バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg

製造販売承認申請書添付資料
第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7　臨床概要 4
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤開発の概観 4
2.7.1.1.2　分析法の概観 12
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 13
2.7.1.2.1　溶出試験 13
2.7.1.2.2　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験 15
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.1.3.1　製剤間の生物学的同等性 23
2.7.1.3.2　薬物動態に及ぼす食事の影響 25
2.7.1.4　付録 26

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the (plasma) concentration−time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの（血漿中）濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-t}}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to t hour	投与開始から t 時間後までの（血漿中）濃度時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL/F	apparent oral clearance	見かけの全身クリアランス
HD-CKD	hemodialysis dependent chronic kidney disease	血液透析を実施中の慢性腎臓病
HIF-PH	hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase	低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素
k_{el}	terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
NDD-CKD	nondialysis dependent chronic kidney disease	保存期慢性腎臓病
PD-CKD	peritoneal dialysis chronic kidney desease	腹膜透析を実施中の慢性腎臓病
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QC	quality control	品質管理
SD	standard deviation	標準偏差
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	apparent volume of distribution during terminal phase	末端消失相における見かけの分布容積

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

MT-6548 は, 保存期慢性腎臓病及び透析を実施中の慢性腎臓病に伴う貧血の治療のために開発された，経口投与可能な低分子の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（以下，HIF-PH）阻害薬である.

MT-6548 錠は，150 mg，300 mg 及び 450 mg の 3 種類の含量の経口錠剤として開発されており, 本承認申請の対象は 150 mg 錠及び 300 mg 錠（申請製剤）である. 製剤開発の概観を 2.7.1.1.1 に，溶出試験結果の要約を 2.7.1.2.1 に示した.

MT-6548 投与後の血漿中における主な存在形態は，MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体であることから，血漿及び尿中 MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体濃度測定法が開発され，バリデーションが行われた. また，微量代謝産物であるアシルグルクロン酸抱合体を測定する方法も開発され，バリデーションが行われ，数本の臨床試験で使用された. 血漿，尿及び透析液中の MT-6548 及びその代謝物を定量するために用いた生物学的分析法の概要を 2.7.1.1.2.2 に示した.

MT-6548 の薬物動態（以下，PK）に対する食事の影響を評価する試験，製剤の開発過程における生物学的同等性（以下，BE）試験結果の要約を 2.7.1.2.2 に示した.

2.7.1.1.1　製剤開発の概観

MT-6548 の開発過程において，以下の製剤が開発され，評価された.

- 処方 A：カプセル，40～315 mg
- 処方 B：素錠，315 mg
- 処方 C：素錠，150 mg
- 処方 D：カプセル入り素錠，150 mg
- 処方 E1：[redacted]を[redacted]として使用したフィルムコーティング錠（刻印なし），150 mg
- 処方 E2：[redacted]を[redacted]として使用したフィルムコーティング錠（刻印なし），150 mg
- 処方 F（最終製剤）：[redacted]を[redacted]として使用したフィルムコーティング錠（刻印あり），150 mg，300 mg 及び 450 mg

申請製剤は，処方 F の 150 mg 錠及び 300 mg 錠である. 処方 F150 mg 錠（刻印あり）は，国内第 II 相及び第 III 相臨床試験で用いた処方 E1 150 mg 錠（刻印なし）とは[redacted].

開発した製剤の処方の組成を表 2.7.1.1－1 に，各臨床試験で使用した製剤の一覧を表

2.7.1.1－2 に，開発した製剤間のバイオアベイラビリティ（以下，BA）及び BE の概略を図 2.7.1.1－1 にそれぞれ示した．

表 2.7.1.1－1　MT-6548 製剤の処方

製剤含量		40 mg，120 mg，185 mg，200 mg，250 mg，300 mg，315 mg	315 mg	315 mg	
処方分類		A	B	C	D
剤形		カプセル	錠剤	錠剤	錠剤入りカプセル
成分・分量(mg)	バダデュスタット	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	－	－	
	[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]160）[redacted] [redacted]30）[redacted]	[redacted]	－	－	
	[redacted]	[redacted]	－	－	
	[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	－	－	[redacted]
	[redacted]	－	－	－	[redacted]
用途	第 I 相試験	○	－	○	－
	第 II 相試験	○	－	○	○
	第 III 相試験	－	－	－	－
	BA 比較試験	○ （CI-0006）	○ （CI-0006）	○ （CI-0013）	－
	BE 試験	－	－	－	－
	申請製剤（最終製剤）	－	－	－	－

[a] 使用原薬の定量値から，バダデュスタットとして [redacted] となる様に補正

表 2.7.1.1－1　MT-6548 製剤の処方（続き）

製剤含量		150 mg	150 mg	300 mg	450 mg
処方（分類）		E1	E2（刻印なし） F（刻印あり）	F	F
剤形		錠剂	錠剂	錠剂	錠剂
成分・分量（mg）	バダデュスタット	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted] 成分・分量（mg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
用途	第I相試験	○	－	－	－
	第II相試験	○	－	－	－
	第III相試験	○	－	－	－
	BA 比較試験	○	－	－	－
	BE 試験	○	○	－	○
	申請製剤（最終製剤）	－	○	○	－

表 2.7.1.1－2　臨床試験における MT-6548 製剤の処方及びロット番号並びに生体試料中濃度分析法バリデーション試験の一覧

試験番号	試験名	処方	含量	ロット番号	生体試料中の MT-6548 分析法のバリデーション報告書番号
第 I 相臨床薬理試験					
CI-0001	健康成人を対象とした単回投与試験	A	40 mg 300 mg	[redacted]	[redacted]283
CI-0002	健康成人を対象とした反復投与試験	A	200 mg 300 mg	[redacted]	[redacted]283
CI-0020	エスノブリッジング試験	E1	150 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted]
CI-0008	マスバランス試験	NA	325 mg	[redacted]	[redacted]797022, [redacted]-797023
CI-0009	血液透析前後の薬物動態試験	C	150 mg	[redacted]	[redacted]797022
CI-0010	Thorough QT／QTc 試験	C	150 mg	[redacted]	[redacted]797022
CI-0012	硫酸第一鉄との薬物相互作用試験	C	150 mg	[redacted]	[redacted]797022
CI-0019	セレコキシブとの薬物相互作用試験	E1	150 mg	[redacted]	NA
CI-0024	肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験	E1	150 mg	[redacted]	[redacted]1292 [redacted]1641 [redacted]1017 1574
CI-0029	プロベネシド，シクロスポリン及びリファンピシンとの薬物相互作用試験	E1	150 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted]
CI-0030	ロスバスタチン，スルファサラジン，プラバスタチン，アトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験	E1	150 mg	[redacted]	NA
CI-0031	ジゴキシン，アデホビル及びフロセミドとの薬物相互作用試験	E1	150 mg	[redacted]	NA
CI-0033	ラベプラゾールとの薬物相互作用試験	E1	150 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted]
MT-6548-J05	国内第 I 相経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との薬物相互作用試験	E1	150 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted]

表 2.7.1.1－2　臨床試験における MT-6548 製剤の処方及びロット番号並びに生体試料中濃度分析法バリデーション試験の一覧（続き）

試験番号	試験名	処方	含量	ロット番号	生体試料中の MT-6548 分析法のバリデーション報告書番号
第 I 相生物薬剤学試験（BA 試験，BE 試験）					
CI-0006	錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験	A	315 mg	[redacted]	[redacted]254
		B	315 mg	[redacted]	
CI-0013	治験製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験	C	150 mg	[redacted]	[redacted]797050
		E1	150 mg	[redacted]	[redacted]797067
CI-0027	2 種類の Vadadustat 150 mg 錠の生物学的同等性試験	E1	150 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted]
		E2	150 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted]
CI-0028	Vadadustat 150 mg 錠と 450 mg 錠の生物学的同等性試験／食事の影響試験	E2	150 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted]
		F	450 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted]
第 II 相試験					
CI-0003	第 II 相 NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験	A	200 mg	[redacted]	[redacted]283
			300 mg	[redacted]	[redacted]283
CI-0004	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたパイロット試験	A	200 mg	[redacted]	[redacted]283
			300 mg	[redacted]	[redacted]283
CI-0005	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした反復投与試験	A	120 mg	[redacted]	[redacted]254
			185 mg	[redacted]	
			250 mg	[redacted]	
			315 mg	[redacted]	
CI-0007	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたプラセボ対照試験	C	150 mg	[redacted], [redacted]	[redacted]797022
CI-0011	第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験	D	150 mg	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]	[redacted]797022
CI-0021	国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験	E1	150 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted]
CI-0022	国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験	E1	150 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted]

表 2.7.1.1－2　臨床試験における MT-6548 製剤の処方及びロット番号並びに生体試料中濃度分析法バリデーション試験の一覧（続き）

試験番号	試験名	処方	含量	ロット番号	生体試料中の MT-6548 分析法のバリデーション報告書番号
第 III 相試験					
MT-6548-J01	国内第 III 相試験 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験	E1	150 mg	[redacted]	[redacted]1292[redacted] [redacted]1137
MT-6548-J02	国内第 III 相試験 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験	E1	150 mg	[redacted]	NA
MT-6548-J03	国内第 III 相試験 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験	E1	150 mg	[redacted], [redacted]	[redacted]1292[redacted] [redacted]1137
MT-6548-J04	国内第 III 相試験 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験	E1	150 mg	[redacted]	NA

NA：非該当；NDD-CKD：保存期慢性腎臓病；HD-CKD：血液透析を実施中の慢性腎臓病；PD-CKD：腹膜透析を実施中の慢性腎臓病；QT：QT 間隔

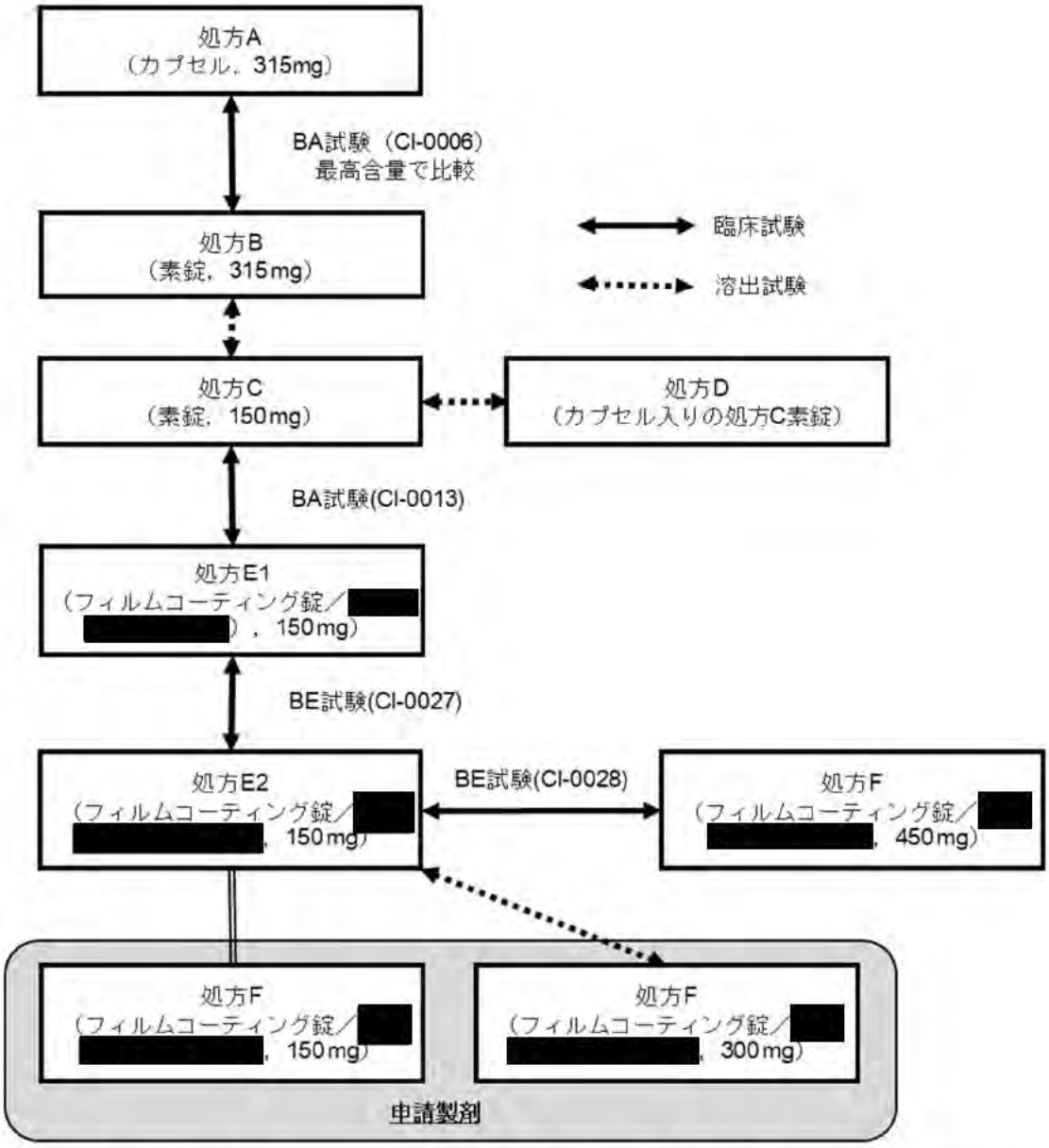


図 2.7.1.1－1　製剤間のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性の概略

2.7.1.1.2　分析法の概観

2.7.1.1.2.1　溶出試験法

MT-6548 のいずれの溶出挙動においてもパドル法を用い, 試料の測定にはいずれも液体クロマトグラフィーを用いた.

2.7.1.1.2.2　生体試料中の薬物濃度測定法

分析法バリデーション及び生体試料中安定性の要約を表 2.7.1.4－1 及び表 2.7.1.4－2 に示した．MT-6548 とその代謝物である O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体のヒト血漿中，尿中濃度及び平衡透析後試料中の分析には，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（以下，LC-MS/MS）法を用いた．血漿中及び尿中濃度分析法における MT-6548 及びその代謝物の検量線範囲は，分析法により異なる．これらの分析法における MT-6548 及びその O-グルクロン酸抱合体並びにアシルグルクロン酸抱合体の精度及び真度は，事前に規定した基準（精度：変動係数として 15%以下，真度：相対誤差として±15%以内，ただし定量下限では精度 20%以下及び相対誤差±20%以内）を満たした．血漿中における MT-6548 及びその O-グルクロン酸抱合体並びにアシルグルクロン酸抱合体は, いずれも -70°C の保存条件下で約 1 年間安定であった．また，尿中における MT-6548 及びその O-グルクロン酸抱合体並びにアシルグルクロン酸抱合体は，いずれも -70°C の保存条件下で約 6 ケ月間安定であった．これらの分析法バリデーション及び生体試料中安定性データに関する詳細を（5.3.1.4－1），（5.3.1.4－2），（5.3.1.4－3），（5.3.1.4－4），（5.3.1.4－5），（5.3.1.4－6），（5.3.1.4－7），（5.3.1.4－8），（5.3.1.4－9），（5.3.3.3－2 section 16.1.10），及び（5.3.2.1－1）に示した.

