻害作用は示さなかった^{58, 59)}。

9. 透析等による除去率 (外国人データ)

「VII. 1. (2) ③血液透析又は腹膜透析施行中の腎機能障害患者」の項参照

健康被験者及び透析患者 (血液透析患者、腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者) 各8例 (健康被験者のみ16例) にモリデュスタット75mgを空腹時単回経口投与したとき、すべての透析法で透析液中からモリデュスタットが低値で検出され、透析はモリデュスタットの重要な消失経路ではなかった (<5%)²⁰⁾。

10. 特定の背景を有する患者

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

(1) 腎機能障害患者 (外国人データ)

健康被験者及び軽度から重度 (透析患者含む) の腎機能障害患者 [軽度: eGFR 60~89mL/min/1.73m²、中等度: eGFR 30~59mL/min/1.73m²、重度 (非透析): eGFR 30mL/min/1.73m²未満、及び重度 (透析): eGFR 30mL/min/1.73m²未満] 各8例を対象にモリデュスタット20mg^{*}を空腹時に単回経口投与したとき、健康被験者と比較してモリデュスタットのAUC (0- ∞) は、軽度腎機能障害患者では8.2%低下、中等度腎機能障害患者では6.3%増加、重度腎機能障害患者 (非透析) では12%増加、及び重度腎機能障害患者 (透析) では42.9%増加し、C_{max}はそれぞれ37%、10.3%、9.1%及び33.1%増加した¹⁸⁾。

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

腎機能障害患者及び健康被験者におけるモリデュスタット20mg単回経口投与時の
血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ及びパラメータ比

投与群	AUC (0- ∞)		C _{max}		t _{max} ^{※2} (h)	t _{1/2} (h)	
	AUC (0- ∞) (μ g h/L)	幾何平均比 ^{※1}	C _{max} (μ g/L)	幾何平均比 ^{※1}			
健康被験者 (n=8)	457 (36.9)	—	208 (53.0)	—	0.75 (0.25-2.00)	13.2 (44.6)	
腎機能障害患者	軽度 (n=8)	420 (42.3)	0.92 (0.63, 1.34)	285 (46.4)	1.37 (0.87, 2.15)	0.50 (0.25-1.00)	10.2 (99.9)
	中等度 (n=8)	486 (37.0)	1.06 (0.73, 1.55)	230 (56.5)	1.10 (0.70, 1.73)	0.75 (0.25-2.50)	13.8 (102)
	重度非透析 (n=8)	512 (64.2)	1.12 (0.77, 1.63)	227 (57.3)	1.09 (0.70, 1.71)	0.50 (0.25-1.00)	11.5 (26.0)
	重度透析 (n=8)	653 (50.9)	1.43 (0.98, 2.08)	277 (72.0)	1.33 (0.85, 2.09)	0.50 (0.25-1.00)	19.2 (21.6)

幾何平均値 (幾何CV%)

※1 健康被験者に対する各腎機能障害患者群の比の点推定値 (90%信頼区間)

※2 t_{max}は中央値 (最小値-最大値)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 透析の影響（外国人データ）

健康被験者及び透析患者（血液透析患者、腹膜透析患者及び血液ろ過透析患者）各8例（健康被験者のみ16例）にモリデュスタット75mgを透析日又は非透析日の空腹時に単回経口投与した。その結果、血液透析患者における C_{max} は、健康被験者よりも透析日投与群、非透析日投与群でそれぞれ48.6%、28.3%低下し、AUC（0-∞）はそれぞれ5.0%、18.4%高かった。腹膜透析患者における C_{max} は、健康被験者よりも透析日投与群、非透析日投与群でそれぞれ15.4%、23.0%高く、AUC（0-∞）はそれぞれ53.2%、61.9%高かった。血液ろ過透析患者における C_{max} は、健康被験者よりも透析日投与群では4.8%高く、非透析日投与群では10.3%低下し、AUC（0-∞）はそれぞれ30.6%、33.1%高かった。また、非透析日に対する透析日のモリデュスタットのAUC（0-∞）は、血液透析患者で11%、腹膜透析患者で5%、血液ろ過透析患者で2%低下し、 C_{max} はそれぞれ28%及び6%低下、並びに17%増加し、透析の影響はわずかであった²⁰⁾。

透析患者及び健康被験者におけるモリデュスタット75mg空腹時単回経口投与時の
血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ及びパラメータ比

投与群		AUC (0-∞)		C_{max}		t_{max}^{*2} (h)	$t_{1/2}$ (h)
		AUC (0-∞) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	幾何 平均比 ^{*1}	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	幾何 平均比 ^{*1}		
健康 被験者	対照 (血液透析) (n=8)	1730 (48.8)	—	1310 (49.7)	—	0.38 (0.25-0.75)	9.66 (58.2)
	対照 (腹膜/血液 ろ過透析) (n=8)	1490 (26.6)	—	799 (65.7)	—	1.00 (0.25-3.00)	11.4 (45.5)
血液 透析 (n=8)	透析日	1810 (43.8)	1.05 (0.73, 1.52)	674 (55.8)	0.51 (0.34, 0.78)	0.63 (0.50-6.00)	20.4 (25.1)
	非透析日	2040 (41.9)	1.18 (0.82, 1.71)	940 (48.0)	0.72 (0.47, 1.09)	0.50 (0.27-0.75)	31.3 (30.6)
腹膜 透析 (n=8)	透析日	2290 (39.8)	1.53 (1.14, 2.06)	922 (42.1)	1.15 (0.77, 1.74)	0.50 (0.25-1.00)	24.9 (45.4)
	非透析日	2410 (38.2)	1.62 (1.21, 2.17)	982 (42.1)	1.23 (0.82, 1.86)	0.50 (0.50-1.00)	21.9 (49.3)
血液ろ過 透析 (n=8)	透析日	1950 (49.3)	1.31 (0.93, 1.83)	837 (46.7)	1.05 (0.66, 1.65)	0.88 (0.50-2.00)	24.1 (31.4)
	非透析日	1980 (43.4)	1.33 (0.95, 1.86)	716 (57.1)	0.90 (0.57, 1.41)	0.75 (0.50-1.00)	18.7 (25.0)

幾何平均値（幾何CV%）

※1 健康被験者に対する各透析患者群の比の点推定値（90%信頼区間）

※2 t_{max} は中央値（最小値-最大値）

モリデュスタットの薬物動態に及ぼす投与タイミングの影響（パラメータ比）

投与群	AUC (0-∞)	C_{max}
	点推定値 [*]	点推定値 [*]
血液透析 (n=8)	0.89 (0.82, 0.96)	0.72 (0.53, 0.97)
腹膜透析 (n=8)	0.95 (0.90, 0.99)	0.94 (0.68, 1.30)
血液ろ過透析 (n=8)	0.98 (0.76, 1.27)	1.17 (0.91, 1.50)

※非透析日に対する透析日の比の点推定値（90%信頼区間）

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 肝機能障害患者（外国人データ）

軽度又は中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A又はB）及び健康被験者各9例にモリデュスタット25mgを空腹時に単回経口投与したとき、健康被験者と比較して、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）のAUC（0-∞）は26%、C_{max}は66%増加し、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）のAUC（0-∞）は58%、C_{max}は131%増加した¹⁷⁾。

肝機能障害患者及び健康被験者におけるモリデュスタット25mg空腹時単回経口投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ及びパラメータ比

投与群	AUC (0-∞)		C _{max}		t _{max} ^{※2} (h)	t _{1/2} (h)
	AUC (0-∞) (μg·h/L)	幾何平均比 ^{※1}	C _{max} (μg/L)	幾何平均比 ^{※1}		
健康被験者 (n=9)	443 (22.2)	—	213 (43.5)	—	0.75 (0.25-2.00)	9.77 (39.0)
Child-Pugh A (n=9)	560 (40.0)	1.26 (0.96, 1.66)	353 (48.5)	1.66 (1.14, 2.41)	0.50 (0.25-1.50)	9.76 (76.3)
Child-Pugh B (n=9)	699 (40.1)	1.58 (1.20, 2.08)	491 (53.9)	2.31 (1.59, 3.35)	0.50 (0.25-0.50)	7.98 (45.7)

幾何平均値（幾何CV%）

※1 健康被験者に対する各肝機能障害患者群の比の点推定値（90%信頼区間）

※2 t_{max}は中央値（最小値-最大値）

(4) 年齢及び性別（外国人データ）

非高齢（18~45歳）及び高齢（65~85歳）健康男女被験者各9例にモリデュスタット20mg[※]を空腹時に単回経口投与したとき、非高齢被験者と比較して高齢被験者のモリデュスタットのAUC（0-∞）及びC_{max}はそれぞれ33%及び39%増加した。また、男性被験者と比較して女性被験者のモリデュスタットのAUC（0-∞）及びC_{max}はいずれも52%増加した⁴⁵⁾。

※本剤の承認された用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照。

非高齢及び高齢健康男女被験者におけるモリデュスタット20mg空腹時単回経口投与時の血漿中モリデュスタットの薬物動態パラメータ

投与群	AUC (0-∞) (μg·h/L)	C _{max} (μg/L)	t _{max} [※] (h)	t _{1/2} (h)
非高齢男性 (n=9)	335 (38.5)	192 (47.7)	0.75 (0.25-1.02)	8.23 (62.7)
非高齢女性 (n=9)	501 (24.3)	352 (28.1)	0.50 (0.25-1.05)	10.4 (77.9)
高齢男性 (n=9)	439 (21.7)	320 (37.6)	0.32 (0.25-0.50)	7.26 (81.8)
高齢女性 (n=9)	674 (27.2)	405 (27.1)	0.50 (0.25-1.00)	9.18 (73.6)

幾何平均値（幾何CV%）

※t_{max}は中央値（最小値-最大値）

モリデュスタットの薬物動態パラメータに対する年齢及び性別の影響

	AUC (0-∞)	C _{max}
高齢者/非高齢者 ^{※1}	1.33 (1.09, 1.61)	1.39 (1.10, 1.75)
女性/男性 ^{※2}	1.52 (1.27, 1.80)	1.52 (1.22, 1.90)

※1 非高齢被験者群に対する高齢被験者群の幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）

※2 男性被験者群に対する女性被験者群の幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）

VII. 薬物動態に関する項目

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.1参照]

【解説】

国内第Ⅲ相臨床試験5試験（試験19349、19350、19351、19352、19353）の併合データにおいて、本剤との因果関係が関係ありと判断された有害事象（副作用）として「ラクナ梗塞」1/393例（0.3%）が認められた。

また、国内第Ⅲ相臨床試験実薬対照3試験（試験19349、19350、19352）の併合データにおいて、血栓塞栓症関連の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現割合は、ダルベポエチンアルファ群と比較してモリデュスタット群で高い傾向が認められ、重篤な有害事象の発現割合についてもモリデュスタット群で高い傾向が認められた（表1、表2）。

モリデュスタット投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがあることから、本剤の使用に際しては、以下の点に十分に注意すること。

- モリデュスタットの投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、モリデュスタットの投与の可否を慎重に判断すること。
- モリデュスタット投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。
- 血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

表1 血栓塞栓症に関連する治験薬投与後の有害事象（国内第Ⅲ相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	全5試験併合		実薬対照3試験併合	
	モリデュスタット群 n=393 (100%)	モリデュスタット群 n=317 (100%)	ダルベポエチン アルファ群 n=237 (100%)	
全体	30 (7.6%)	26 (8.2%)	12 (5.1%)	
血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	
播種性血管内凝固	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	
血栓性微小血管症	0	0	1 (0.4%)	
心臓障害	5 (1.3%)	5 (1.6%)	0	
急性心筋梗塞	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0	
心筋梗塞	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0	
眼障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	
網膜静脈閉塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	
傷害、中毒および処置合併症	11 (2.8%)	9 (2.8%)	2 (0.8%)	
シャント閉塞	11 (2.8%)	9 (2.8%)	2 (0.8%)	
シャント血栓症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

神経系障害	8 (2.0%)	7 (2.2%)	5 (2.1%)
脳梗塞	5 (1.3%)	5 (1.6%)	3 (1.3%)
ラクナ梗塞	3 (0.8%)	2 (0.6%)	0
一過性脳虚血発作	0	0	2 (0.8%)
外科および内科処置	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
外科的血管シャント	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
血管障害	6 (1.5%)	5 (1.6%)	2 (0.8%)
深部静脈血栓症	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
末梢動脈閉塞性疾患	3 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3%)	0	0