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　溶出試験

添付資料：5.3.1.3―1　評価資料
添付資料：5.3.1.3―2　評価資料

処方 C 素錠 150 mg は，処方 B 素錠 315 mg と同一の処方成分を有する． 表 2.7.1.2－1 に示したとおり，処方 C 素錠 150 mg は，処方 B 素錠 315 mg と pH[redacted] において[redacted]の[redacted]を示した．

表 2.7.1.2－1　処方 B 素錠 315 mg と処方 C 素錠 150 mg の溶出試験結果（pH[redacted]）

処方	ロット番号	各時点（分）における平均溶出率（最小値～最大値）（%，n=[redacted]）				
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3.1.3―2 Appendix 6.1 より引用

処方 D はカプセル入り素錠であり，処方 C 素錠 150 mg 及び[redacted]がカプセルに封入されている．表 2.7.1.2－2 に示したとおり，処方 D カプセル入り素錠 150 mg は，処方 C 素錠 150 mg と pH[redacted] において[redacted]の[redacted]を示した．

表 2.7.1.2－2　処方 C 素錠 150 mg と処方 D カプセル入り素錠 150 mg の溶出試験結果（pH[redacted]）

処方	ロット番号	各時点（分）における平均溶出率（最小値～最大値）（%，n=[redacted]）				
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3.1.3―2 Appendix 6.1 より引用

処方 F フィルムコーティング錠 150 mg（刻印あり）の処方は，処方 E2 フィルムコーティング錠 150 mg（刻印なし）の処方と[redacted]．図 2.7.1.2－1 に示したとおり，処方 F フィルムコーティング錠 150 mg（刻印あり）は，処方 E2 フィルムコーティング錠 150 mg（刻印なし）と pH[redacted] において[redacted]の[redacted]を示した．



図 2.7.1.2－1　処方 E2 フィルムコーティング錠 150 mg と処方 F フィルムコーティング錠 150 mg の溶出試験結果（pH ）

5.3.1.3—1 Figure 2 より引用

処方 F フィルムコーティング錠 300 mg は，は処方 E2 フィルムコーティング錠 150 mg と である．フィルムコーティングには が用いられている．処方 E2 フィルムコーティング錠 150 mg と処方 F フィルムコーティング錠 300 mg 間の処方変更水準は，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」で 水準である．処方 E2 フィルムコーティング錠 150 mg（ ）と処方 F フィルムコーティング錠 300 mg の pH ，pH 及び pH においての溶出挙動は図 2.7.1.2－2 に示したとおりであり，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に準拠し， であると判断した．



図 2.7.1.2－2　処方 E2 フィルムコーティング錠 150 mg（ ）と処方 F フィルムコーティング錠 300 mg の溶出試験結果（pH ，pH 及び pH ）

5.3.1.3—2 Figure 33 より引用

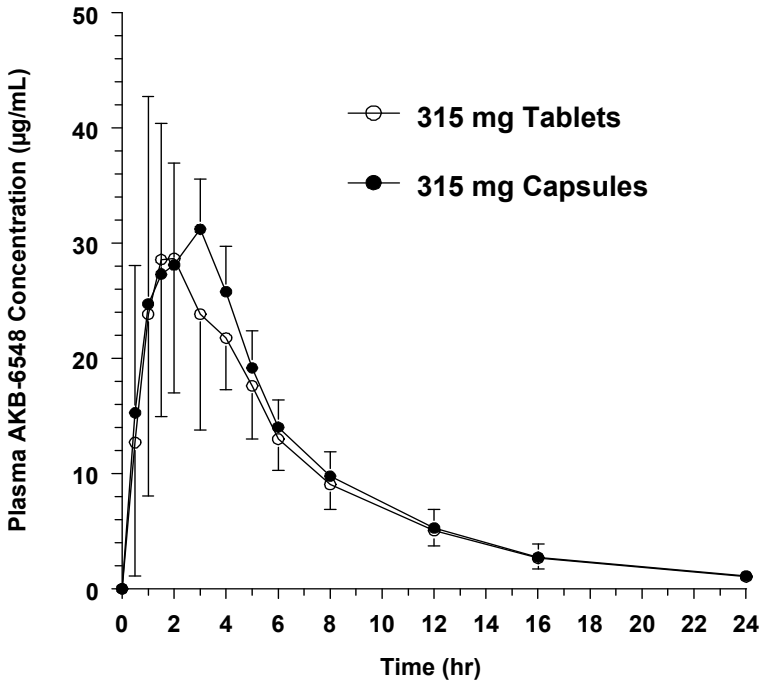
2.7.1.2.2　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験

2.7.1.2.2.1　錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験

添付資料：5.3.1.2—1（試験番号：CI-0006）　参考資料

健康成人を対象とし，MT-6548 の 315 mg 錠剤（処方 B，試験製剤）及び 315 mg 充填カプセル剤（処方 A，標準製剤）の相対的 BA について非盲検，単回投与，無作為化，2 剤 2 期クロスオーバー試験により検討した．計 8 名の被験者を登録し，試験を完了した．MT-6548 の用量は 315 mg とし，絶食下にて経口投与した．

MT-6548 の血漿中濃度推移を図 2.7.1.2－3 に，PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.1.2－3 に示した．AUC 及び C_{max} は両製剤間で類似しており，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間（以下，90%CI）は 0.80～1.25 の範囲内であった．



AKB-6548：MT-6548；315 mg Tablets: MT-6548 錠（処方 B）；315 mg Capsules：MT-6548 カプセル（処方 A）

図 2.7.1.2－3　MT-6548 錠（処方 B）又は MT-6548 カプセル（処方 A）を絶食下で単回投与したときの血漿中 MT-6548 濃度推移（平均値+標準偏差又は平均値−標準偏差）

5.3.1.2—1 Figure 1 より引用

表 2.7.1.2－3　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 錠（処方 B，試験製剤）又は MT-6548 カプセル（処方 A，標準製剤）を投与したときの薬物動態パラメータの比較

PK パラメータ	N	幾何平均値		幾何平均値の比	
		MT-6548 錠（処方 B，試験製剤）	MT-6548 カプセル（処方 A，標準製剤）	試験製剤／標準製剤	90%CI
C_{max} (μg/mL)	8	34.6669	36.9683	0.9377	0.8173～1.0759
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	8	200.767	219.769	0.9135	0.8148～1.0242
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	8	207.913	227.570	0.9136	0.8150～1.0242

5.3.1.2―1 Table 14.2.3, Table 14.2.4, Table 14.2.5, Table 14.2.6, Table 14.2.7 及び Table 14.2.8 より引用（一部改変）

2.7.1.2.2.2　治験製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験

添付資料：5.3.1.2—2（試験番号：CI-0013）　参考資料

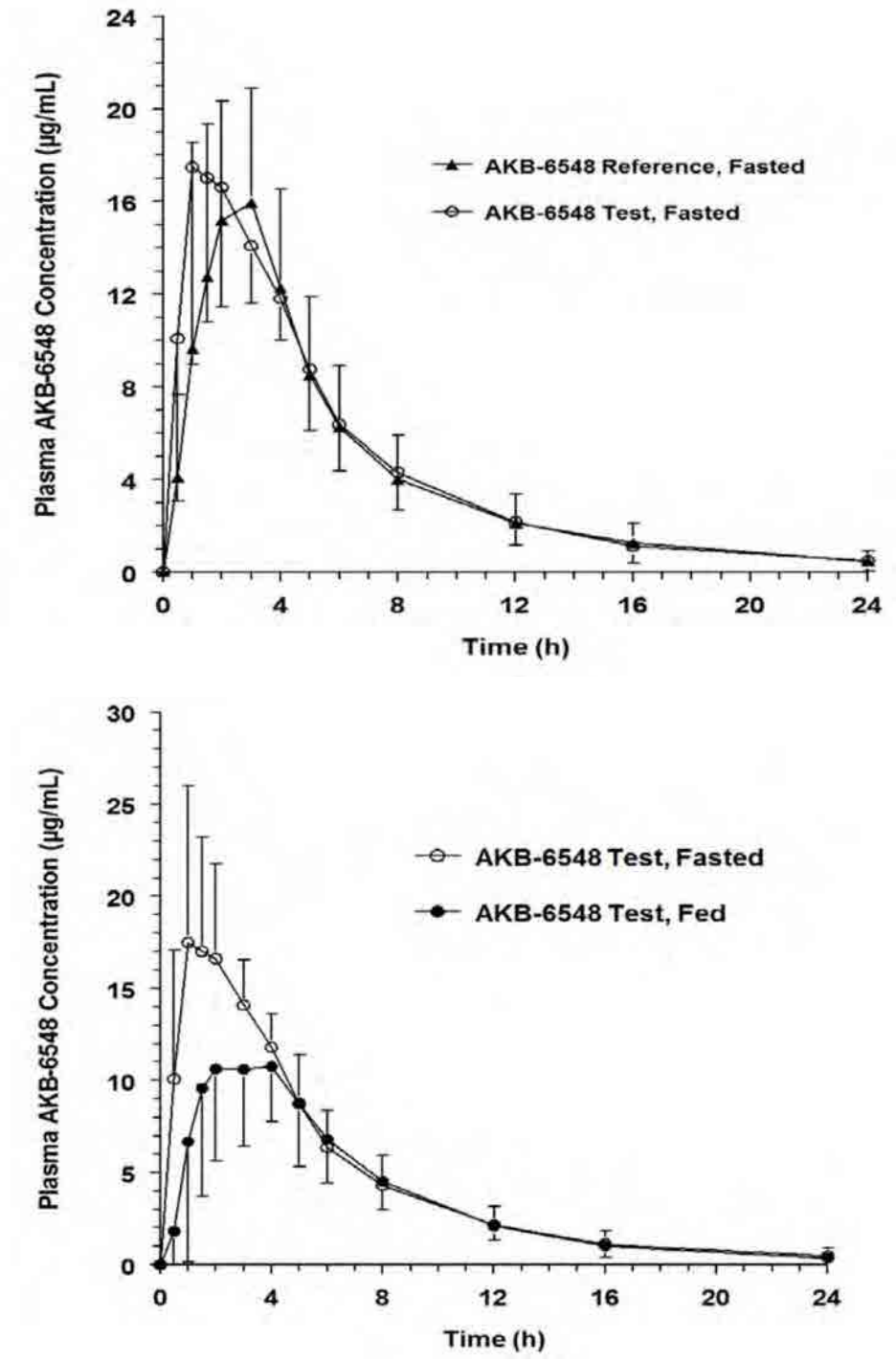
健康成人を対象とし，MT-6548 150 mg 錠（処方 E1，試験製剤）及び MT-6548 150 mg 錠（処方 C，標準製剤）の相対的 BA 及び MT-6548 錠（処方 E1，試験製剤）投与後の BA に対する食事の影響について，非盲検，単回投与，無作為化，3 期 6 群クロスオーバー試験により評価した．計 18 名の被験者を登録し，試験を完了した．本試験における投与条件（以下，用法）は以下のとおりであった．

用法 A：MT-6548 150 mg 錠（処方 C，標準製剤）を絶食下投与
用法 B：MT-6548 150 mg 錠（処方 E1，試験製剤）を絶食下投与
用法 C：MT-6548 150 mg 錠（処方 E1，試験製剤）を食後投与

用法 A 及び B は，投与の少なくとも 10 時間前から絶食し，MT-6548 錠の投与後 4 時間まで絶食とした．用法 C は．高脂肪食を摂取する前に少なくとも 10 時間絶食し，MT-6548 錠の投与 30 分前から高脂肪食を摂取した．

用法 A，B 及び C における血漿中 MT-6548 濃度推移を図 2.7.1.2－4 に示した．

用法 A 及び B における PK パラメータの統計解析結果（絶食下における処方 C 及び処方 E1 の BA の比較）を表 2.7.1.2－4 に示した．$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は，80%～125%の範囲内であり，BE が確認された．また，用法 B 及び C における PK パラメータの統計解析結果（処方 E1 の食事の影響）を表 2.7.1.2－5 に示した．食後投与時の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は絶食下投与時と比較して約 20%低下し，同様に C_{max} は 28%低下し，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は，80%～125%の範囲外であった．



AKB-6548：MT-6548；AKB-6548 Reference：用法 A（処方 C）；AKB-6548 Test：用法 B 又は用法 C（処方 E1）

図 2.7.1.2－4　用法 A 又は用法 B（絶食下における処方 C 及び処方 E1 のバイオアベイラビリティの比較）及び用法 B 又は用法 C（処方 E1 の食事の影響）における血漿中 MT-6548 濃度推移（平均値+標準偏差又は平均値−標準偏差）（上；用法 A 又は用法 B，下；用法 B 又は用法 C）

5.3.1.2—2 Figure1 及び Figure 3 より引用

表 2.7.1.2－4　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：絶食下で処方 E1 の MT-6548 150 mg 錠（試験製剤）又は処方 C の MT-6548 150 mg 錠（標準製剤）を投与したときの薬物動態パラメータの比較

PK パラメータ	N	幾何平均値		幾何平均値の比（%）	
		用法 A（処方 C，標準製剤）	用法 B（処方 E1，試験製剤）	試験製剤／標準製剤	90%CI
C_{max} (μg /mL)	18	19.0	20.6	108	97.4～120
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg ·h/mL)	18	95.8	106	111	103～119
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg ·h/mL)	18	99.1	110	111	103～119

5.3.1.2—2 Table 14.2.3, Table 14.2.4, Table 14.2.5, Table 14.2.6, Table 14.2.7 及び Table 14.2.8 より引用（一部改変）

表 2.7.1.2－5　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 150 mg 錠（処方 E1）を絶食下又は食後投与したときの薬物動態パラメータの比較

PK パラメータ	N	幾何平均値		幾何平均値の比（%）	
		用法 B（処方 E1，絶食下）	用法 C（処方 E1，食後）	食後投与／絶食下投与	90%CI
C_{max} (μg /mL)	18	20.6	14.8	72.0	64.9～79.9
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg ·h/mL)	18	106	85.0	80.2	74.8～85.9
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg ·h/mL)	18	110	87.5	79.8	74.3～85.6

5.3.1.2—2 Table 14.2.3, Table 14.2.4, Table 14.2.5, Table 14.2.6, Table 14.2.7 及び Table 14.2.8 より引用（一部改変）

2.7.1.2.2.3　2 種類の MT-6548 150 mg 錠の生物学的同等性試験

添付資料：5.3.1.2—3（試験番号：CI-0027）　参考資料

健康成人を対象とし，2 種類の MT-6548 製剤の BE について，非盲検，単回投与，無作為化，2 期 2 群クロスオーバー試験により評価した．男女計 50 名の被験者が登録され，試験を完了した．本試験における用法は以下のとおりであった．

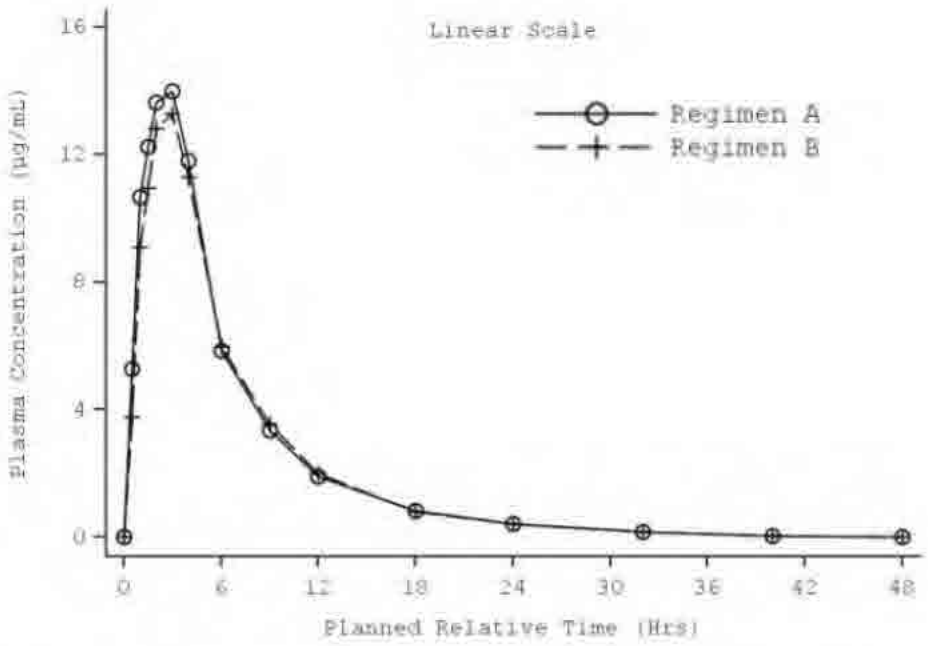
用法 A：MT-6548 150 mg 錠（処方 E1，標準製剤，オパドライホワイトコーティング錠）を絶食下投与

用法 B：MT-6548 150 mg 錠（処方 E2，試験製剤，オパドライ II ホワイトコーティング錠）を絶食下投与

用法 A 及び B は，投与前 12 時間絶食後に投与した．

用法 A 及び B における血漿中 MT-6548 濃度推移を図 2.7.1.2－5 に示した．

用法 A 及び用法 B における PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.1.2－6 に示した．$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は，80%～125%の範囲内であり，BE が確認された．



Regimen A：用法 A（処方 E1，標準製剤，オパドライホワイトコーティング錠）；Regimen B：用法 B（処方 E2，試験製剤，オパドライ II ホワイトコーティング錠）；Planned Relative Time (Hrs)：Time (h)

図 2.7.1.2－5　用法 A 又は用法 B における血漿中 MT-6548 濃度推移（平均値）

5.3.1.2—3 Figure 11-1 より引用

表 2.7.1.2－6　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 150 mg 錠（処方 E2，試験製剤）又は MT-6548 150 mg 錠（処方 E1，標準製剤）を投与したときの薬物動態パラメータの比較

PK パラメータ	N	幾何平均値		幾何平均値の比（%）	
		用法 B（処方 E2，試験製剤）	用法 A（処方 E1，標準製剤）	試験製剤／標準製剤	90%CI
C_{max} (μg/mL)	50	16.4	18.5	88.63	81.98～95.81
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	50	89.2	92.6	96.37	92.59～100.31
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	50	90.6	94.0	96.36	92.61～100.26
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	50	89.9	93.3	96.41	92.66～100.31