MedDRA 標準検索式で「塞栓および血栓」に分類される事象の発現例数（発現割合）

表2 血栓塞栓症に関連する治験薬投与後の重篤な有害事象（国内第Ⅲ相試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 22.1	全5試験併合	実薬対照3試験併合	
	モリデュスタット群 n=393 (100%)	モリデュスタット群 n=317 (100%)	ダルベポエチン アルファ群 n=237 (100%)
全体	20 (5.1%)	16 (5.0%)	7 (3.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
播種性血管内凝固	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
心臓障害	5 (1.3%)	5 (1.6%)	0
急性心筋梗塞	3 (0.8%)	3 (0.9%)	0
心筋梗塞	2 (0.5%)	2 (0.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.0%)	6 (1.9%)	1 (0.4%)
シャント閉塞	8 (2.0%)	6 (1.9%)	1 (0.4%)
神経系障害	4 (1.0%)	3 (0.9%)	2 (0.8%)
脳梗塞	3 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)
ラクナ梗塞	1 (0.3%)	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4%)
外科および内科処置	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
外科的血管シャント	3 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.8%)
血管障害	1 (0.3%)	0	2 (0.8%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	2 (0.8%)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3%)	0	0

MedDRA 標準検索式で「塞栓および血栓」に分類される事象の発現例数（発現割合）

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

【解説】

2.1 安全性に関する一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者においては、過敏症を惹起する可能性が考えられるため、本剤の投与は行わないこと。本剤の有効成分及び添加物は「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項を参照すること。

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

2.2 ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床最大用量投与時のAUC₀₋₂₄の7.3倍の曝露量で着床後死亡の増加及び胎児体重の減少がみられ、眼球奇形の発生率の増加が報告されている。また、ラット出生前及び出生後の発育及び母体の機能に関する試験において、臨床最大用量投与時のAUC₀₋₂₄の1.2倍以上の曝露量で着床後死亡の増加、平均生存児数の減少、胃内無乳児、死産児の増加及び出生児の低体重が、同じく2.3倍相当の曝露量投与時は出生児に機能発達の一部遅延が観察されている。

臨床試験においては、妊娠中の患者は選択除外基準により除外されたため、臨床試験における関連データの集積はない。ヒトへの外挿性は明らかではないものの、「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を設定し、注意喚起を行うこととした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与開始後、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。
- 8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験において、ヘモグロビン濃度の目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある^{60)・62)}。
- 8.3 ヘモグロビン濃度が、4週以内に2.0g/dLを超える等、急激に上昇した場合は速やかに減量又は休薬する等、適切な処置を行うこと。
- 8.4 赤血球造血刺激因子製剤から本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。
- 8.5 本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるので、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。
- 8.6 造血には鉄が必要なことから、必要に応じて鉄の補充を行うこと。

【解説】

- 8.1 ヘモグロビン濃度又はヘモグロビン濃度の上昇速度が高血圧症や血栓塞栓症などの心血管イベント発症に関係することが知られている⁹⁾。本剤投与開始後、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認する必要があるため設定した。必要以上の造血を認めた場合は、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参考に減量又は休薬するなど適切な処置を講ずること。
- 8.2 赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビン濃度の目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある^{60)・62)}ため、本

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

剤投与中の注意事項を記載した。

本剤投与中はヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。

8.3 ヘモグロビン濃度が急激に上昇した場合は、速やかに減量又は休薬する等、適切な処置を行うこと。本剤の投与量調節については、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

8.4 国内臨床試験において、赤血球造血刺激因子製剤から本剤に切り替え後、ヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから、注意喚起が必要と判断して設定した。

8.5 赤血球造血刺激因子製剤添付文書では、高血圧に関する注意喚起がなされており、また、重篤な副作用として高血圧性脳症が報告されている。

国内第Ⅲ相臨床試験5試験の併合データにおいて、本剤との因果関係が関係ありと判断された有害事象（副作用）として高血圧及び血圧上昇が各1例 [2/393例 (0.5%)] に認められたが、いずれも非重篤であった。また、国内第Ⅲ相臨床試験の実薬対照3試験の併合解析データにおいて本剤群の高血圧又は血圧上昇の有害事象（治験薬との因果関係を問わない）の発現割合はダルベポエチン アルファ群と同等であった。

本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるので、血圧の推移に十分注意しながら投与する必要があるため設定した。

8.6 造血には鉄が必要であることから、必要に応じて鉄剤の投与を適切に行う必要があるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴を有する患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。

9.1.2 高血圧症を合併する患者

血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させるおそれがある。

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれるおそれがある。

【解説】

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者に対して本剤を投与する場合は、ヘモグロビン濃度の上昇に伴い血液粘稠度が増すことで、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるため設定した（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）。

9.1.2 本剤投与により血圧が上昇するおそれがある（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。高血圧症を合併する患者では、血圧上昇を来しやすいと考えられ、このような患者に本剤を投与する場合には、血圧の推移に注意する必要があることから設定した。

9.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験において悪性腫瘍に関連する副作用は報告されていない。また、臨床試験では悪性腫瘍を合併する患者は除外されていた。

悪性腫瘍を合併する患者では、本剤によるHIF（低酸素誘導因子）経路活性化により、血管新生が亢進し悪性腫瘍を増悪させるおそれがあることから設定した。

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

9.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験において、網膜出血に該当する治験薬投与後の副作用として、網膜出血が3/393例（0.8%）に認められたが、いずれも非重篤であった（「眼出血」として報告された1例を含む）。また、臨床試験では、網膜出血の発現リスクの高い患者（侵襲的治療を必要とする新生血管加齢黄斑変性症又は糖尿病性増殖性網膜症などの増殖性の脈絡膜又は網膜疾患を有する患者）は除外されていた。

増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者では、本剤によるHIF（低酸素誘導因子）経路活性化により、血管新生が亢進し網膜出血を発現するおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC）のある患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。本剤25mgを中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者に単回投与した際、本剤のAUC(0-∞)及びC_{max}が上昇した。本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.3参照]

【解説】

9.3.1 本剤の臨床薬理試験において、軽度又は中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A又はB）及び健康被験者に本剤25mgを空腹時に単回経口投与したとき、健康被験者と比較して軽度肝機能障害患者のモリデュスタットのAUC(0-∞)及びC_{max}はそれぞれ26%及び66%増加、中等度肝機能障害患者のモリデュスタットのAUC(0-∞)及びC_{max}はそれぞれ58%及び131%増加した（「VII. 10. (3) 肝機能障害患者」の項参照）。肝機能障害の重症度に応じてモリデュスタット曝露量の増加が認められることから、Child-Pugh Bより重度の肝機能障害患者にモリデュスタットを投与する場合には、低用量から開始する必要があると考えられた。なお、Child-Pugh C患者にモリデュスタットを投与した臨床試験は実施していない。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUC_u）の3.1倍の曝露量で着床後死亡の増加と生存胎児数減少が報告されている。[9.5参照]

【解説】

9.4 ラットにおいて、臨床最大用量投与時のAUC_uの3.1倍の曝露量で着床後死亡の増加と生存胎児数減少が報告されている。妊娠可能な女性患者に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間（2週間）は適切な避妊を行うよう指導すること。

一般的に、最終投与から消失半減期の5倍の時間が経過すると血中の薬物はほぼ消失すると考えられている。腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（試験15557）における本剤の消失半減期の最大値は、中等度の腎機能障害患者にみられた66.7時間であったことから、本剤の

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

最終投与から約2週間 [66.7時間×5=333.5時間 (約13.9日)] 後には本剤は血中からほぼ消失していると考えられる（下表参照）。

したがって、妊娠可能な女性において適切な避妊の実施が必要と考えられる期間は、本剤投与中及び投与終了後2週間と考えられる。

腎機能障害患者における本剤の消失半減期

腎機能障害の程度	軽度	中等度	重度（非透析患者）		重度（血液透析患者）	
投与量（mg）	20	20	20	40	20	40
t _{1/2} （h）	10.2/99.9 (3.70-56.7)	13.8/101.5 (5.93-66.7)	11.5/26.0 (8.77-16.7)	13.4/47.2 (8.49-27.3)	19.2/21.6 (16.2-31.6)	19.4/11.2 (16.3-22.6)

幾何平均値/幾何CV%（個別値の範囲）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいて、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUC_u）の1.2倍以上の曝露量で着床後死亡の増加、平均生存児数の減少、死産児の増加等が観察されている。また、臨床最大用量投与時の非結合型曝露量（AUC_u）の7.3倍の曝露量で眼球奇形の発生率の増加が報告されている。[2.2、9.4参照]

【解説】

9.5 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母動物（ラット）への投与で本剤は乳汁中へ移行することが報告されている。

【解説】

9.6 本剤の非臨床試験において、分娩後10日目の雌性ラットに本剤の [14C] 標識体1mg/kgを単回静脈内投与したときの投与8及び24時間後の乳汁中への排泄が検討された。その結果、乳汁中に放射能が検出され（投与放射能に対する割合：投与8時間後は0.48～0.75%、投与24時間後は定量下限～0.13%）、本剤は乳汁中へ移行することが示された。ヒトへの外挿性は明らかではないが、ヒトにおける乳汁中への移行はわずかであると考えられた。

授乳婦に本剤を投与する場合、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

【解説】

9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

- (8) 高齢者
設定されていない。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はUGT1A1の基質である。[16.4参照]

【解説】

臨床薬理試験成績に基づき設定した（「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）。

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

- (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル、リトナビル、 ロピナビル・リトナビル等 チロシンキナーゼ阻害剤 ソラフェニブ、エルロチニ ブ、ニロチニブ等 トラニラスト [16.7.1参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をアタザナビルと同時投与したところ、本剤のAUC (0-∞) 及びC _{max} は上昇した。 UGT1A1阻害により本剤のクリアランスが低下する。
多価陽イオン（カルシウム、鉄、 マグネシウム、アルミニウム等） を含有する経口製剤 [16.7.2- 16.7.4参照]	本剤の吸収が低下し、効果が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を投与すること。	本剤を硫酸鉄と同時投与したところ、本剤のAUC(0-∞) 及びC _{max} は低下した。 本剤の消化管からの吸収が減少し、血中濃度が低下する。

【解説】

- 10.2 臨床薬理試験成績に基づき設定した（「VII. 1. (4) ②本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響」の項参照）。

本剤は主にUGT1A1により代謝されることから、UGT1A1阻害により本剤のクリアランスが低下するおそれがある。UGT1A1阻害作用を有する薬剤による治療中に、新たに本剤による治療を開始する場合は、本剤を低用量から開始すること。また、投与中は患者の状態を慎重に観察すること。

多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等）を含有する経口製剤を本剤と併用投与した場合、本剤の消化管からの吸収が減少し、血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を投与すること。

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

国内第III相臨床試験（試験19349、試験19350、試験19351、試験19352、試験19353）において本剤投与群で認められた副作用*を以下に示す。重篤な副作用は、間質性肺疾患2例、ラクナ梗塞1例、好中球減少症1例であった。

安全性評価対象例	393例
副作用発現例数*（発現頻度）	42例（10.7%）

副作用の種類**	発現状況 (%)	副作用の種類**	発現状況 (%)
胃腸障害	8 (2.0%)	皮膚および皮下組織障害	5 (1.8%)
便秘	2 (0.5%)	薬疹	1 (0.3%)
下痢	2 (0.5%)	爪肥厚	1 (0.3%)
悪心	2 (0.5%)	そう痒症	1 (0.3%)
腹部不快感	1 (0.3%)	発疹	1 (0.3%)
胃炎	1 (0.3%)	蕁麻疹	1 (0.3%)
嘔吐	1 (0.3%)	臨床検査	5 (1.8%)
眼障害	7 (1.8%)	血圧上昇	1 (0.3%)
糖尿病網膜症	2 (0.5%)	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3%)
結膜出血	1 (0.3%)	心電図S T部分下降	1 (0.3%)
角膜びらん	1 (0.3%)	ヘモグロビン減少	1 (0.3%)
眼出血	1 (0.3%)	便潜血陽性	1 (0.3%)
緑内障	1 (0.3%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.8%)
網膜出血	1 (0.3%)	間質性肺疾患	2 (0.5%)
代謝および栄養障害	5 (1.3%)	胸水	1 (0.3%)
鉄欠乏	4 (1.0%)	血液およびリンパ系障害	2 (0.5%)
低カリウム血症	1 (0.3%)	好酸球増加症	1 (0.3%)
心臓障害	5 (1.3%)	鉄欠乏性貧血	1 (0.3%)
うっ血性心不全	2 (0.5%)	好中球減少症	1 (0.3%)
心嚢液貯留	2 (0.5%)	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.5%)
心室性頻脈	1 (0.3%)	背部痛	1 (0.3%)
神経系障害	5 (1.3%)	筋力低下	1 (0.3%)
浮動性めまい	1 (0.3%)	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)
味覚不全	1 (0.3%)	倦怠感	1 (0.3%)
頭痛	1 (0.3%)	感染症および寄生虫症	1 (0.3%)
ラクナ梗塞	1 (0.3%)	異型肺炎	1 (0.3%)
傾眠	1 (0.3%)	血管障害	1 (0.3%)
		高血圧	1 (0.3%)