5.3.1.2—3 Table 11-4 より引用（一部改変）

2.7.1.2.2.4　MT-6548 150 mg 錠及び 450 mg 錠の生物学的同等性試験／食事の影響試験

添付資料：5.3.1.2—4（試験番号：CI-0028）　参考資料

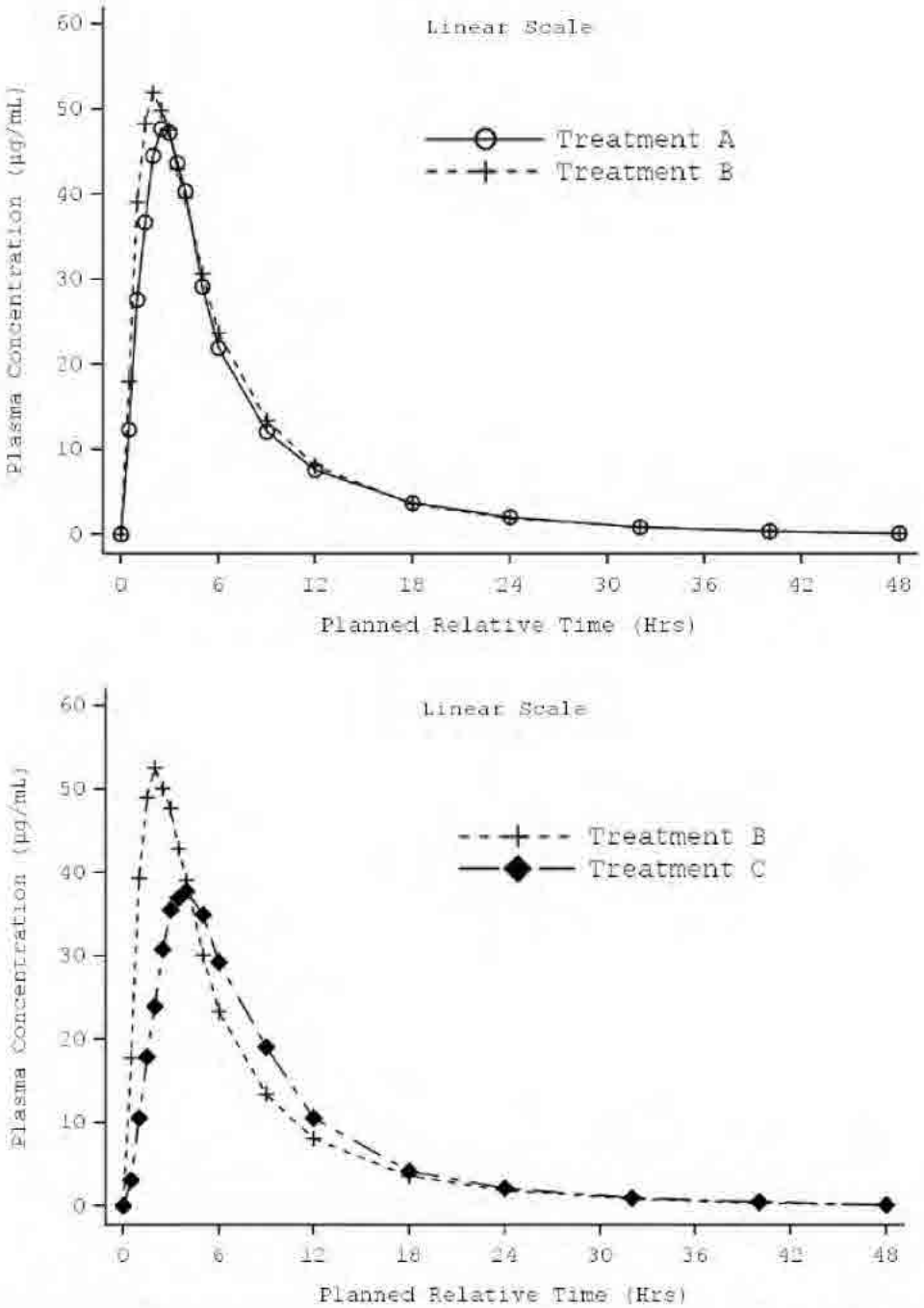
健康成人を対象とし，MT-6548 150 mg 錠（処方 E2，標準製剤）及び MT-6548 450 mg 錠（処方 F，試験製剤）の BE 及び MT-6548 錠 450 mg（処方 F）投与後の食事の影響について，非盲検，単回投与，無作為化，3 期 6 群クロスオーバー試験により評価した．計 54 名の被験者を登録し，BE 及び食事の影響共に 52 名のデータが解析に用いられた．本試験における用法は以下のとおりであった．

用法 A：MT-6548 150 mg 錠（処方 E2，標準製剤）3 錠を絶食下投与
用法 B：MT-6548 450 mg 錠（処方 F，試験製剤）1 錠を絶食下投与
用法 C：MT-6548 450 mg 錠（処方 F，試験製剤）1 錠を食後投与

用法 A 及び B は，投与の少なくとも 10 時間前から絶食し，MT-6548 錠の投与後 4 時間まで絶食とした．用法 C は．高脂肪食を摂取する前に少なくとも 10 時間絶食し，MT-6548 錠の投与 30 分前から高脂肪食を摂取した．

用法 A，B 及び C における血漿中 MT-6548 濃度推移を図 2.7.1.2－6 に示した．

用法 A 及び B における PK パラメータの統計解析結果（絶食下における処方 E2 及び処方 F の BA の比較）を表 2.7.1.2－7 に示した．$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は，80%～125%の範囲内であり，BE が確認された．また，用法 B 及び C における PK パラメータの統計解析結果（処方 F の食事の影響）を表 2.7.1.2－8 に示した．絶食下投与時に対する食後投与時の C_{max} の幾何平均値の比及び 90%CI は 73.07%及び 67.92%～78.61%であった．一方，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比の 90%CI は，80%～125%の範囲内であった．



Treatment A：用法 A：MT-6548 150 mg 錠（処方 E2，標準製剤）3 錠を絶食下投与；Treatment B：用法 B：MT-6548 450 mg 錠（処方 F，試験製剤）1 錠を絶食下投与；Treatment C：用法 C：MT-6548 450 mg 錠（処方 F，試験製剤）1 錠を食後投与；Planned Relative Time (Hrs)：Time (h)

図 2.7.1.2－6　用法 A 又は用法 B（処方 E2 及び処方 F の生物学的同等性）及び用法 B 又は用法 C（処方 F の食事の影響）における血漿中 MT-6548 濃度推移
（平均値）（上；用法 A 又は用法 B，下；用法 B 又は用法 C）

5.3.1.2—4 Figure 11-1 及び Figure 11-2 より引用

表 2.7.1.2－7　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 150 mg 錠（処方 E2，標準製剤）又は MT-6548 450 mg 錠（処方 F，試験製剤）を投与したときの薬物動態パラメータの比較

PK パラメータ	N	幾何平均値		幾何平均値の比（%）	
		用法 B（処方 F，試験製剤）	用法 A（処方 E2，標準製剤）	試験製剤／標準製剤	90%CI
C_{max} (μg/mL)	52	61.5	55.4	111.06	103.56～119.11
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	52	359	326	110.12	104.47～116.07
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	52	361	328	110.07	104.44～116.01
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	52	359	326	110.12	104.50～116.04

5.3.1.2—4 Table 11-5 より引用（一部改変）

表 2.7.1.2－8　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 450 mg 錠（処方 F）を絶食下又は食後投与したときの薬物動態パラメータの比較

PK パラメータ	N	幾何平均値		幾何平均値の比（%）	
		用法 C（処方 F，食後投与）	用法 B（処方 F，絶食下投与）	食後投与／絶食下投与	90%CI
C_{max} (μg/mL)	52	44.9	61.5	73.07	67.92～78.61
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	52	337	357	94.31	90.29～98.50
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	52	339	359	94.30	90.30～98.49

5.3.1.2—4 Table 11-8 より引用（一部改変）

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤間の生物学的同等性

開発した製剤間の BA 及び BE の概略を図 2.7.1.1－1 に示した．

臨床試験に用いられた，異なる処方の製剤間の BA 及び BE を確認するため，「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）」を参考とし，BA 試験，BE 試験及び溶出試験が実施された．開発初期段階から海外第 II 相試験で使用された製剤は処方 A から処方 E1 であり，国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験で使用された製剤は，全て処方 E1 であった（2.5.1.4.2 及び 2.7.1.1.1）．これらの製剤間の BA 及び BE について以下に記載した．

- 処方 A から処方 B への変更は，[redacted]カプセル剤から[redacted]として[redacted]を[redacted]%含有している素錠への変更であり，処方変更水準は[redacted]水準である．錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（CI-0006 試験）により，処方 A（315 mg カプセル剤）及び処方 B（315 mg 錠）の BA は[redacted]であることを確認した．
- 処方 B から処方 C への変更は，[redacted]である[redacted]の変更であり（処方 B：[redacted]%含有する素錠，処方 C：[redacted]%含有する素錠），処方変更水準は[redacted]水準である．溶出試験により両製剤の溶出挙動は[redacted]であることを確認した．
- 処方 C から処方 D への変更は，処方 C（150 mg 錠）及び[redacted]を[redacted]変更であり，溶出試験により両製剤の溶出挙動が[redacted]であることを確認した．
- 処方 C から処方 E1 への変更は，[redacted]を[redacted]%含有する素錠から[redacted]に[redacted]として[redacted]を[redacted]%含有するフィルムコーティング錠への変更であり，処方変更水準は[redacted]水準である．治験製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験（CI-0013 試験）により，両製剤の[redacted]を確認した．

次に，国内第 II 相試験及び第 III 相試験で使用した処方 E1 から最終製剤である処方 F までの BE の要約を記載する．

- 処方 E1 から処方 E2 への変更は，処方 E1 は[redacted]の[redacted]（[redacted]，[redacted]）の含有比率が[redacted]%のフィルムコーティング錠であるのに対し，処方 E2 は[redacted]の処方が処方 E1 と[redacted]の[redacted]の[redacted]の含有比率が[redacted]%のフィルムコーティング錠である．この場合の処方変更水準は[redacted]水準であることから，2 種類の Vadadustat 150 mg 錠の生物学的同等性試験（CI-0027 試験）を実施し，[redacted]を確認した．
- 処方 E2（150 mg 錠）と申請製剤である処方 F（150 mg 錠）の違いは，[redacted]であり，同じ製剤である．
- 申請製剤である処方 F（300 mg 錠）は，[redacted]の成分の組成比が処方 E2（150 mg 錠）と[redacted]のフィルムコーティング錠であり，処方 E2（150 mg 錠）から処方 F（300 mg 錠）への処方変更水準は[redacted]水準である．処方 E2（150 mg 錠）[redacted]と処方 F（300 mg 錠）の pH[redacted]，pH[redacted]，pH[redacted] での溶出挙動は同等であり，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）」に準拠し，処方 E2（150 mg 錠）[redacted]と処方 F（300 mg 錠）の[redacted]を確認した．
  処方 F（450 mg 錠）は，[redacted]の成分の組成比が処方 E2（150 mg 錠）と[redacted]のフィルムコーティング錠である．処方 E2（150 mg 錠）から処方 F（450 mg 錠）への処方変更水準は[redacted]水準であり，[redacted]試験は要求されていないが，処方 E2（150 mg 錠）[redacted]と処方 F（450 mg 錠）の[redacted]は，Vadadustat 150 mg 錠と 450 mg 錠の生物学的同等性試験／食事の影響試験（CI-0028 試験）により確認した．

以上のことから，国内第 II 相及び第 III 相試験で使用した処方 E1 と最終製剤である処方 F（うち，申請製剤は 150 mg 錠及び 300 mg 錠）は，生物学的に[redacted]であることを確認した．

2.7.1.3.2　薬物動態に及ぼす食事の影響

MT-6548 の申請製剤と同一処方で高含有量の処方 F（450 mg 錠）を用い，MT-6548 の PK に与える食事の影響を検討した結果，MT-6548 錠を食後に投与したとき，C_{max} の約 27%の低下が認められた．しかしながら，吸収量の指標となる AUC は食事の影響を受けず，MT-6548 は絶食下又は食事後のいずれでも投与可能と考えられた．

2.7.1.4　付録

表 2.7.1.4－1　分析法バリデーション及び生体試料中安定性の要約（血漿）

方法	分析対象	サンプル量（μL）	定量範囲（ng/mL）	測定間変動		安定性（保存条件／期間）	試験番号	添付資料番号
				精度 1)	真度 1)			
LC-MS/MS	MT-6548	225	1～500	7.3%以下	97.5%～101.9%2)	-70℃／260 日間	[redacted]283	5.3.1.4—1
	MT-6548	50	200～20000	10.0%以下	98.3%～107.4%2)	—	[redacted]254	5.3.1.4—2
	MT-6548	150	100～10000	10.1%以下	0.7%～4.0%	-20℃／26 日間 -70℃／278 日間	[redacted]797022	5.3.1.4—3
	O-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	150	5～500	10.3%以下	-2.0%～0.0%	-20℃／26 日間 -70℃／278 日間		
	ｱｼﾙｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	150	5～500	12.2%以下	-4.7%～ -1.3%	-70℃／278 日間		
	MT-6548	150	100～20000	12.0%以下	-5.6%～0.0%	-70℃／358 日間	[redacted]797050 797067 （安定性）	5.3.1.4—4 5.3.1.4—5
	O-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	150	100～20000	10.9%以下	-7.3%～0.6%	-70℃／358 日間		
	ｱｼﾙｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	150	10～2000	7.8%以下	-7.0%～ -1.8%	-70℃／358 日間		
	MT-6548	150	100～20000	3.5%以下	-1.0%～5.3%	-20℃／408 日間 -70℃／408 日間	[redacted]1292	5.3.1.4—6
	O-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	150	100～20000	4.8%以下	0.0%～4.8%	-20℃／408 日間 -70℃／408 日間		
	ｱｼﾙｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	150	10～2000	5.5%以下	0.0%～4.3%	-20℃／32 日間 -70℃／408 日間		
	MT-6548[3)]	110	3.07～3070	3.1%以下	98.3%～99.4%2)	—	[redacted]1574	5.3.3.3—2 section 16.1.10
	MT-6548[3)]	100	3～3000	6.3%以下	100.3%～105.4%2)	—	[redacted]1137	5.3.2.1—1

1) 低濃度，中濃度及び高濃度 QC サンプルの結果；2) % accuracy；3) 平衡透析後試料中の総 MT-6548 濃度及び非結合型 MT-6548 濃度，－：該当せず
LC-MS/MS：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析

表 2.7.1.4－2　分析法バリデーション及び生体試料中安定性の要約（尿）

方法	分析対象	サンプル量（μL）	定量範囲（ng/mL）	測定間変動		安定性（保存条件／期間）	試験番号	添付資料番号
				精度 1)	真度 1)			
LC-MS/MS	MT-6548	50	10～1000	6.3%以下	-2.3%～0.7%	-70℃／204 日間	[redacted]797023	5.3.1.4―7
	O-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	50	200～20000	6.8%以下	2.0%～3.5%	-70℃／201 日間		
	ｱｼﾙｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	50	20～2000	6.9%以下	-8.3%～ -5.7%	-70℃／201 日間		
	MT-6548	50	10～1000	4.2%以下	-3.0%～ -1.1%	-20℃／183 日間 -70℃／183 日間	[redacted]1641	5.3.1.4―8
	O-ｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合体	50	200～20000	3.6%以下	2.0%～5.5%	-20℃／181 日間 -70℃／181 日間	[redacted]1017	5.3.1.4―9

1) 低濃度，中濃度及び高濃度 QC サンプルの結果；2) % accuracy，－：該当せず
LC-MS/MS：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析

表 2.7.1.4－3　溶出試験結果の要約

処方	ロット番号	ベッセル数	各時点（分）における平均溶出率（最小値-最大値）（%）								添付資料番号
処方 E2 錠 150 mg											
処方 F 錠 150 mg											5.3.1.3—2
処方 F 錠 300 mg											

表 2.7.1.4－4　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の要約

試験番号／ 添付資料番号	Open-Label Single-Dose Assessment of Relative Bioavailability of 315 mg Tablet Formulation and Capsule Formulation Administered to Healthy Volunteers Under Fasting Conditions	
CI-0006／ 5.3.1.2—1	製剤	試験製剤：MT-6548 錠 315 mg（処方 B，ロット番号；[redacted]） 標準製剤：MT-6548 カプセル 315 mg（処方 A，ロット番号；[redacted]）
	目的	主目的： 健康成人を対象に，MT-6548 錠 315 mg（試験製剤）及び MT-6548 カプセル 315 mg（標準製剤）を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを評価する． 副次目的： MT-6548 錠及び MT-6548 カプセルを単回投与したときの PK パラメータを明らかにする．また，MT-6548 単回投与時の安全性及び忍容性を評価する．
	試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，2 期 2 剤クロスオーバー
	被験者数	［計画時］8 名 ［解析時］薬物動態解析対象集団；8 名，安全性解析対象集団；8 名
	人種	白人：7 名（87.5%） 黒人：1 名（12.5%）
	年齢，体重（平均値，最小値～最大値）	年齢：30.75 歳，20～54 歳 体重：79.90 kg，62.9～96.4 kg

PK パラメータ，平均値±SD

投与条件	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
MT-6548 錠 315 mg（処方 B）	1.75 (1.00, 5.00)	35.2±6.18	204±39.2	211±42.5	0.146±0.0242	4.84±0.743	1.54±0.286	10.6±2.03
MT-6548 カプセル 315 mg（処方 A）	2.50 (1.00, 3.00)	37.6±8.06	223±43.4	232±49.2	0.144±0.0249	4.95±0.913	1.41±0.255	9.76±0.656

SD：標準偏差，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す
5.3.1.2—1 Table 14.2.2 より引用（一部改変）

表 2.7.1.4－4　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Period Crossover Study in Healthy Adults to Assess the Relative Bioavailability of Test and Reference Formulations of AKB-6548 Tablets and to Evaluate the Effect of Food on the Bioavailability of AKB-6548	
CI-0013／ 5.3.1.2—2	製剤	標準製剤：MT-6548 錠 150 mg（処方 C，絶食下投与，ロット番号；[redacted]） 試験製剤：MT-6548 錠 150 mg（処方 E1，絶食下投与，ロット番号；[redacted]） 試験製剤：MT-6548 錠 150 mg（処方 E1，食後投与，ロット番号；[redacted]）
	目的	主目的： MT-6548 錠（試験製剤）150 mg 及び MT-6548 錠（標準製剤）150 mg を絶食下単回投与したときのバイオアベイラビリティを評価する．また，MT-6548 錠（試験製剤）150 mg を単回投与したときのバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を検討する． 副次目的： MT-6548 錠の試験製剤を絶食下及び食後単回投与したときの PK パラメータを明らかにする．また，MT-6548 錠単回投与時の安全性及び忍容性を評価する．
	試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，3 期 6 群クロスオーバー
	被験者数	［計画時］18 名 ［解析時］薬物動態解析対象集団；18 名，安全性解析対象集団；18 名
	人種	白人：12 名（66.7%），黒人：4 名（22.2%），ハワイ先住民又は太平洋諸島系の原住民：1 名（5.6%），アメリカ・インディアン又はアラスカ先住民：1 名（5.6%）
	年齢，体重（平均値，最小値～最大値）	年齢：31.9 歳，22～53 歳 体重：72.94 kg，50.0～102.2 kg