*各試験での治験薬投与開始から治験薬投与終了来院又は治験薬投与中止時来院の3日後までに発現した副作用
**ICH国際医薬用語集日本語版バージョン22.1（MedDRA/J version 22.1）の器官別大分類及び基本語を使用

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症（0.3%）

脳梗塞（0.3%）、心筋梗塞（頻度不明）、シャント閉塞（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[1.参照]

11.1.2 間質性肺疾患（0.5%）

初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が認められた場合には、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】

11.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験において、血栓塞栓症関連の副作用として「ラクナ梗塞」が1/393例（0.3%）に認められた（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）。

11.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験において、重篤な副作用として間質性肺疾患が2/393例（0.5%）に認められた。

本剤投与中の患者に、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状が認められた場合には、胸部CT、血清マーカー（KL-6等）等の検査を実施すること。

間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
代謝および栄養障害	鉄欠乏		
精神障害			不眠症
神経系障害		めまい（浮動性、回転性）	
眼障害		眼出血、糖尿病網膜症	結膜炎、眼瞼炎
心臓障害		心のう液貯留	
血管障害		高血圧	血圧低下
胃腸障害		便秘、下痢、悪心、嘔吐、腹痛	
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	
一般・全身障害および投与部位の状態		浮腫	

【解説】

「その他の副作用」については、国内第Ⅲ相臨床試験で認められた副作用や症状、類薬の添付文書の記載状況等も考慮して、注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII. 安全性（注意事項等情報等）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、ヘモグロビン濃度が必要以上に上昇するおそれがある。

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は透析で除去されない。

【解説】

本剤はヘモグロビン濃度上昇作用を有するため、過量投与が行われた場合、ヘモグロビン濃度が過度に上昇する危険性があるため設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

PTPシートの誤飲対策の為に設定した（平成8年3月27日付日薬連発第240号及び平成8年4月18日付日薬連発第304号）。

患者がPTPシートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気管食道科学学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験結果の概要⁶³⁾

試験項目		動物種	投与量/濃度 (投与経路)	性別 (n/群)	試験成績
心血管系	血行動態パラメータ (血圧、心拍数)、心電図 (PQ、QRS、QTc間隔)	イヌ	1、3、10mg/kg (単回経口)	雌雄 (5)	本剤による影響は認められなかった。
	hERG テール電流	ヒト胎児由来腎臓 (HEK) 293細胞	1、10、100 μ M (<i>in vitro</i>)	—	本剤による影響は認められなかった。
呼吸器系	呼吸数、1回換気量、分時換気量	ラット	3、10、 30mg/kg (単回経口)	雄 (8)	30mg/kgで呼吸数の増加が認められた。
中枢神経系	一般症状、自発運動及び体温	ラット	3、10、 30mg/kg (単回経口)	雄 (6)	本剤による影響は認められなかった。
	痙攣、熱侵害受容及びヘキソバルビタール睡眠時間			雄 (6~8)	本剤による影響は認められなかった。
	運動協調性			雄 (12)	本剤による影響は認められなかった。
腎機能	尿量、電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻) 排泄量	ラット	3、10、 30mg/kg (単回経口)	雄 (9又は10)	本剤による影響は認められなかった。
血液系	赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット等	ラット	3、10、 30mg/kg (単回経口)	雄 (9又は10)	本剤による影響は認められなかった。
脂質代謝	血漿中トリグリセリド及びコレステロール濃度	ラット	3、10、 30mg/kg (単回経口)	雄 (9又は10)	本剤による影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

① 副次的薬理試験

＜受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用＞ (参考情報)

受容体、イオンチャネル及びトランスポーターなど (67種類) に対する放射性リガンド結合アッセイ、特定酵素 [マトリックスメタロプロテアーゼ及びその他のペプチダーゼ (8種類)、並びにオキシグルタル酸依存性ジオキシングナーゼ (3種類)] の酵素分析アッセイにより、モリデュスタットの特異性について検討した結果、いずれに対してもモリデュスタット (10 μ M) による有意な影響はなかった。なお、いずれのアッセイにおいても2回測定し、50%以上の阻害又は刺激作用が認められた場合に有意と判定した⁶⁴⁾。

＜血圧及び心拍数に対する作用＞ (参考情報)

テレメーター装着ラットにモリデュスタット (0.93、2.80、9.35mg/kg) を単回経口投与後、血圧及び心拍数に対する影響を検討した結果、モリデュスタット2.80mg/kg以上群で、

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

用量依存的な平均動脈圧の低下がみられたが、圧受容体反射には影響を及ぼさなかった。モリデュスタット0.93mg/kg群では血圧に影響はみられなかった⁶⁴。

② 薬力学的薬物相互作用

＜血圧低下作用を有する薬剤との併用＞

テレメーター装着ラットにモリデュスタットとホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬バルデナフィルを経口併用投与した結果、動脈圧低下に対する相加的な作用はみられたが、血圧低下の増強作用はみられなかった⁶⁵。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (*in vivo*)

単回経口投与後の概略の致死量はラット及びマウスでモリデュスタット2000mg/kg、イヌで50mg/kgより大きく、臨床最大用量3.3mg/kg (200mg/60kg/日) と比較して高かった。また単回静脈内投与時の概略の致死量は、マウスでモリデュスタット30mg/kgであった⁶⁶。

単回投与毒性試験

動物種	性別	投与量・投与方法 (例数)	概略の致死量 (mg/kg)
NMRIマウス	雌	300又は2000mg/kg単回経口投与 (n=6)	2000
NMRIマウス	雌	30又は100mg/kg単回静脈内投与 (n=3又はn=6)	30
ラット	雌	2000mg/kg単回経口投与 (n=6)	2000
イヌ	雄	5、15、50mg/kg 4週間の反復経口投与 (投与1～2週の試験初期相より考察) (各群雌雄n=3～5)	>50
	雌		

(2) 反復投与毒性試験 (*in vivo*)

ラット及びイヌに最長26週間又は39週間、1日1回の投与頻度でモリデュスタット反復投与毒性試験を実施した結果、主薬理作用である赤血球造血亢進による血液濃縮・多血状態の持続に関連した変化が認められ、造血亢進に直接的あるいは二次的に関連しない毒性所見は認められなかった。