PK パラメータ，平均値±SD

投与条件	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
標準製剤 150 mg（処方 C）を絶食下投与	2.00 (1.00, 4.00)	19.7±5.75	101±32.3	105± 36.1	0.143±0.0275	5.09±1.27	1.60±0.577	11.2±3.25
試験製剤 150 mg（処方 E1）を絶食下投与	1.50 (1.00, 5.00)	21.1±5.12	109±26.9	113±30.9	0.154±0.0355	4.88±1.79	1.41±0.367	9.40±2.08
試験製剤 150 mg（処方 E1）を食後投与	2.00 (1.00, 5.00)	15.0±2.34	86.9±19.3	89.7±21.3	0.164±0.0321	4.44±1.28	1.76±0.406	10.9±2.34

SD：標準偏差，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す
5.3.1.2—2 Table 14.2.2 より引用（一部改変）

表 2.7.1.4－4　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period Crossover Study in Healthy Adults to Assess Bioequivalence Between Test and Reference Formulations of Vadadustat 150 mg Tablets	
CI-0027／ 5.3.1.2—3	製剤	試験製剤：MT-6548 錠 150 mg（処方 E2，ロット番号；[redacted]） 標準製剤：MT-6548 錠 150 mg（処方 E1，ロット番号；[redacted]）
	目的	主目的： 健康成人を対象に，MT-6548 錠 150 mg（試験製剤）及び MT-6548 錠 150 mg（標準製剤）150 mg を絶食下で投与したときの生物学的同等性を評価する． 副次目的： 試験製剤及び標準製剤の MT-6548 錠 150 mg を絶食下で投与したときの PK パラメータを明らかにする．MT-6548 150 mg 単回投与時の安全性及び忍容性を評価する．
	試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，2 期 2 剤クロスオーバー
	被験者数	［計画時］50 名 ［解析時］薬物動態解析対象集団；50 名，安全性解析対象集団；50 名
	人種	白人：15 名（30.0%），黒人：33 名（66.0%），その他：2 名（4.0%）
	年齢，体重（平均値，最小値～最大値）	年齢：33.8 歳，19～53 歳 体重：77.55 kg，49.0～106.3 kg

PK パラメータ，平均値±SD

投与条件	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-t}}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
標準製剤 150 mg（処方 E1）を絶食下投与	2.00 (0.50, 4.05)	19.0±4.635	95.8±24.95	96.4±24.88	97.2±25.14	0.124± 0.0338	5.98±1.597	1.650± 0.4550	13.6±3.22
試験製剤 150 mg（処方 E2）を絶食下投与	2.00 (0.50, 9.00)	17.4±5.907	92.9±28.48	93.6±28.34	94.3±28.60	0.128± 0.0350	5.81±1.524	1.720± 0.4705	13.8±3.56

SD：標準偏差，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す
5.3.1.2—3 Table 14.2.3 より引用（一部改変）

表 2.7.1.4－4　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Period Six-Sequence Crossover Study in Healthy Adults to Assess Bioequivalence between Test and Reference Vadadustat 450 mg and 150 mg Tablets and to Determine Food Effect on the 450 mg Vadadustat Tablet.	
CI-0028／ 5.3.1.2—4	製剤	試験製剤：MT-6548 錠 450 mg（処方 F，ロット番号；[redacted]） 標準製剤：MT-6548 錠 150 mg（処方 E2，ロット番号；[redacted]）
	目的	主目的： - MT-6548 錠 450 mg（試験製剤）1 錠及び MT-6548 錠 150 mg（標準製剤）3 錠を絶食下で投与し，生物学的同等性を評価する． -MT-6548 錠 450 mg（試験製剤）1 錠を投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する． 副次目的： MT-6548 錠投与時の PK パラメータを明らかにする．MT-6548 の安全性及び忍容性を評価する．
	試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，3 期 6 群クロスオーバー
	被験者数	［計画時］54 名 ［解析時］薬物動態解析対象集団；54 名，生物学的同等性解析対象集団：52 名，食事の影響解析対象集団：52 名，安全性解析対象集団；54 名
	人種	白人：15 名（27.8%），黒人：37 名（68.5%），その他：2 名（3.7%）
	年齢，体重（平均値，最小値～最大値）	年齢：36.0 歳，23～54 歳 体重：77.55 kg，51.6～110.0 kg

PK パラメータ，平均値±SD

投与条件	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
標準製剤 150 mg（処方 E2）3 錠を絶食下投与	2.48 (0.95, 4.98)	57.7±15.76	343±109.2	343±109.0	346±110.7	0.114± 0.02277	6.31±1.253	1.48± 0.7415	12.8±4.315
試験製剤 450 mg（処方 F）を絶食下投与	2.00 (0.97, 6.00)	63.1±14.30	369±98.27	370±98.03	372±99.14	0.117± 0.02089	6.14±1.178	1.30± 0.3599	11.4±3.425
試験製剤 450 mg（処方 F）を食後投与	3.52 (1.03, 8.97)	46.2±12.07	351±100.4	351±100.2	353±101.5	0.118± 0.02223	6.09±1.251	1.37± 0.3600	11.8±3.156

SD：標準偏差，t_{max} は中央値（最小値，最大値）を示す
5.3.1.2—4 Table 14.2.4 より引用（一部改変）

バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理試験

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.2　臨床薬理試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.1.1　背景 5
2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 5
2.7.2.1.3　臨床薬理試験 7
2.7.2.2　個々の試験のまとめ 9
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた非臨床試験 9
2.7.2.2.2　臨床薬理試験 17
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 84
2.7.2.3.1　薬物動態 84
2.7.2.3.2　薬力学 99
2.7.2.4　特別な試験 100
2.7.2.5　付録 101

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
Ae	urinary excretion amount of drug	尿中排泄量
Ae%	urinary excretion ratio of drug	尿中排泄率
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUCd	area under the (plasma) concentration-time curve during the dialysis treatment	透析中の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to at the end of a dosing interval	投与間隔の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUCR	ratio of area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積の比
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
BMI	body mass index	ボディマス指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CLd	dialysis clearance	透析クリアランス
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum (plasma) concentration after administration	最高（血漿中）濃度
%CV	coefficient of variation	変動係数
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESRD	end stage renal disease	末期腎不全
HD-CKD	hemodialysis dependent chronic kidney disease	血液透析を実施中の慢性腎臓病
IC_{50}	median inhibitory concentration	50%阻害濃度

ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
k_{el}	terminal elimination rate constan	末端消失相の消失速度定数
K_i	inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー･タンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒素排出
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連たん白質
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NDD-CKD	nondialysis dependent chronic kidney disease	保存期慢性腎臓病
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポータ
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transpoter	有機カチオントランスポータ
P450	cytochrome P450	シトクロム P450
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
Q12h	every 12 hour	12 時間ごと
QD	quaque die	1 日 1 回
Q/F	apparent intercompartmental clearance	コンパートメント間の見かけの分布容積
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法で補正した QT 間隔
Rac	accumulation ratio	蓄積率
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
TDI	time-dependent inhibition	時間依存的阻害
t_{max}	time to reach maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度到達時間
UGT	uridine-5’-diphospho-α-D-glucuronosyltransferase	ウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
V_z/F	apparent volume of distribution during terminal phase	末端消失相における見かけの分布容積
λ_z	terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

MT-6548 は，保存期慢性腎臓病（以下，NDD-CKD），腹膜透析を実施中の慢性腎臓病及び血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下，HD-CKD）に伴う貧血の治療のために開発された，経口投与可能な低分子の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬である．

健康成人，慢性腎臓病（以下，CKD）患者及び肝機能障害患者を対象とする臨床試験及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験において MT-6548 の薬物動態（以下，PK）及び薬力学（以下，PD）を評価した．

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒトにおける MT-6548 の吸収，血漿たん白結合，代謝及び薬物相互作用を検討するため，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を実施した．*In vitro* 試験を表 2.7.2.1－1 に示した．

表 2.7.2.1－1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験番号	添付資料番号	試験内容
吸収		
[redacted]1R2	5.3.2.3—1	Caco-2 細胞を用いた膜透過
血漿たん白結合		
[redacted]1137	5.3.2.1—1	MT-6548 の血漿たん白結合率
[redacted]1159	5.3.2.1—2	O-グルクロン酸抱合体の血漿たん白結合率
[redacted]7053[redacted]	5.3.2.1—3	日本人 CKD 患者における血漿たん白結合率
代謝酵素に関する検討（薬物相互作用：受ける影響）		
[redacted]4105	5.3.2.2—1	ヒト肝ミクロソームを用いた P450 分子種同定
[redacted]0103	5.3.2.2—2	ヒト肝，腎及び小腸ミクロソームを用いた UGT 代謝
[redacted]4104	5.3.2.2—3	UGT 代謝分子種同定（UGT1A1，1A3，1A4，1A6，1A7，1A8，1A9，1A10，2B4，2B7，2B10，2B15 及び 2B17）
代謝酵素に関する検討（薬物相互作用：与える影響）		
8275722	5.3.2.2—4	MT-6548 の P450 阻害（CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4/5）
8273558	5.3.2.2—5	MT-6548 の P450 誘導（CYP1A2, 2B6 及び 3A4）及び UGT 誘導（UGT1A1）
[redacted]5102	5.3.2.2—6	O-グルクロン酸抱合体の P450 阻害
[redacted]A028	5.3.2.2—7	MT-6548 の UGT 阻害（UGT1A1，1A4，1A6，1A9 及び 2B7）
トランスポータに関する検討（薬物相互作用：受ける影響）		
[redacted]8057	5.3.2.2—8	BCRP，OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2-K 輸送
[redacted]0236	5.3.2.2—9	P-gp 輸送
[redacted]8101	5.3.2.2—10	BCRP，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1 及び OATP1B3 輸送
トランスポータに関する検討（薬物相互作用：与える影響）		
[redacted]8101	5.3.2.2—10	BSEP，P-gp 阻害
[redacted]0236	5.3.2.2—9	P-gp 阻害
[redacted]8057	5.3.2.2—8	BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K 阻害
代謝物検索		
[redacted]0027	5.3.2.3—2	マスバランス試験における代謝物分析

UGT：ウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素；P450：シトクロム P450；BCRP：乳がん耐性たん白質；OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド；MATE：多剤・毒素排出；P-gp：P-糖たん白質；OAT：有機アニオントランスポータ；OCT：有機カチオントランスポータ；BSEP：胆汁酸塩排出ポンプ

2.7.2.1.3　臨床薬理試験

MT-6548 の臨床薬理試験において，以下の項目を評価した.

(1)　日本人及び白人の健康成人を対象とした単回及び反復漸増投与試験
(2)　白人の健康成人を対象とした単回及び反復漸増投与試験
(3)　[^{14}C]標識 MT-6548 を用いたマスバランス試験
(4)　食事の影響
(5)　Thorough QT／QTc 試験
(6)　薬物相互作用試験
　1)　セレコキシブ
　2)　ロスバスタチン
　3)　プラバスタチン
　4)　アトルバスタチン
　5)　シンバスタチン
　6)　スルファサラジン
　7)　シクロスポリン
　8)　リファンピン（計画のみ）
　9)　プロベネシド
　10)　ジゴキシン
　11)　フロセミド
　12)　アデホビル
　13)　ラベプラゾール
　14)　硫酸第一鉄，クエン酸第一鉄，クエン酸第二鉄，スクロオキシ水酸化鉄，硫酸鉄徐放錠
(7)　軽度及び中等度肝機能障害者における薬物動態試験（軽度肝機能障害者は計画のみ）
(8)　NDD-CKD 及び HD-CKD 患者における薬物動態及び血液透析の影響

MT-6548 の PK に影響を及ぼす共変量（年齢，体重，性別，疾患，併用薬など）を探索するため，健康成人（CI-0002 試験及び CI-0020 試験），NDD-CKD 患者（CI-0003 試験，CI-0007 試験，CI-0021 試験及び MT-6548-J01 試験）及び HD-CKD 患者（CI-0009 試験，CI-0011 試験，CI-0022 試験及び MT-6548-J03 試験）を対象とした試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した. また, 健康成人を対象とした第 I 相試験（CI-0001 試験, CI-0002 試験及び CI-0020 試験）及び第 II 相試験（CI-0003 試験）における短期間の PD について，エリスロポエチン（以下，EPO），網状赤血球数及びヘモグロビン（以下，Hb）値の評価の結果について本項で論じた.

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1－2 に示す.

表 2.7.2.1－2　臨床薬理試験一覧

試験番号／ 添付資料番号	試験の種類	資料区分
CI-0001／ 5.3.3.1―1	健康成人を対象とした単回投与試験	参考資料
CI-0002／ 5.3.3.1―2	健康成人を対象とした反復投与試験	参考資料
CI-0003／ 5.3.3.2―1	第 II 相 NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験 a)	参考資料
CI-0008／ 5.3.3.1―3	マスバランス試験	参考資料
CI-0009／ 5.3.3.4―2	血液透析前後の薬物動態試験	参考資料
CI-0010／ 5.3.4.1―1	Thorough QT／QTc 試験	評価資料
CI-0012／ 5.3.3.4―3	硫酸第一鉄との薬物相互作用試験	参考資料
CI-0019/ 5.3.3.4―4	セレコキシブとの薬物相互作用試験	参考資料
CI-0020／ 5.3.3.3―1	エスノブリッジング試験	評価資料
CI-0024／ 5.3.3.3―2	肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験	参考資料
CI-0029／ 5.3.3.4―5	プロベネシド，シクロスポリン及びリファンピシンとの薬物相互作用試験	参考資料
CI-0030／ 5.3.3.4―6	ロスバスタチン，スルファサラジン,プラバスタチン，アトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験	参考資料
CI-0031／ 5.3.3.4―7	アデホビル，フロセミド及びジゴキシンとの薬物相互作用試験	参考資料
CI-0033／ 5.3.3.4―8	ラベプラゾールとの薬物相互作用試験	参考資料
MT-6548-J05／ 5.3.3.4―1	国内第 I 相経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との薬物相互作用試験	評価資料
CI-0021／ 5.3.5.1―1	国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験 a)	評価資料
CI-0022／ 5.3.5.1―2	国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験 a)	評価資料
MT-6548-J01 5.3.5.1―6	国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験 b)	評価資料
MT-6548-J03 5.3.5.1―7	国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験 b)	評価資料

a) 第 II 相試験であるが，PK 又は PD について本項で記載した.
b) 第 III 相試験であるが，PK について本項で記載した.

2.7.2.2　個々の試験のまとめ

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた非臨床試験

2.7.2.2.1.1　膜透過性

資料番号：5.3.2.3—1（評価資料），試験番号：[redacted]1R2

MT-6548 の Caco-2 細胞単層膜の頂側膜（管腔）から側底膜（血管）への透過性は高膜透過性の対照物質であるミノキシジルよりも高かったことから，MT-6548 は膜透過性が高いことが示された.

2.7.2.2.1.2　血漿たん白結合

2.7.2.2.1.2.1　健康成人における血漿たん白結合

資料番号：5.3.2.1—1（評価資料），試験番号：[redacted]1137
資料番号：5.3.2.1—2（評価資料），試験番号：[redacted]1159

MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の *in vitro* 血漿たん白結合率を平衡透析法により求めた（3～300 μg/mL）．MT-6548 の血漿たん白結合率は 99.5%～99.8%と高かった．O-グルクロン酸抱合体の血漿たん白結合率は評価した濃度範囲（5～100 μg/mL）においてほぼ一定であった（86.5%～87.8%）.

2.7.2.2.1.2.2　日本人 CKD 患者における血漿たん白結合

資料番号：5.3.2.1—3（評価資料），試験番号：[redacted]7053[redacted]

MT-6548 の *in vitro* 血漿たん白結合率を平衡透析法により求めた．日本人の NDD-CKD 患者の 10，30 及び 100 μg/mL における血漿たん白結合率は，それぞれ 99.6%～99.8%，99.6%～99.8%及び 99.4%～99.7%であった. 同様に, 日本人の HD-CKD 患者の血漿たん白結合率は，それぞれ 99.4%～99.5%，99.4%～99.5%及び 99.1%～99.3%であった．コントロールとした日本人健康成人の 10，30 及び 100 μg/mL における血漿たん白結合率は，それぞれ 99.8%，99.8%及び 99.7%～99.8%であった.

2.7.2.2.1.3　P450 による代謝

資料番号：5.3.2.2—1（評価資料），試験番号：[redacted]4105

ヒト肝ミクロソームに MT-6548 を添加しインキュベートした結果，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（以下，NADPH）存在下あるいは非存在下で，基質（MT-6548）の

顕著な減少は認められなかったことから，MT-6548 の代謝におけるシトクロム P450（以下，P450）の寄与は小さいことが示唆された．

2.7.2.2.1.4　UGT による代謝

資料番号：5.3.2.2—2（評価資料），試験番号：[redacted]0103
資料番号：5.3.2.2—3（評価資料），試験番号：[redacted]4104

ヒト肝，腎及び小腸ミクロソームを用いた検討より，肝及び腎ミクロソームにおいて O-グルクロン酸抱合体が検出され，小腸ミクロソームにおいてはアシルグルクロン酸抱合体と推定されるピークが検出された．

ヒトウリジン-5'-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素（以下，UGT）分子種（UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B4，UGT2B7，UGT2B10，UGT2B15 及び UGT2B17）の発現系ミクロソームを用いて，MT-6548 の代謝に関与する UGT 分子種の検討を行った．O-グルクロン酸抱合体は，UGT1A1，UGT1A7，UGT1A8 及び UGT1A9 で生成することが確認され，その生成速度はそれぞれ 3.6，25，6.6 及び 78 pmol/mg/min であった．一方，MT-6548 のアシルグルクロン酸抱合体は，UGT1A1 及び UGT2B7 でそれぞれ生成することが確認され，その生成速度はそれぞれ 1.3 及び 1.1 pmol/mg/min であった．MT-6548 の代謝は複数の UGT 酵素が関与することが示唆された．

2.7.2.2.1.5　P450 に対する阻害

資料番号：5.3.2.2—4（評価資料），試験番号：8275722
資料番号：5.3.2.2—6（評価資料），試験番号：[redacted]5102

ヒト肝ミクロソームを用いて P450（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4/5）の代謝活性に及ぼす MT-6548 の阻害作用｛可逆的阻害及び時間依存的阻害（以下，TDI）作用｝を検討した．MT-6548 の CYP1A2，CYP2C19，及び CYP2D6 に対する 50%阻害濃度（以下，IC_{50}）は 344，459 及び 580 μmol/L であった．MT-6548 の CYP3A4/5 に対する IC_{50} 値はテストステロンを基質とした場合 861 μmol/L，ミダゾラムを基質とした場合 764 μmol/L であった．CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害定数（以下，K_i）値はそれぞれ 110 μmol/L，25.1 μmol/L 及び 48.6 μmol/L であった．NADPH 存在下，又は非存在下のプレインキュベーションにより，MT-6548（33.3，208 及び 1300 μmol/L）の TDI 作用を検討した結果，CYP2B6 及び CYP3A4/5 活性残存率は，1300 μmol/L において NADPH 非存在下に比べて NADPH 存在下でわずかに減少した．

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 に対する O-グルクロン酸抱合体（0.3～600 μmol/L）の阻害作用（可逆的阻害及び TDI 作用）を検討した．O-グルクロン酸抱合体の CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 に対する IC_{50} 値はいずれの分子種においても

>600 μmol/L であった．また，CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 に対する O-グルクロン酸抱合体の TDI 作用はないことが示唆された．

2.7.2.2.1.6　P450 に対する誘導

資料番号：5.3.2.2—5（評価資料），試験番号：8273558

ヒト凍結肝細胞を用いて CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する MT-6548（1.12～130 μmol/L）の誘導能を検討した．MT-6548 は検討濃度範囲において，CYP1A2 のメッセンジャーRNA（以下，mRNA）発現量及び代謝活性，CYP3A4 mRNA 発現量及び CYP3A4/5 代謝活性の上昇倍率は 2 倍未満又は陽性対照の 20%未満であり，いずれのドナー由来の肝細胞においても濃度依存的な増加を示さなかった．また，CYP3A4 mRNA 発現量及び CYP3A4/5 代謝活性の減少が見られた．CYP3A4 mRNA 発現量の減少は 65 μmol/L で最小値を示し，3 名のドナー由来の肝細胞において溶媒対照の 0.0569，0.384 及び 0.234 倍の発現量であった．CYP3A4/5 代謝活性の低下は 130 μmol/L で最小値を示し，3 名のドナー由来の肝細胞において溶媒対照の 0.0555, 0.277 及び 0.155 倍の代謝活性であった. MT-6548 による CYP2B6 mRNA 発現量の増加倍率は 3 名のドナー由来の肝細胞において最大値で 4.19，14.6 及び 7.98 倍であった. 一方, CYP2B6 代謝活性の上昇倍率は 3 名のドナー由来の肝細胞において最大値で 2.23, 2.47 及び 1.61 倍であり陽性対照（フェノバルビタール）の上昇倍率の約 10%又はそれ以下であった．

2.7.2.2.1.7　UGT に対する阻害

資料番号：5.3.2.2—6（評価資料），試験番号：[redacted]5102
資料番号：5.3.2.2—7（評価資料），試験番号：[redacted]A028

ヒト肝ミクロソームを用いて UGT（UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 及び UGT2B7）の代謝活性に及ぼす MT-6548（0.4～400 μg/mL）の阻害作用を検討した．MT-6548 の UGT1A1 に対する IC_{50} 値は 110 μg/mL（358.7 μmol/L）であった．また，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 及び UGT2B7 に対する IC_{50} 値はいずれの分子種においても>400 μg/mL（1304 μmol/L）であった．

ヒト肝ミクロソームを用いて UGT（UGT1A1 及び UGT1A9）に対する O-グルクロン酸抱合体（0.3～600 μmol/L）の阻害作用を検討した．O-グルクロン酸抱合体の UGT1A1 及び UGT1A9 に対する IC_{50} 値はいずれの分子種においても>600 μmol/L であった．

2.7.2.2.1.8　UGT に対する誘導

資料番号：5.3.2.2—5（評価資料），試験番号：8273558

ヒト凍結肝細胞を用いて UGT1A1 に対する MT-6548（1.12～130 μmol/L）の誘導能を検討した．MT-6548 による UGT1A1 の mRNA 発現量の増加倍率は最大で 1.68，5.48 及び 2.43 を示した．また，UGT1A1 代謝活性の上昇倍率は最大で 1.18，0.870 及び 0.892 倍であった．

2.7.2.2.1.9　トランスポータの *in vitro* 評価のまとめ

ヒトトランスポータを発現させた細胞を用いた MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の基質認識性及び阻害の評価結果を表 2.7.2.2－1 に示した．各評価の詳細を以降に示す．

表 2.7.2.2－1　トランスポータの *in vitro* 評価のまとめ

種類	トランスポータの *in vitro* 評価			
	基質		阻害作用	
	MT-6548	O-グルクロン酸抱合体	MT-6548	O-グルクロン酸抱合体
P-gp	No	ND	Weak	No
MRP2	ND	Yes	ND	ND
BCRP	Yes	ND	Yes	No
MATE1	No	No	No	No
MATE2-K	No	No	No	No
OAT1	Yes	No	Yes	Yes
OAT3	Yes	Yes	Yes	Yes
OCT2	No	No	No	No
OATP1B1	Yes	No	Yes	No
OATP1B3	No	Yes	No	No
BSEP	ND	ND	No	ND

P-gp：P-糖たん白質；MRP：多剤耐性関連たん白質；BCRP：乳がん耐性たん白質；MATE：多剤・毒素排出；OAT：有機アニオントランスポータ；OCT：有機カチオントランスポータ；OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド；BSEP：胆汁酸塩排出ポンプ；ND：Not determined

2.7.2.2.1.10　P-gp，BCRP 及び MRP2 による輸送

資料番号：5.3.2.2—8（評価資料），試験番号：[redacted]8057
資料番号：5.3.2.2—9（評価資料），試験番号：[redacted]0236
資料番号：5.3.2.2—10（評価資料），試験番号：[redacted]8101

P-糖たん白質（以下，P-gp）発現 LLC-PK1 細胞単層膜における MT-6548 の輸送方向性を典型的阻害剤の存在下及び非存在下で検討した．MT-6548 の濃度が 0.3，3 及び 30 μg/mL における発現細胞とコントロール細胞の Efflux Ratio の比（Net Efflux Ratio）はそれぞれ 2.7,

2.9 及び 1.6 であった. 一方, P-gp の典型的阻害剤であるベラパミル（30 μmol/L）及び GF120918（10 μmol/L）の存在下では MT-6548（0.3 μg/mL）の Net Efflux Ratio は 3.1 及び 2.4 であり阻害作用は認められなかった. 以上の結果より，MT-6548 は P-gp の基質ではないことが示唆された.

乳がん耐性たん白質（以下，BCRP）発現 MDCK II 細胞単層膜における MT-6548 の輸送方向性を典型的阻害剤の存在下及び非存在下で検討した. BCRP 発現 MDCK II 細胞単層膜における MT-6548（1，5，15 及び 50 μg/mL）の Efflux Ratio は 1.70～12.3 であり，BCRP の典型的阻害剤である Ko143（1 μmol/L）の存在下では，MT-6548 の Efflux Ratio は非存在下に比べ 50%以上低下した. 以上の結果より，MT-6548 は BCRP の基質であることが示唆された.

MRP2 発現膜小胞を用いて O-グルクロン酸抱合体の輸送活性を検討した. O-グルクロン酸抱合体（1，3 及び 30 μg/mL）のアデノシン三リン酸（以下，ATP）依存的な膜小胞内取り込み活性と ATP 非依存的な取り込み活性の比は 1～10 分の間で時間依存的に増加し，2 以上であった. また，MRP2 の典型的阻害剤であるベンズブロマロン（100 μmol/L）の存在下では 50%以上低下した. 以上の結果より，O-グルクロン酸抱合体は MRP2 の基質であることが示唆された.

2.7.2.2.1.11　OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送

資料番号：5.3.2.2—8（評価資料），試験番号：[redacted]8057
資料番号：5.3.2.2—10（評価資料），試験番号：[redacted]8101

有機アニオン輸送ポリペプチド（以下，OATP）1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞及び同コントロール細胞を用いて，MT-6548（1～50 μg/mL）及び O-グルクロン酸抱合体（1～30 μg/mL）の細胞内取り込みについて検討した.

MT-6548 のコントロール細胞に対する OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞の取り込み活性比は多くは 2 を上回った. 典型的阻害剤であるリファンピシン（10 μmol/L）存在下では，OATP1B1 取り込み活性比は 50%程度低下したが，OATP1B3 取り込み活性比はリファンピシンによる阻害効果は認められなかった. 以上の結果より，MT-6548 は OATP1B1 基質である可能性が示唆されたが，OATP1B3 基質ではないと考えられた.

O-グルクロン酸抱合体の OATP1B1 発現細胞の取り込み活性比は 2 未満であった. 一方，OATP1B3 発現細胞の取り込み活性比は 2 以上であり，典型的阻害剤であるリファンピシン（10 μmol/L）存在下で 50%以上低下した. このことから，O-グルクロン酸抱合体は OATP1B1 の基質ではないが，OATP1B3 の基質であることが示唆された.

2.7.2.2.1.12　OAT1，OAT3 及び OCT2 による輸送

資料番号：5.3.2.2—8（評価資料），試験番号：[redacted]8057
資料番号：5.3.2.2—10（評価資料），試験番号：[redacted]8101

有機アニオントランスポータ（以下，OAT）1，OAT3 及び有機カチオントランスポータ（以下，OCT）2 を発現させた HEK293 細胞及び同コントロール細胞を用いて，MT-6548（1～50 μg/mL）及び O-グルクロン酸抱合体（1～30 μg/mL）の細胞内取り込みについて検討した．MT-6548 の OAT1 及び OAT3 取り込み活性比は，OAT1 では 1 及び 5 μg/mL，OAT3 では 1 μg/mL で取り込み活性比が 2 を上回った．更に典型的阻害剤であるプロベネシド（100 μmol/L）存在下では，取り込み活性比が 50%以上低下した．以上の結果より，MT-6548 は OAT1 及び OAT3 の基質であることが示唆された．MT-6548 の OCT2 取り込み活性比は 2 を下回ったことから，OCT2 の基質ではないと考えられた．

O-グルクロン酸抱合体の OAT3 の取り込み活性比は 2 を上回り，典型的阻害剤であるプロベネシド（100 μmol/L）存在下で 50%以上低下したことより，O-グルクロン酸抱合体は OAT3 の基質であることが示唆された．O-グルクロン酸抱合体の OAT1 取り込み比は 30 μg/mL で 2 倍を上回ったものの，その取り込みは典型的阻害剤で 50%以上の阻害効果が認められなかった．以上の結果より，O-グルクロン酸抱合体は OAT1 の基質でないことが示唆された．O-グルクロン酸抱合体の OCT2 取り込み活性比は 2 未満であり，基質ではないことが示唆された．

2.7.2.2.1.13　MATE1 及び MATE2-K による輸送

資料番号：5.3.2.2—8（評価資料），試験番号：[redacted]8057

多剤・毒素排出（以下，MATE）1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞及び同コントロール細胞を用いて，MT-6548（0.3～30 μg/mL）及び O-グルクロン酸抱合体（1～30 μg/mL）の細胞内取り込みについて検討した．MT-6548 の MATE1 及び MATE2-K 取り込み活性比は 2 を下回ったことから，MT-6548 は MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと考えられた．O-グルクロン酸抱合体の MATE1 及び MATE2-K 取り込み活性比は 30 μg/mL で 2 を上回ったものの，その取り込みは典型的阻害剤で 50%以上の阻害効果が認められなかった．以上の結果より，O-グルクロン酸抱合体は MATE1 及び MATE2-K の基質でないと考えられた．

2.7.2.2.1.14　P-gp，BCRP 及び BSEP に対する阻害

資料番号：5.3.2.2—8（評価資料），試験番号：[redacted]8057
資料番号：5.3.2.2—10（評価資料），試験番号：[redacted]8101

Caco-2 細胞単層膜において，P-gp 典型的基質であるジゴキシン（10 μmol/L）の輸送活性

比（Efflux ratio）を評価した結果，MT-6548（1～80 μg/mL）存在下で阻害傾向が認められたものの，MT-6548 80 μg/mL における阻害率は 50%以下と阻害は弱かった．O-グルクロン酸抱合体（0.3～50 μg/mL）存在下でジゴキシンの輸送に対する濃度依存的な阻害作用は認められず，O-グルクロン酸抱合体は P-gp を阻害しないことが示唆された．

BCRP 発現 MDCKII細胞単層膜において，BCRP 典型的基質であるプラゾシン（1 μmol/L）の Efflux ratio を評価した結果，MT-6548（0.3～50 μg/mL）存在下で濃度依存的な阻害を示し，IC_{50} 値は 10.4 μg/mL であった．一方，O-グルクロン酸抱合体（0.3～50 μg/mL）存在下で 50%以上の阻害は認められず，BCRP を阻害しなかった．

胆汁酸塩排出ポンプ（以下，BSEP）発現膜小胞における BSEP 典型的基質であるタウロコール酸（0.4 μmol/L）の ATP 依存的な膜小胞内取り込み活性を評価した結果，MT-6548（1～500 μmol/L）は BSEP を阻害しなかった．

2.7.2.2.1.15　OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害

資料番号：5.3.2.2—8（評価資料），試験番号：[redacted]8057

OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞を用いて，MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体（0.03～30 μg/mL）が，OATP1B1 及び OATP1B3 基質（[^{3}H]標識エストラジオール-17β-グルクロン酸抱合体 0.05 μmol/L）の取り込み活性比に及ぼす影響を検討した．

MT-6548 は濃度依存的に OATP1B1 を阻害し IC_{50} 値は 4.02 μg/mL であったが，OATP1B3 は阻害しなかった．O-グルクロン酸抱合体は評価した濃度において，OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しなかった．

2.7.2.2.1.16　MATE1 及び MATE2-K に対する阻害

資料番号：5.3.2.2—8（評価資料），試験番号：[redacted]8057

MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体（0.03～30 μg/mL）は，MATE1 及び MATE2-K 発現細胞における典型的基質である[^{14}C]標識メトホルミン（10 μmol/L）の輸送に対して阻害は認められなかった．

2.7.2.2.1.17　OAT1，OAT3 及び OCT2 に対する阻害

資料番号：5.3.2.2—8（評価資料），試験番号：[redacted]8057

OAT1，OAT3 及び OCT2 発現細胞を用いて，MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体（0.03～30 μg/mL）が，それぞれ OAT1 基質（[^{3}H]標識パラアミノ馬尿酸塩 1 μmol/L），OAT3 基質（[^{3}H]標識エストロン-3-サルフェート 0.05 μmol/L）及び OCT2 基質（[^{14}C]標識メトホルミン

10 μmol/L）の取り込み活性比に及ぼす影響を検討した．

MT-6548 は濃度依存的に OAT1 及び OAT3 を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 3.76 及び 0.336 μg/mL であった．O-グルクロン酸抱合体は濃度依存的に OAT1 及び OAT3 を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 5.93 及び 9.10 μg/mL であった．MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体は OCT2 の輸送に対して阻害は認められなかった．

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1　用量比例性及び反復投与時の線形性

2.7.2.2.2.1.1　エスノブリッジング試験

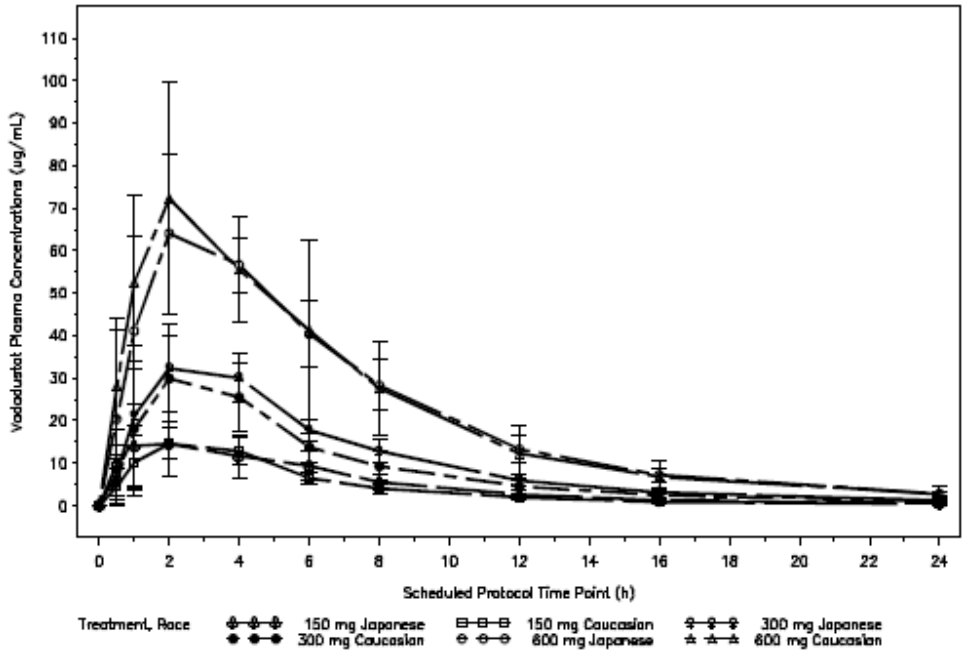
添付資料：5.3.3.3—1（試験番号：CI-0020）　評価資料

エスノブリッジング試験（CI-0020 試験）は，日本人及び白人の健康成人男女を対象に，MT-6548 を経口投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価する二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，反復漸増投与試験であった．各コホートは日本人 8 名及び白人 8 名から成り，これらの被験者を MT-6548 投与群又はプラセボ投与群に 3：1 の比率でランダムに割り付けた．コホート 1, 2 及び 3 の MT-6548 の 1 日あたりの投与量はそれぞれ 150 mg, 300 mg 及び 600 mg とし，10 日間にわたり，少なくとも 10 時間の絶食後に 1 日 1 回投与した．Day 1 及び Day 10 は，投与後少なくとも 4 時間絶食し，Day 2 から Day 9 は，投与後少なくとも 2 時間絶食した．Day 1 及び Day 10 に PK 測定用の採血及び Day -1，Day1，Day 4，Day7，Day10 及び Day17 に PD 測定用の採血を実施した．