また、投与期間の延長に伴って毒性発現用量及び無毒性用量は小さくなり、反復投与毒性試験で観察された所見は一部の線維化や血栓を除き、休薬により回復又は軽減した⁶⁷。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

反復投与毒性試験

動物種	投与量 (例数)	投与期間 投与経路	無毒性量 (mg/kg/日)	結果 (mg/kg/日)
ラット	5、15、50mg/kg (各群雌雄各n=10)	4週間、経口	雄5 雌<5	≥15: 心筋の肥大・変性・房室弁の変性・線維化・血栓、腎臓の尿細管変性及び腺胃粘膜限局性びらん ≥15 (雄)、≥5 (雌): 肺胞出血 50: 死亡/切迫殺、摂餌量減少、体重増加抑制 (雄)、骨髓線維化、過骨症、肺及び骨髓の血栓、胸腺・乳腺・甲状腺・膵臓の萎縮
	1.5、5、15mg/kg (各群雌雄各n=10)	13週間、経口	雄<1.5 雌1.5	≥1.5 (雄)、≥5 (雌): 心臓弁の線維化 ≥5: 腎臓糸球体の腫大、心筋肥大及び肺の血管中膜肥厚 ≥5 (雄)、15 (雌): 心臓弁の変性・血栓 15 (雌): 好塩基性 (再生) 尿細管及び胆管の過形成又は肥大 15: 一般状態の悪化、及び死亡又は切迫殺、大腿骨の骨髓線維化及び過骨症
	0.3、1.0、3mg/kg (各群雌雄各n=20)	26週間、経口	雄0.3 雌1.0	≥1 (雄)、3 (雌): 腎臓糸球体腫大 3 (雄): 肺の小血管鉍質化、慢性腎症発生頻度増加 3: 心臓弁の線維化
イヌ	5、15、50mg/kg (各群雌雄各n=3)	4週間、経口	雌雄15	50 (雄): 体重増加抑制、腎臓のリピドーシスと十二指腸粘膜びらん 50 (雌): 肺顆粒球症、脾臓白脾髄出血、顎下腺限局性萎縮及び大腿骨骨髓線維化 50: 肺の小静脈変化
	2.5、7.5、25mg/kg (各群雌雄各n=4)	13週間、経口	雌雄2.5	≥7.5: 骨髓線維化、大腿骨/胸骨の過骨症、腎糸球体腫大、肺の血栓症及び胸腺萎縮、精巣・前立腺、卵巣・子宮・膣の発育遅延 25 (雌): 体重増加抑制 25: 肝臓の小葉中心性変性と線維化、脾臓のコラーゲン線維増加及び膵臓の腺房萎縮
	0.5、1.5、5mg/kg (各群雌雄各n=4)	39週間、経口	雌雄0.5	≥1.5: 胸腺萎縮及び腎臓糸球体腫大 (メサンギウム肥厚を伴う) 5 (雄): 心臓の小動脈炎/小動脈周囲炎、脾臓の巣状壊死及び肝臓の壊死 (血中LDH及びGGT増加を伴う) 5 (雌): 一般状態悪化、切迫殺、大脳の間質空胞化、胃及び直腸静脈の多発性血栓、脾臓及び扁桃の萎縮 5: 骨髓線維化、腎臓再生尿細管増加、坐骨神経の軸索変性及び肝内胆管増生 [血中GLDH及びALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) 増加を伴う]

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰変異原性試験及びマウスリンフォーマTK^{+/+}試験を実施した結果、マウスリンフォーマTK^{+/+}試験で陽性が認められた (*in vitro*)⁶⁸⁾。

ラットを用いた肝臓不定期DNA合成試験、ラット骨髓小核試験及びマウスを用いた骨髓細

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

胞の染色体異常試験を実施した結果、肝臓不定期DNA合成試験の結果は陰性であり、モリデュスタットに染色体異常誘発性は認められなかった (*in vivo*)⁶⁸⁾。

(4) がん原性試験 (*in vivo*)

モリデュスタットとして最高用量5mg/kgまでをマウスに、1mg/kgまでをラットに2年間反復経口投与したところ、体重を含めて動物の一般症状、生死、摂餌量、臨床病理学的検査及び器官重量に毒性所見は認められなかった。また、モリデュスタット投与に関連した特定の腫瘍性及び前腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった⁶⁹⁾。

(5) 生殖発生毒性試験 (*in vivo*)

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

モリデュスタット2、6、20mg/kgを、雄ラットには交配前4週間及びその後の交配期間から剖検まで、雌ラットには交配前2週間及びその後の交配期間から妊娠7日まで連日経口投与した結果、6mg/kg以上群の雄動物に摂餌量の減少、血管拡張及び死亡率の増加を認めしたが、ヘマトクリット増加に続く臓器血流への二次的影響という薬理学的作用機序に関連したものと考えられた。また、6mg/kg以上群の母動物に着床後死亡の増加とこれに続く生存胎児数減少を認めしたが、母動物及び/又は胎盤血流への多血状態の持続的影響に関連した機序が想定された。最高用量20mg/kgまで雄授胎能への影響は認めなかった。無毒性量は雌雄動物の一般毒性については2mg/kg/日、雄授胎能については20mg/kg/日、雌受胎能及び初期胚発生については2mg/kg/日と推定された⁷⁰⁾。

② 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

妊娠ラットに、モリデュスタット3、10、30mg/kgを妊娠6～17日目まで反復経口投与した結果、モリデュスタット30mg/kg群でHIF-PH阻害作用に関連した胎児における眼の奇形増加を認めた。また30mg/kg群において母動物に毒性徴候及び非特異的な胎児毒性(着床後死亡・後期吸収胚増加、生存胎児数及び生存児平均体重減少)が認められ、モリデュスタットによるヘマトクリットの増加、血液粘度の増加の結果に続発する、胎盤及び臓器血流の変化という薬理学的作用に関連した変化と推定された。

母動物の一般毒性学的無毒性量、生殖能に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも10mg/kg/日と推定された。

妊娠ウサギにモリデュスタット2、6、20mg/kgを妊娠6～20日目まで反復経口投与した結果、モリデュスタット20mg/kg群まで母動物毒性を誘発せず、子宮内発生にも影響を及ぼさなかった。

母動物の一般毒性学的無毒性量、生殖能に対する無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも20mg/kg/日と推定された⁷¹⁾。