日本人及び白人の健康成人に単回経口投与及び 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの血漿中 MT-6548 濃度を，それぞれ図 2.7.2.2－1 及び図 2.7.2.2－2 に示した．Day 1 及び Day 10 における MT-6548 の PK パラメータの要約統計量を，それぞれ表 2.7.2.2－2 及び表 2.7.2.2－3 に示した．Day 1 及び Day 10 における MT-6548 の t_{max} の中央値は 0.75～2.28 時間であった．日本人及び白人の健康成人における単回投与後及び反復投与後の MT-6548 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，検討した投与量の範囲（150 mg，300 mg 及び 600 mg）で投与量に比例して増加した（表 2.7.2.2－2, 表 2.7.2.2－3, 図 2.7.2.2－3 及び図 2.7.2.2－4）．MT-6548 150 mg, 300 mg 又は 600 mg を単回及び反復投与したときの，日本人及び白人の健康成人の投与量で補正した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を図 2.7.2.2－5 に，共分散分析（以下，ANCOVA）により比較した結果を表 2.7.2.2－4 に示した．日本人の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の分布は白人の分布とおおむね重なっており，また単回投与時の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比は，白人に対して日本人ではそれぞれ 0.884 及び 0.892 であり，その 90%信頼区間はそれぞれ 0.788～0.993 及び 0.776～1.024 であった．反復投与時の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比は，白人に対して日本人ではそれぞれ 0.973 及び 1.055 であり，その 90%信頼区間はそれぞれ 0.830～1.142 及び 0.943～1.181 であった．この結果から，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値は日本人の健康成人と白人の健康成人で同程度であることが示された．また，C_{max} の蓄積率は日本人の健康成人で 1.30，白人の健康成人で 1.08 と日本人で若干高値を示したが，$AUC_{0-\tau}$ の蓄積率は日本人と白人の健康成人でそれぞれ 1.18 及び 1.10 であり，反復投与における MT-6548 の蓄積はほとんど認められなかった．また，これらの結果から，少なくとも Day 10 までに定常状態に達することが示唆された．

日本人及び白人における MT-6548 と O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\tau}$ の比は，すべての投与量で 0.0704～0.106 の範囲であり，O-グルクロン酸抱合体の曝露量は MT-6548 と比較して

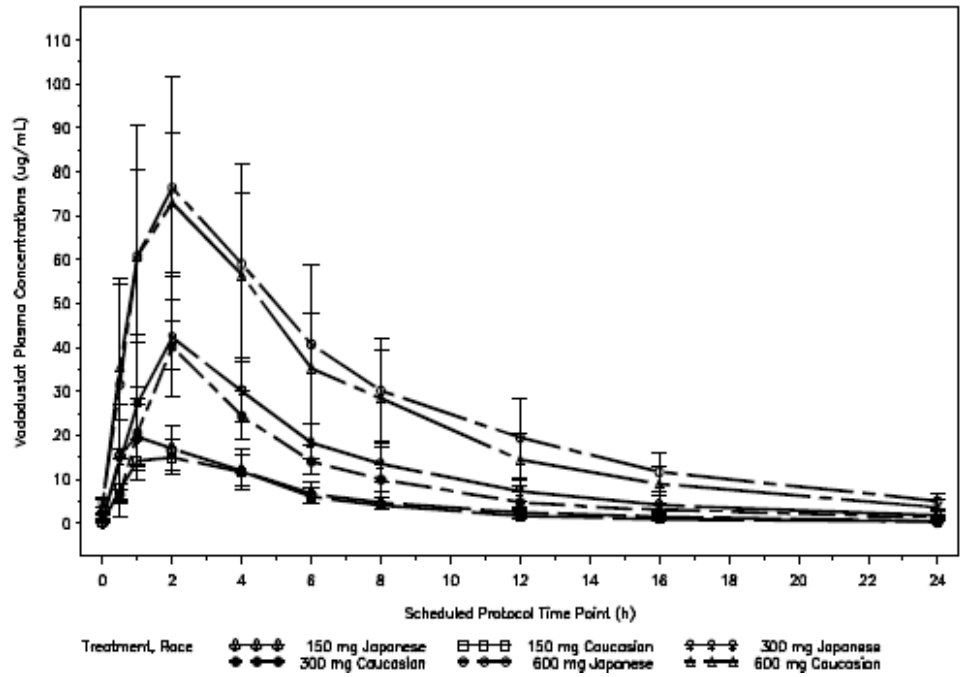
低かった（表 2.7.2.2－2 及び表 2.7.2.2－3）.



Vadasustat：MT-6548

図 2.7.2.2－1　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回投与したときの血漿中 MT-6548 濃度（平均値±標準偏差，リニアスケール）

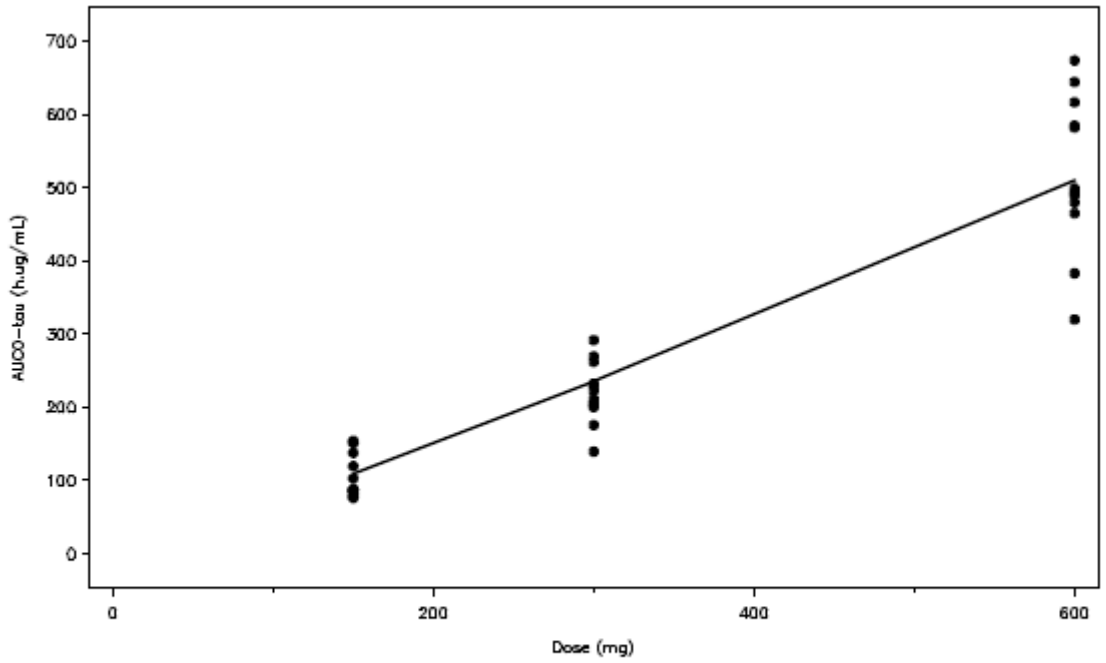
5.3.3.3—1 Figure 11-1 より引用



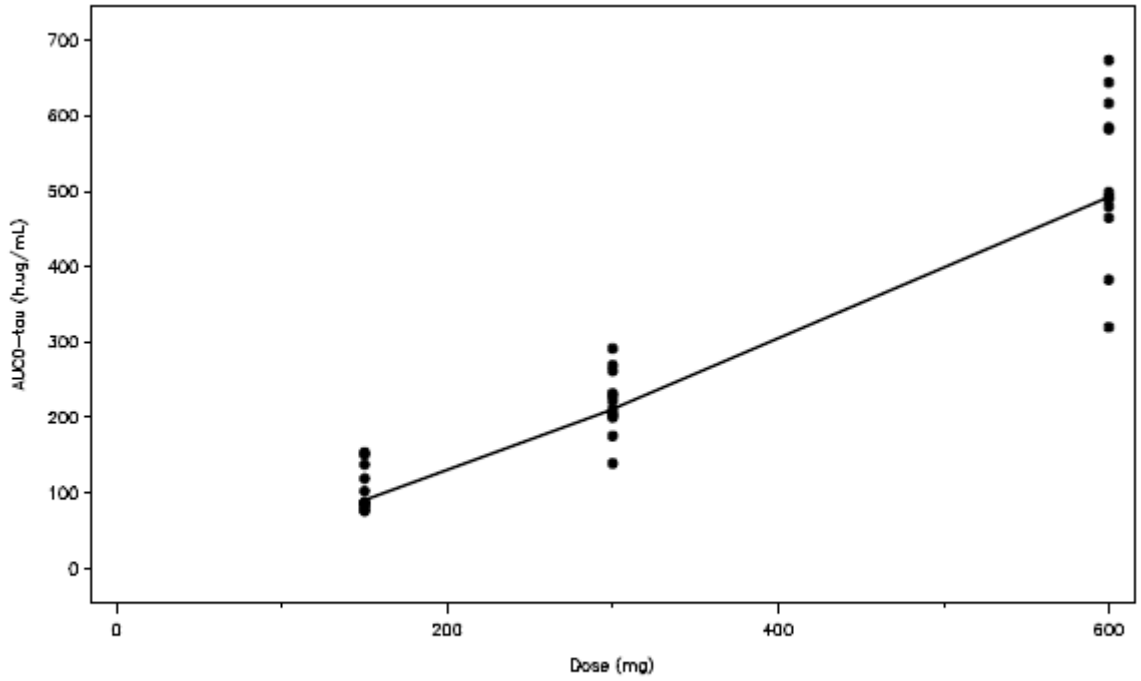
Vadadustat：MT-6548

図 2.7.2.2－2　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの Day 10 における血漿中 MT-6548 濃度（平均値±標準偏差，リニアスケール）

5.3.3.3—1 Figure 11-2 より引用



Fitted Line : AUC0−tau = EXP[−0.91 + 1.12 × Log(Dose)].
95% CI for Slope Coefficient = (0.91, 1.32).
Confidence intervals for the estimated slope coefficient that include 1 suggest evidence of dose proportionality.

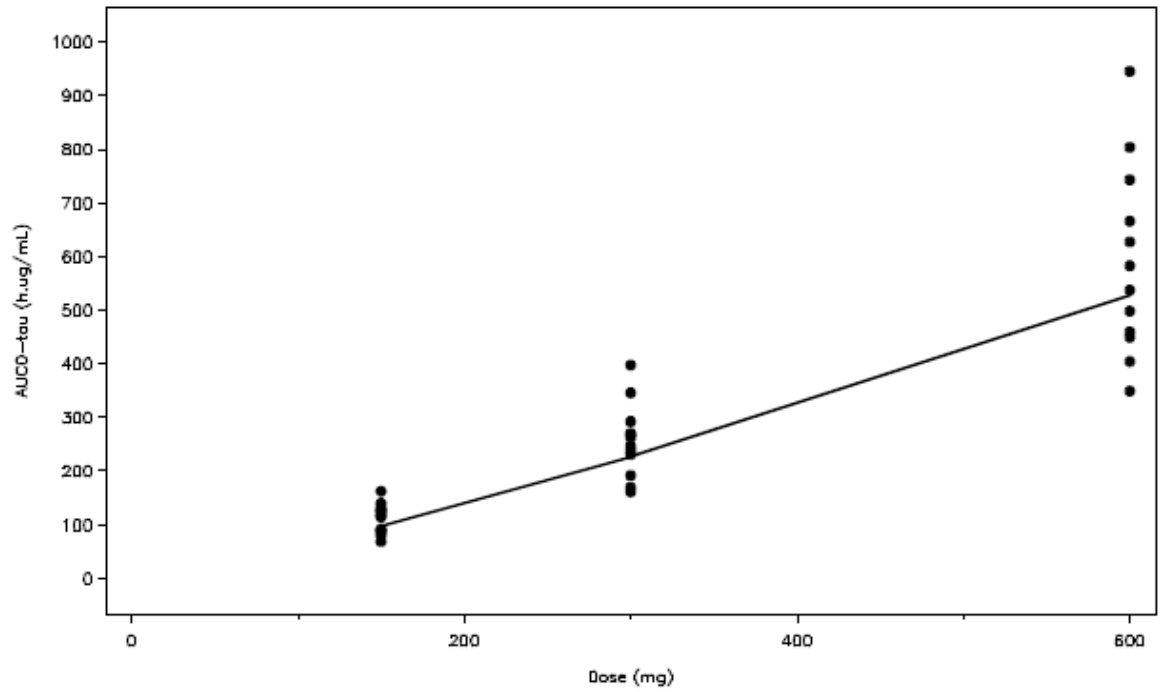


Fitted Line : AUC0−tau = EXP[−1.63 + 1.22 × Log(Dose)].
95% CI for Slope Coefficient = (1.04, 1.41).
Confidence intervals for the estimated slope coefficient that include 1 suggest evidence of dose proportionality.

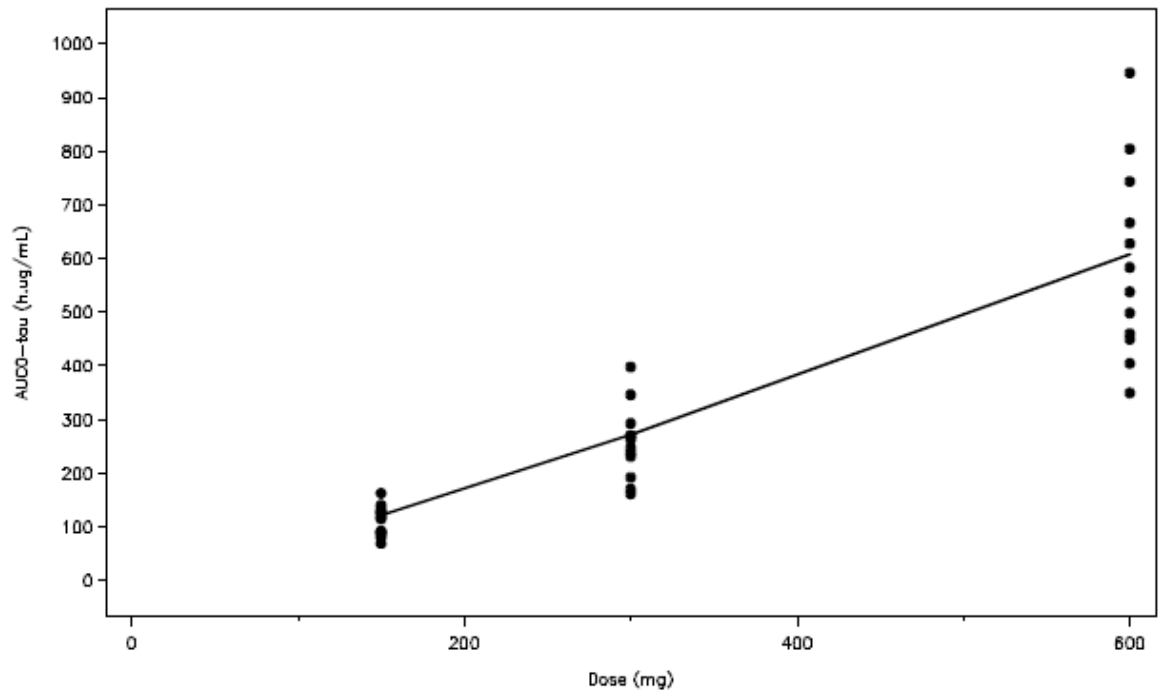
AUC0-tau：$AUC_{0-\tau}$

図 2.7.2.2－3　Day 1 における MT-6548 の AUC_{0-T} の用量比例性（上：日本人健康成人，下：白人健康成人）

5.3.3.3—1 Figure 11-5 より引用



Fitted Line : AUC0−tau = EXP[−1.51 + 1.22 x Log(Dose)].
95% CI for Slope Coefficient = (1.00, 1.43).
Confidence intervals for the estimated slope coefficient that include 1 suggest evidence of dose proportionality.

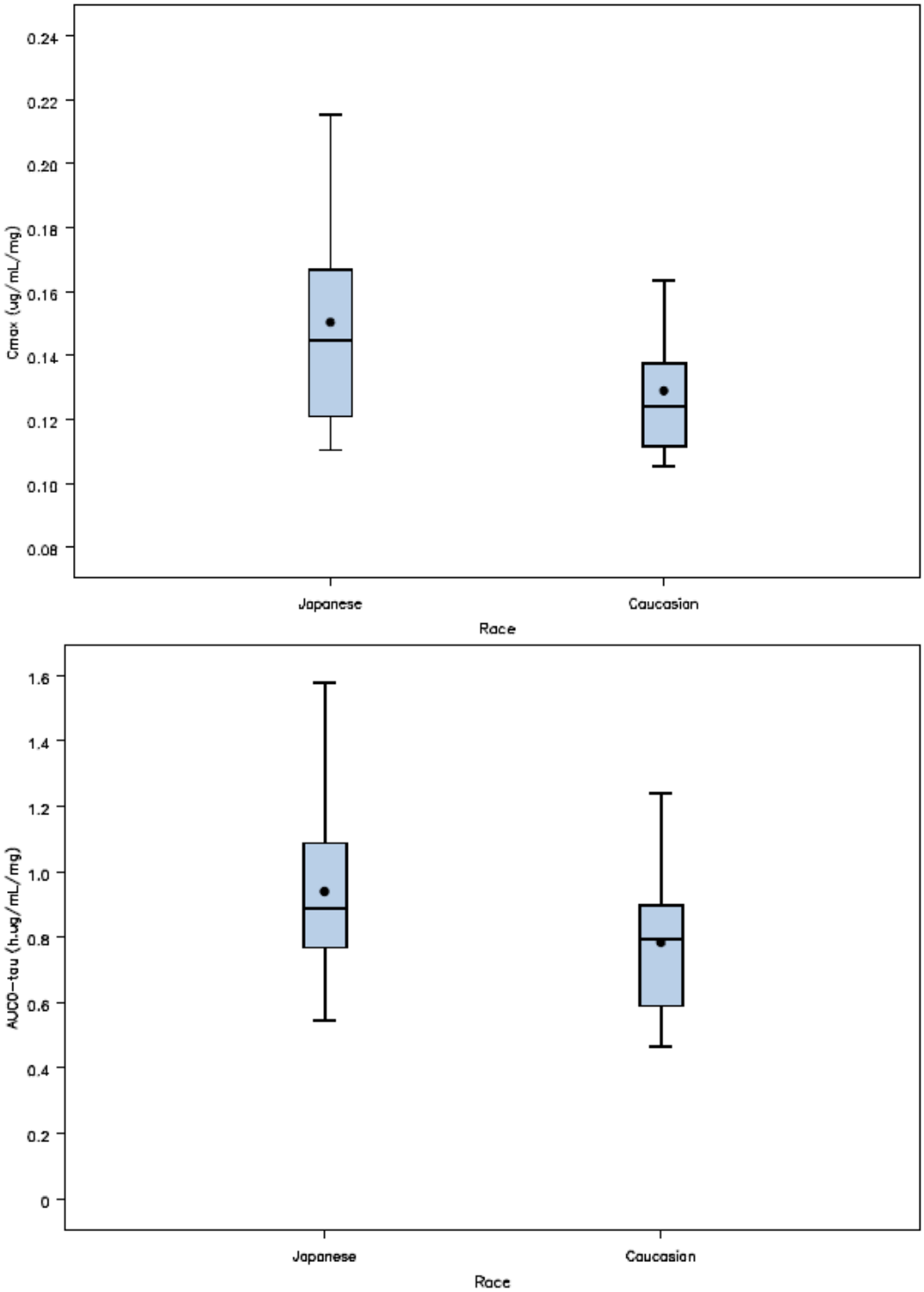


Fitted Line : AUC0−tau = EXP[−1.03 + 1.16 x Log(Dose)].
95% CI for Slope Coefficient = (0.92, 1.40).
Confidence intervals for the estimated slope coefficient that include 1 suggest evidence of dose proportionality.

AUC0-tau：$AUC_{0-\tau}$

図 2.7.2.2－4　Day 10 における MT-6548 の $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性（上：白人健康成人，下：日本人健康成人）

5.3.3.3—1 Figure 11-6 より引用



AUC0-tau：$AUC_{0-\tau}$

The center line is the median and the dot is the arithmetic mean. The ends of the “box” are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile, and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartilee.

図 2.7.2.2－5　日本人及び白人健康成人における投与量で補正した MT-6548 の C_{max}（上）及び（$AUC_{0-\tau}$）：反復投与

5.3.3.3—1 Figure 11-3 より引用

表 2.7.2.2－2　日本人及び白人の健康成人に MT-6548（150 mg，300 mg 又は 600 mg）を単回投与したときの薬物動態パラメータ（Day 1）

Race	Dose (mg)	N	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	MR *O*-Glucuronide
Caucasian	150	6	94.8±13.6	17.0±0.9	2.00 (1.00, 4.03)	0.0779±0.0137
	300	6	199±42.7	35.1±8.6	1.95 (1.00, 4.02)	0.106±0.0254
	600	6	526±118	83.1±14.9	1.98 (0.97, 5.93)	0.0854±0.0186
Japanese	150	6	113±38.3	17.9±5.2	1.52 (1.00, 6.12)	0.0821±0.0234
	300	6	241±29.8	39.6±6.9	2.28 (0.97, 3.95)	0.0838±0.0148
	600	6	513±101	69.0±11.2	2.00 (1.98, 4.02)	0.0863±0.0086

MR：metabolite ratio based upon $AUC_{0-\tau}$
Data are presented as arithmetic mean±SD
t_{max} is expressed as median (minimum, maximum)
5.3.3.3—1 Table 11-3 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－3　日本人及び白人の健康成人に MT-6548（150 mg，300 mg 又は 600 mg）を反復投与したときの薬物動態パラメータ（Day 10）

Race	Dose (mg)	N	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	MR *O*-Glucuronide
Caucasian	150	6	102± 22.3	18.0± 1.67	2.0 (1.0, 4.03)	6.05± 0.848	1.54± 0.372	13.6± 3.95	0.0704± 0.0102
	300	6	226± 47.3	40.4± 5.46	2.02 (1.95, 2.05)	5.55± 0.735	1.39± 0.328	11.0± 2.48	0.105± 0.0235
	600	6	556± 154	79.0± 14.4	1.53 (0.970, 4.02)	5.64± 0.863	1.16± 0.360	9.23± 2.18	0.0845± 0.0190
Japanese	150	6	123± 30.5	24.2± 5.0	0.750 (0.450, 3.93)	5.96± 0.914	1.29± 0.355	10.8± 2.09	0.0803± 0.0186
	300	6	289± 75.3	44.3± 10.8	1.99 (1.95, 4.00)	6.14± 0.763	1.1± 0.293	9.73± 2.53	0.0779± 0.0159
	600	6	624± 205	84.8± 22.3	1.98 (0.98, 4.00)	6.07± 0.419	1.04± 0.294	9.16± 2.78	0.0829± 0.0217

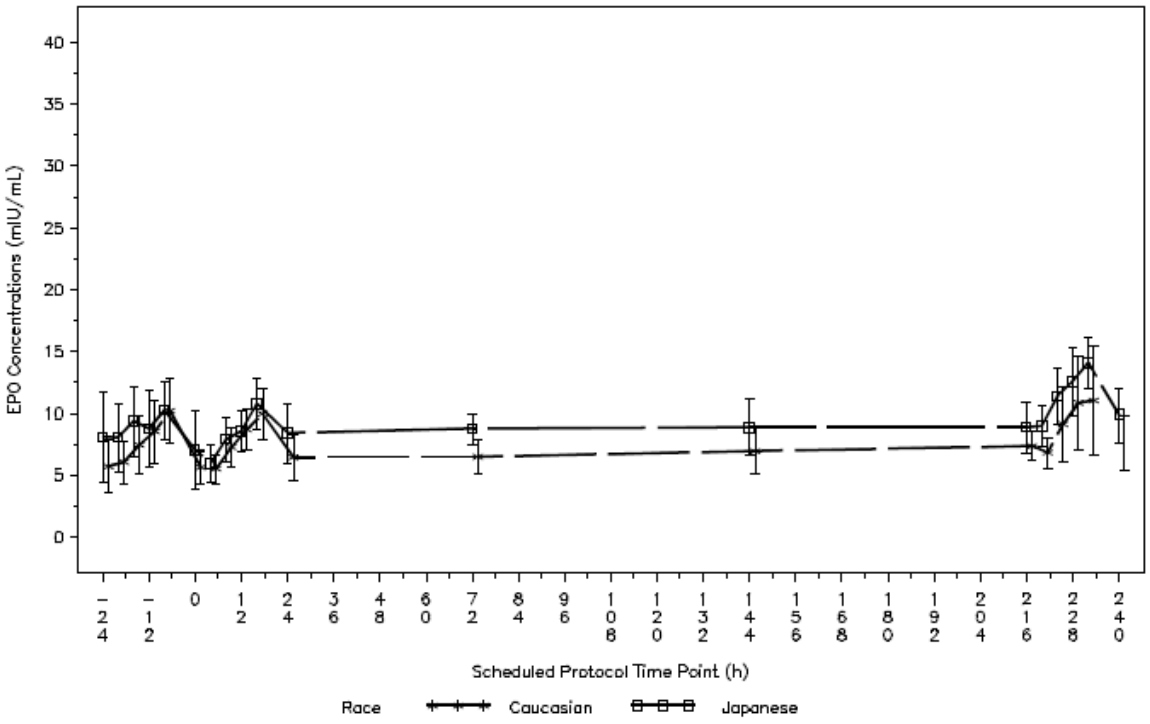
MR：metabolite ratio based upon$AUC_{0-\tau}$
Data are presented as arithmetic mean±SD
t_{max} is expressed as median (minimum, maximum)
5.3.3.3—1 Table 11-4 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－4　日本人及び白人の健康成人に MT-6548 を 1 日 1 回 10 日間反復したときの Day 1（単回投与）及び Day 10（反復投与）の投与量で補正した薬物動態パラメータの比較（共分散分析結果）

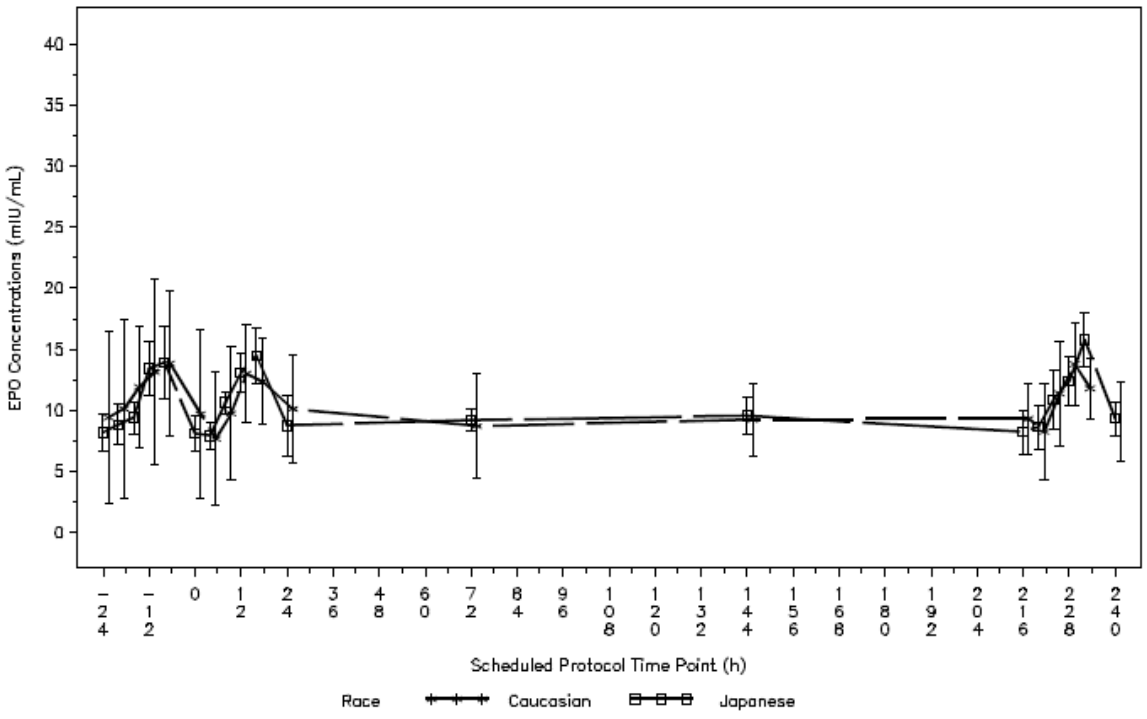
Regimen	Parameter	Japanese			Caucasian			Japanese/Caucasian	
		N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI
Single Dose Day 1	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	18	0.704	0.63, 0.787	18	0.796	0.705, 0.899	0.884	0.788, 0.993
	C_{max} (μg/mL)	18	0.118	0.104, 0.135	18	0.133	0.115, 0.154	0.892	0.776, 1.024
Multiple Dose Day 10	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	18	0.891	0.764, 1.04	18	0.916	0.774, 1.08	0.973	0.830, 1.142
	C_{max} (μg/mL)	18	0.156	0.14, 0.173	18	0.147	0.131, 0.166	1.055	0.943, 1.181

GM：geometric means；GMR：geometric mean ratio
Note: An ANCOVA linear model PK was used to assess for the effect of race on vadadustat PK. Log-transformed dose-normalized PK parameters were used as the dependent variables and race, gender and body weight were included as independent variables.
5.3.3.3―1 Table 11-5 より引用（一部改変）

EPO の経時推移を図 2.7.2.2－6 に示した．投与量で補正した白人及び日本人の健康成人におけるベースラインからの EPO の AUC の相対変化量の箱ひげ図を図 2.7.2.2－7 に示した．EPO の AUC のベースラインからの変化量と MT-6548 の AUC0-τ の散布図を図 2.7.2.2－8 に示した．これらの結果から，プラセボ，150 mg 及び 300 mg を投与したときの EPO の PK／PD 関係は日本人の健康成人と白人の健康成人で同程度であることが示唆された．なお，MT-6548 600 mg を投与された日本人被験者の EPO の AUC が白人被験者と比較して約 40%高く，これは主として日本人の健康成人 1 名における EPO が他の 5 名と比較して顕著に高かったことによると考えられた．