③ 出生前及び出生後の発育並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

ラットにモリデュスタット3.7、7.5、15mg/kgを妊娠6日目から授乳21日目まで連日経口投与した結果、7.5mg/kg以上群で着床後死亡の増加、平均生存児数の減少、胃内無乳出生児及び死産児の増加、出生児の低体重及び機能発達の一部遅延を認めしたが、母動物の一般状態悪化に続発した二次的な影響と考えられた。母動物の一般毒性学的無毒性量、生殖能に対する無毒性量及び出生児に対する無毒性量はいずれも3.7mg/kgであった⁷²⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

独立した胃腸管局所刺激性試験は実施しなかった。経口投与による反復投与毒性試験の胃腸管の病理組織学的検査所見より局所刺激性の有無を評価した結果、胃腸管粘膜に局所刺激性を示唆する病理組織学的所見は認められなかった⁶⁷⁾。

(7) その他の特殊毒性

マウス線維芽細胞株 3×10^5 細胞当たり、モリデスタットナトリウム $0.1 \sim 500 \mu\text{g/mL}$ の濃度で処置し、3日目のニュートラルレッド取り込みを評価したところ、光毒性を示さなかった⁷³⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：マスーレッド錠5mg、マスーレッド錠12.5mg、マスーレッド錠25mg、
マスーレッド錠75mg
劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
有効成分：モリデュスタットナトリウム

2. 有効期間

マスーレッド錠5mg：30カ月
マスーレッド錠12.5mg、マスーレッド錠25mg、マスーレッド錠75mg：36カ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

小冊子「マスーレッド錠を服用される患者さんへ」（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

リーフ「マスーレッド錠を服用される患者さんへ」

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）、ロキサデュスタット、ダプロデュスタット、バダデュスタット、エナロデュスタット

7. 国際誕生年月日

2021年1月22日（日本）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
マスーレッド錠5mg	2021年1月22日	30300AMX00020000	2021年4月21日	2021年4月22日
マスーレッド錠12.5mg	2021年1月22日	30300AMX00021000	2021年4月21日	2021年4月22日
マスーレッド錠25mg	2021年1月22日	30300AMX00022000	2021年4月21日	2021年4月22日
マスーレッド錠75mg	2021年1月22日	30300AMX00024000	2021年4月21日	2021年4月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2021年1月22日～2029年1月21日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
マスーレッド錠5mg	3999055F1022	3999055F1022	128549901	622854901
マスーレッド錠12.5mg	3999055F2029	3999055F2029	128550501	622855001
マスーレッド錠25mg	3999055F3025	3999055F3025	128551201	622855101
マスーレッド錠75mg	3999055F4021	3999055F4021	128553601	622855301

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本透析医学会. 2015年版日本透析医学会慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 日本透析医学会雑誌. 2016; 49: 89-158
- 2) Schofield CJ et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004; 5: 343-354 (PMID : 15122348)
- 3) 承認時評価資料：社内資料[ESA治療を受けていない腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験19349）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.31）
- 4) Yamamoto H et al. Am J Nephrol. 2021; 52: 871-883 (PMID : 34569489)
- 5) 承認時評価資料：社内資料[ESAにて治療中の腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験19350）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.32）
- 6) Yamamoto H et al. Am J Nephrol. 2021; 52: 884-893 (PMID : 34569482)
- 7) 承認時評価資料：社内資料[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た第Ⅲ相試験（試験19351）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.34）
- 8) Akizawa T et al. Ther Apher Dial. 2021; 25: 917-925 (PMID : 33506635)
- 9) 承認時評価資料：社内資料[ESAにて治療中の腎性貧血を合併した透析患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験19352）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.33）
- 10) Akizawa T et al. Kidney Int Rep. 2021; 6: 2604-2616 (PMID : 34622100)
- 11) 承認時評価資料：社内資料[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）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.35）
- 12) Akizawa T et al. Ther Apher Dial. 2022; 26: 368-377 (PMID : 34310049)
- 13) 承認時評価資料：社内資料[健康被験者を対象とした単回・反復投与用量漸増試験（試験15408）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.11）
- 14) 承認時評価資料：社内資料[健康男性被験者におけるQT/QTc試験（試験19408）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.25）
- 15) 社内資料[健康男性被験者における単回及び反復投与試験（試験15512）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.8）
- 16) 社内資料[健康男性被験者における単回及び反復投与試験（試験16382）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.9）
- 17) 社内資料[肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（試験14634）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.16）
- 18) 社内資料[腎機能障害患者を対象とした単回投与薬物動態試験（試験15557）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.17）
- 19) 社内資料[CKD患者における用量漸増試験（試験16370）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.14）
- 20) 社内資料[血液透析又は腹膜透析施行中のCKD患者を対象とした単回投与薬物動態試験（試験17767）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.18）
- 21) 承認時評価資料：社内資料[ESA治療を受けていない腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験15141）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.26）
- 22) 承認時評価資料：社内資料[ESAにて治療中の腎性貧血を合併した保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験15261）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.28）
- 23) 承認時評価資料：社内資料[ESAにて治療中の腎性貧血を合併した透析患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験16208）]（2021年1月22日承認、CTD2.7.6.27）
- 24) 社内資料[薬理作用：HIF-PH阻害作用（*in vitro*）]（2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 25) 社内資料[薬理作用：HIF安定化作用（*in vitro*）]（2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
- 26) 社内資料[げっ歯類における単回投与試験]（2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.2.1）

XI. 文献

- 27) 社内資料[ラットにおける反復投与試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 28) 社内資料[イヌにおけるEPO誘導及び赤血球産生試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 29) 社内資料[サルにおけるEPO誘導及び赤血球産生試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 30) 社内資料[ラット及びサルにおける遺伝子組換えヒトエリスロポエチンとの比較試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.5)
- 31) 社内資料[ゲンタマイシン誘発腎障害ラットモデルにおけるEPO誘導及び貧血予防及び改善効果試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.6)
- 32) 社内資料[ペプチドグリカン-ポリサッカライド誘発炎症性貧血ラットモデルにおける貧血改善効果試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.7)
- 33) 社内資料[ラットにおけるHIF標的遺伝子に対する影響試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.8)
- 34) 承認時評価資料：社内資料[健康被験者を対象とした食事の影響試験(試験19405)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.5)
- 35) 社内資料[健康被験者を対象としたアタザナビルとの相互作用試験(試験15748)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.20)
- 36) 社内資料[健康被験者を対象とした硫酸鉄(Ⅱ)及び酢酸カルシウムとの相互作用試験(試験16922)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.22)
- 37) 社内資料[健康被験者を対象とした空腹時投与での硫酸鉄(Ⅱ)又は硫酸鉄(Ⅱ)グリシンとの相互作用試験(試験18046)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.23)
- 38) 社内資料[健康被験者を対象とした食後投与での硫酸鉄(Ⅱ)との相互作用試験(試験18047)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.24)
- 39) 社内資料[健康被験者を対象とした制酸剤との相互作用試験(試験14628)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.19)
- 40) 社内資料[薬物相互作用：BCRP阻害薬との相互作用試験] (2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3.3.1.1)
- 41) 社内資料[健康被験者を対象としたロスバスタチンとの相互作用試験(試験16555)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.21)
- 42) 社内資料[健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験(試験15556)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.1)
- 43) 社内資料[腎性貧血患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験における母集団薬物動態解析(解析18710)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.7.2)
- 44) 社内資料[腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における母集団薬物動態解析(解析20044)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.7.4)
- 45) 社内資料[健康被験者を対象とした年齢及び性別の影響試験(試験14631)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.15)
- 46) 社内資料[健康被験者を対象とした¹⁴C]標識体によるマスバランス試験(試験14635)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.6.10)
- 47) 社内資料[薬物動態試験：ラットにおける単回投与後の臓器・組織分布] (2021年1月22日承認、CTD2.6.4.4.2.1)
- 48) 社内資料[薬物動態試験：妊娠ラットにおける単回投与後の定量的臓器・組織分布] (2021年1月22日承認、CTD2.6.4.4.2.2)
- 49) 社内資料[薬物動態試験：ラットにおける乳汁中分泌] (2021年1月22日承認、CTD2.6.4.6.4)
- 50) 社内資料[薬物動態試験：血漿タンパク結合・血球移行試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.4.4.1)

XI. 文献

- 51) 社内資料[代謝] (2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3.1.3)
- 52) 社内資料[UGT分子種の同定試験 (*in vitro*)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
- 53) 社内資料[CYP分子種に対する阻害作用 (*in vitro*)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.1.5)
- 54) 社内資料[UGT分子種に対する阻害作用 (*in vitro*)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.1.4)
- 55) 社内資料[CYP分子種に対する誘導作用 (*in vitro*)] (2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.1.6)
- 56) 社内資料[排出トランスポーターに対する基質特性] (2021年1月22日承認、CTD2.6.4.8.2)
- 57) 社内資料[取込みトランスポーターに対する基質特性] (2021年1月22日承認、CTD2.6.4.8.3)
- 58) 社内資料[排出トランスポーターに対する阻害作用] (2021年1月22日承認、CTD2.6.4.8.4)
- 59) 社内資料[取込みトランスポーターに対する阻害作用] (2021年1月22日承認、CTD2.6.4.8.5)
- 60) Besarab A et al. N Engl J Med. 1998; 339: 584-590 (PMID : 9718377)
- 61) Singh AK et al. N Engl J Med. 2006; 355: 2085-2098 (PMID : 17108343)
- 62) Pfeffer MA et al. N Engl J Med. 2009; 361: 2019-2032 (PMID : 19880844)
- 63) 社内資料[安全性薬理試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.2.4)
- 64) 社内資料[副次的薬理試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.2.3)
- 65) 社内資料[薬力学的薬物相互作用] (2021年1月22日承認、CTD2.6.2.5)
- 66) 社内資料[単回投与毒性試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.6.2)
- 67) 社内資料[反復投与毒性試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.6.3)
- 68) 社内資料[遺伝毒性試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.6.4)
- 69) 社内資料[がん原性試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.6.5)
- 70) 社内資料[生殖発生毒性試験：初期胚発生に関する試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.6.6.1)
- 71) 社内資料[生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.6.6.2)
- 72) 社内資料[生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発育及び母体の機能に関する試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.6.6.3)
- 73) 社内資料[その他の毒性試験：光毒性試験] (2021年1月22日承認、CTD2.6.6.8.2)
- 74) 社内資料[モリデュスタットの粉砕後の安定性試験]
- 75) 社内資料[モリデュスタット簡易懸濁法適用調査試験]
- 76) 社内資料[モリデュスタットの懸濁後安定性試験]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は外国において発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQAについて（その3）」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕物の安定性⁷⁴⁾

モリデュスタット錠25mgおよび75mgについて、粉砕物の安定性を調査した結果は以下に示す通りであり、安定であった。

検体	保存状態	保存期間	結果
粉砕物	25°C/75%RH、開放	1ヵ月、3ヵ月	含量に変化はなく、類縁物質の増加も認められなかった。
	光照射120万 Lux・hr、25°C	10日間	含量に変化はなく、類縁物質の増加も認められなかった。外観に僅かな変化（白色から微黄色）が認められた。

測定項目：性状、類縁物質、水分、吸湿量、含量

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性^{75, 76)}

① モリデュスタット錠の崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁷⁵⁾

モリデュスタット錠5mg、12.5mg、25mg、50mgおよび75mgについて、各1錠をシリンジに取り、約55°Cの水20mLを加え5分間放置後、ふり混ぜて状態を観察した。この懸濁液を内径8Fr.の経管栄養チューブに約2~3mL/秒の速度で注入し通過性を確認した。その結果は、以下の通りであった。

試験法	結果
崩壊懸濁試験	いずれの検体も5分以内に崩壊・懸濁した
透過性試験	いずれの懸濁液も8Fr.経管チューブを通過し、シリンジ内およびチューブ内に残存物は認められなかった。

② モリデュスタット錠の水懸濁液の安定性⁷⁶⁾

モリデュスタット錠25mgおよび75mgについて、水懸濁液の安定性を調査した結果は以下に示す通りであり、安定であった。

検体	保存状態	保存期間	結果
水懸濁液	55°C	4時間、24時間	性状、含量に変化は認められなかった。

調製方法：各1錠を取り55°Cの精製水20mLを加え5分後、ふり混ぜ錠剤を崩壊させる

測定項目：性状、含量

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：適正使用ガイド

患者向け資料：マスーレッド錠を服用される患者さんへ

バイエル薬品株式会社 医療関係者向け情報サイト バイエルファーマナビ

<https://pharma-navi.bayer.jp>

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

マスーレッド錠添付文書



(01)14987341113602

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gsl.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)