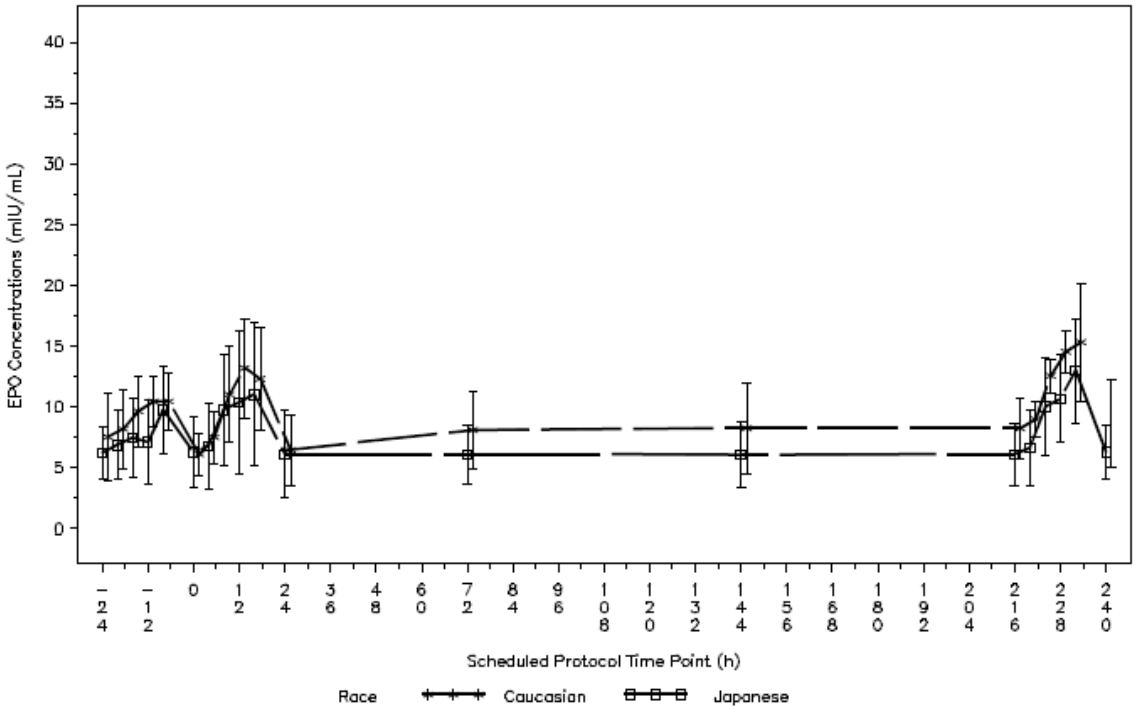


プラセボ群

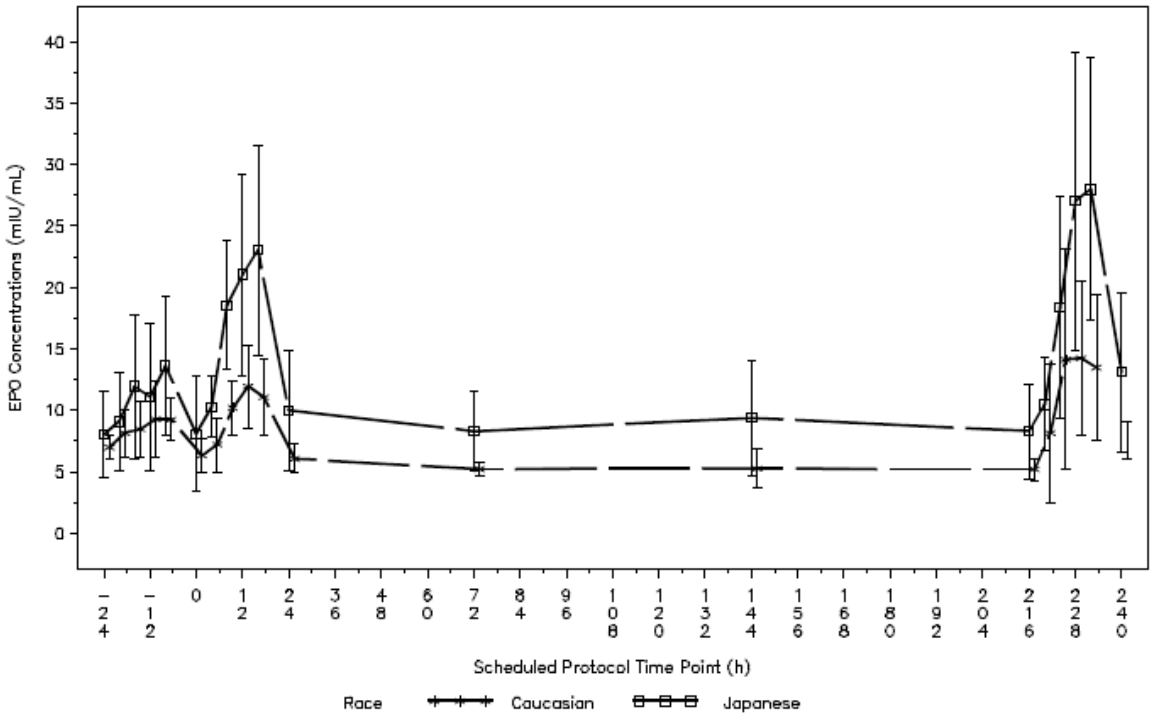


MT-6548 150 mg 群

図 2.7.2.2－6　エリスロポエチンの経時推移



MT-6548 300 mg 群

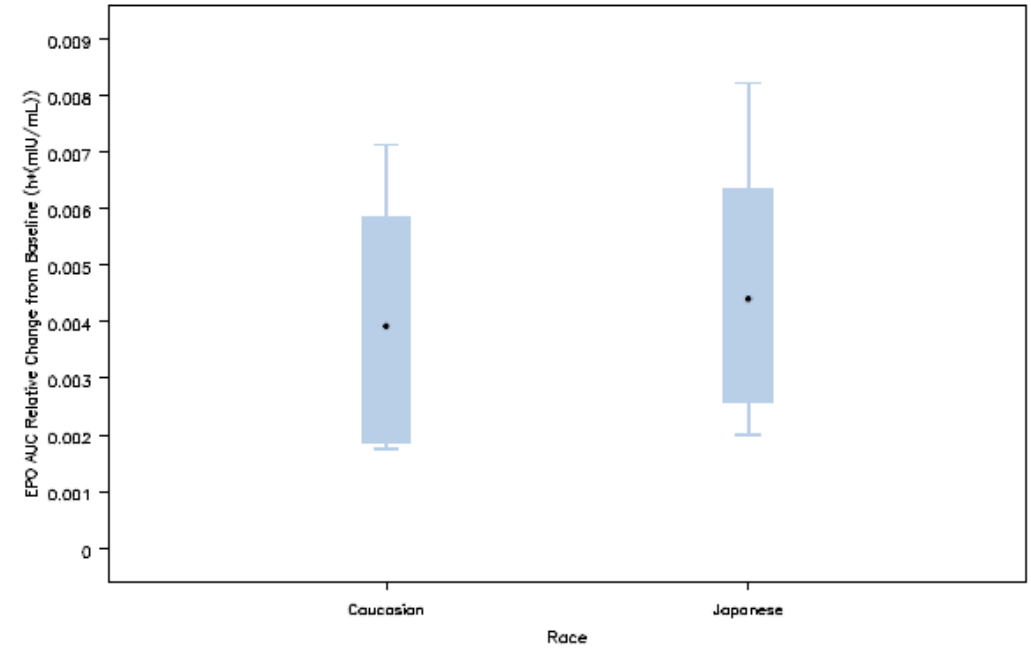


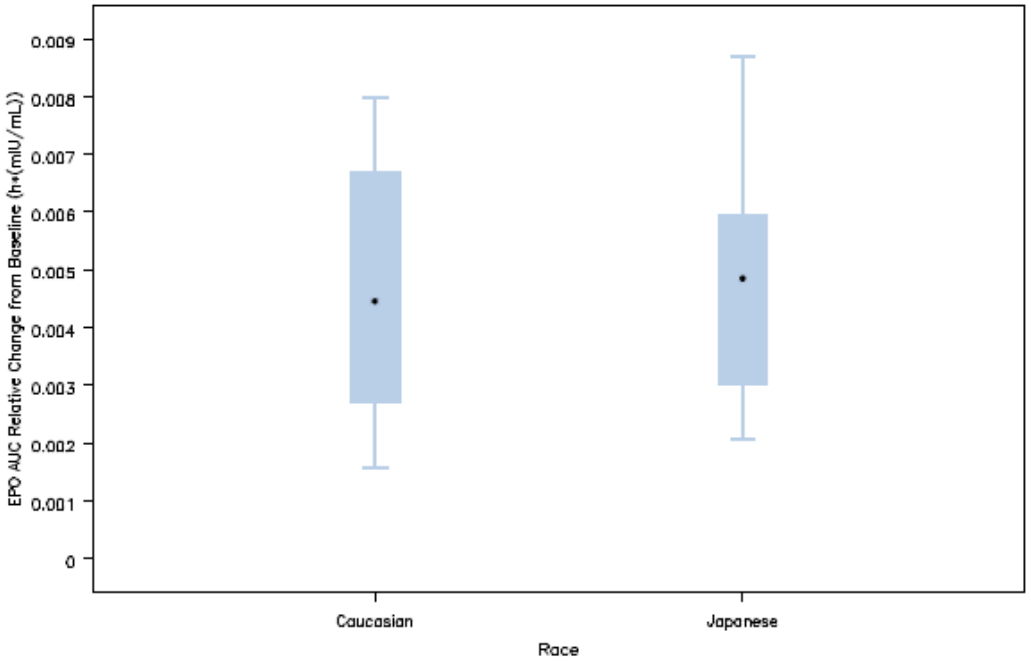
MT-6548 600 mg 群

EPO：erythropoietin；Mean±SD

図 2.7.2.2－6　エリスロポエチンの経時推移（続き）

5.3.3.3—1 Figure 11-9 より引用

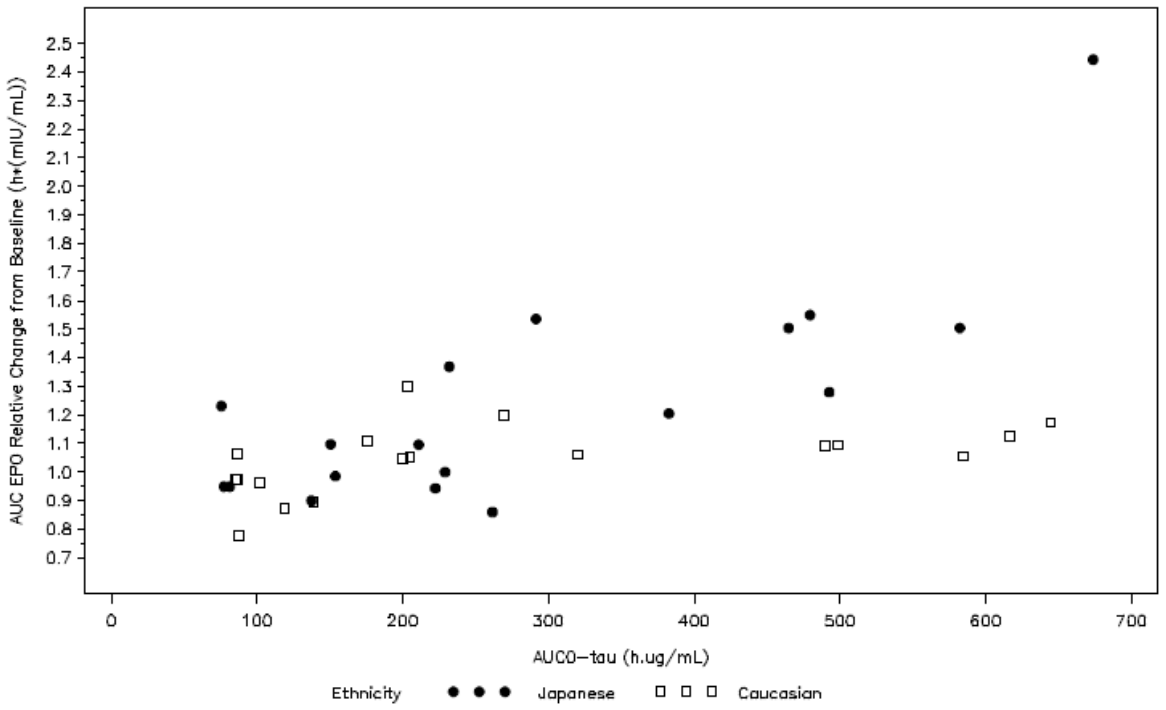


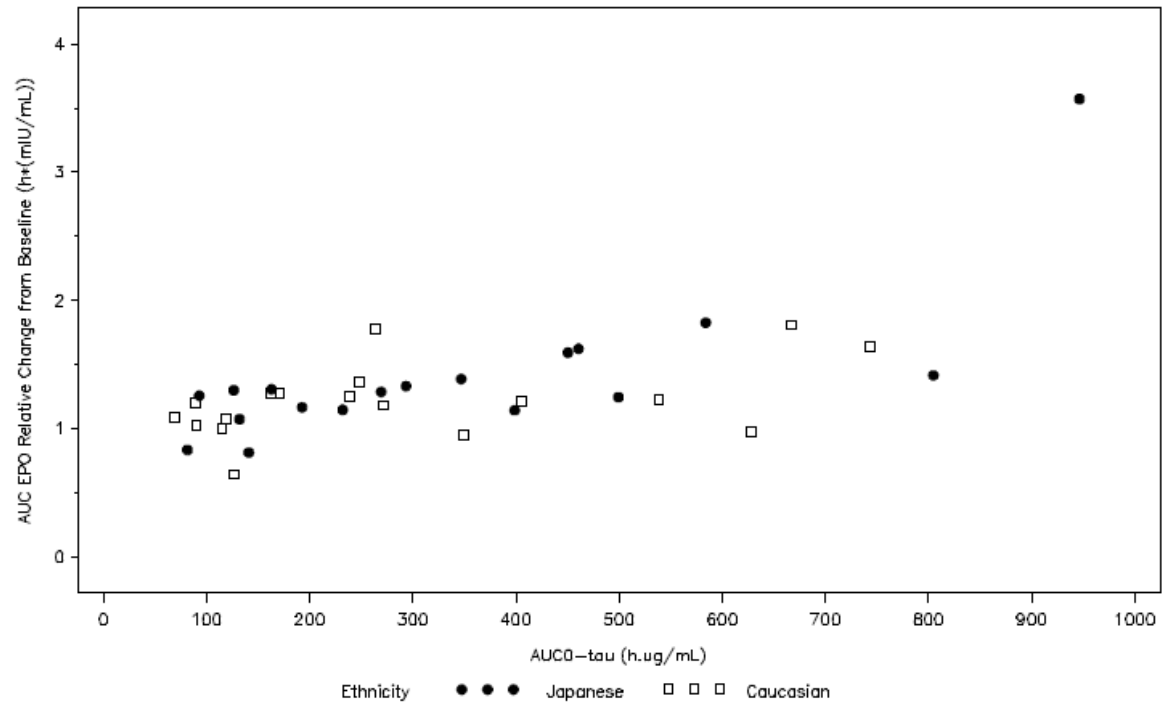


EPO：erythropoietin；IQR：interquartile range；Baseline：Day -1 EPO AUC
Relative change from baseline was derived as the epontentiated difference on the log scale: EXP [Ln(AUC EPO Day X) -Ln(AUC EPO Day -1)], where Day X is 1 or 10
The center line is the median and the dot is the arithmetic mean. The ends of the “box” are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile, and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range.

図 2.7.2.2－7　日本人及び白人健康成人の，投与量で補正したエリスロポエチン AUC のベースラインからの変化量（上：Day 1，下：Day 10）

5.3.3.3—1 Figure 11-10 より引用





EPO：erythropoietin；AUC0-tau：$AUC_{0-\tau}$

図 2.7.2.2－8　エリスロポエチン AUC のベースラインからの変化量と MT-6548 の $AUC_{0-\tau}$ の散布図（上：Day 1，下：Day 10）

5.3.3.3—1 Figure 11-11 より引用

日本人及び白人の健康成人の平均 Hb 値を表 2.7.2.2－5 に示した．日本人及び白人のいずれにおいても顕著な経時的変化は認められなかった．

表 2.7.2.2－5　平均 Hb 値（g/dL）

Visit	Statistic	Vadadustat (150 mg)		Vadadustat (300 mg)		Vadadustat (600 mg)		Placebo	
		Japanese (N=6)	Caucasian (N=6)	Japanese (N=6)	Caucasian (N=6)	Japanese (N=6)	Caucasian (N=6)	Japanese (N=6)	Caucasian (N=6)
Screening	Mean	14.92	15.83	14.70	15.20	15.10	15.27	14.52	15.48
	SD	1.634	0.981	1.497	0.860	1.075	0.398	0.818	0.649
Day 1, Predose	Mean	14.55	15.77	14.70	15.48	14.12	15.28	14.75	15.28
	SD	1.247	1.120	1.394	0.954	1.134	0.725	1.218	0.993
Day 4, Predose	Mean	13.85	15.00	14.55	15.27	13.92	15.50	14.18	14.87
	SD	1.434	1.212	1.381	1.021	1.446	0.815	1.229	1.258
Day 7, Predose	Mean	13.72	15.23	14.42	15.43	13.93	15.20	13.95	14.97
	SD	1.517	1.462	1.253	1.029	1.048	0.919	1.249	0.900
Day 11, 24 Hrs Post	Mean	14.17	15.27	14.60	15.27	14.05	15.20	14.57	15.07
	SD	1.503	0.963	1.448	0.956	1.195	1.000	1.240	1.037
Day 17, 168 Hrs Post	Mean	14.27	15.53	13.68	14.55	13.72	14.77	13.88	14.90
	SD	1.885	1.186	1.082	1.174	1.114	0.781	0.954	0.846

Vadadustat：MT-6548
5.3.3.3—1 Table 14.3.2.2 より引用（一部改変）

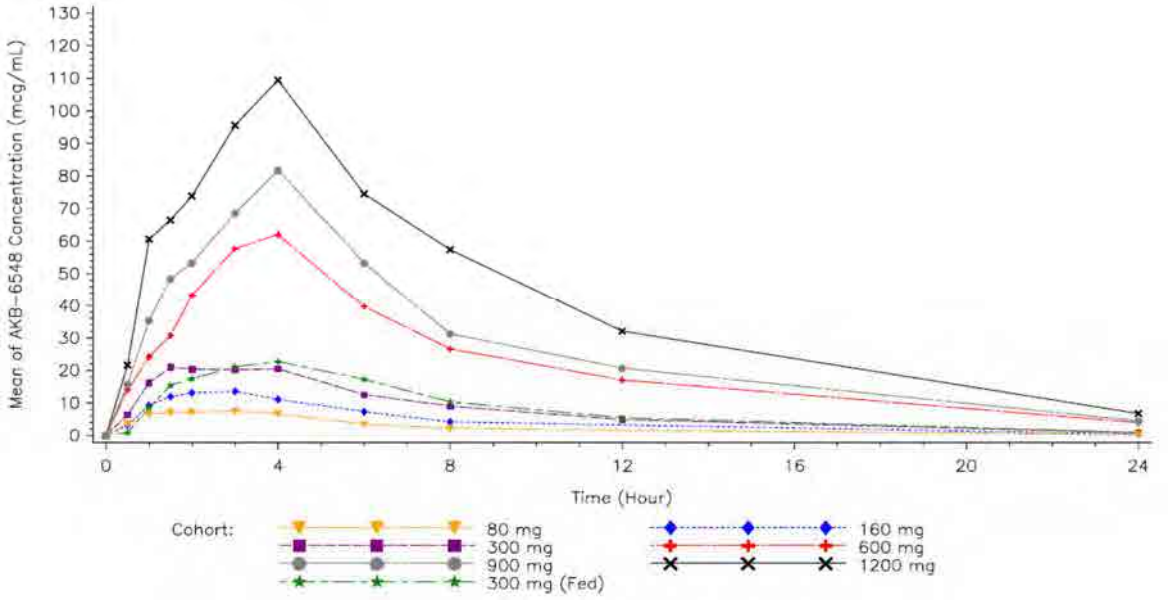
2.7.2.2.2.1.2　健康成人を対象とした単回投与試験

添付資料：5.3.3.1—1（試験番号：CI-0001）　参考資料

健康成人を対象とした単回投与試験（CI-0001 試験）は，健康成人男性を対象に，MT-6548 を単回経口投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価する二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，単回投与用量漸増試験であった．MT-6548 の PK に及ぼす食事の影響についても非盲検下で評価した．被験者は，漸増投与を行う 6 つのコホート（各コホート 8 名）のいずれかに割り付けられ，絶食下にて治験薬を服用した．コホートごとの MT-6548 の投与量は，80，160，300，600，900 及び 1200 mg とした．食事の影響の評価では，絶食下で MT-6548（300 mg）を投与した被験者計 5 名を再度来院させ，食直後に 2 回目の MT-6548（300 mg）の投与を行った．

計 48 名の被験者が登録され，すべての被験者が治験を完了した．

血漿中 MT-6548 濃度を図 2.7.2.2－9 に示した．MT-6548 の血漿中 PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2－6 に示した．t_{max} の中央値は，3.0～4.0 時間であった．MT-6548 の $t_{1/2}$ は短く，4.3～5.4 時間であった．血漿中の MT-6548 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は，80～1200 mg の用量範囲で用量依存的に増加した．パワーモデルによる用量比例性の解析から，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ に対する回帰モデルの傾き（95%CI）は，それぞれ 0.963（0.856，1.070），1.057（0.967，1.146）及び 1.073（0.979，1.167）であり，用量比例性があることが示された．MT-6548（300 mg）の食後投与では C_{max} が 15%低下し，AUC が 5%増加したが，これらは臨床的に重要な差ではないと判断した（表 2.7.2.2－7）．



AKB-6548：MT-6548

図 2.7.2.2－9　コホートごとの平均 MT-6548 濃度推移

5.3.3.1—1 Figure 1 より引用

表 2.7.2.2－6　MT-6548 の薬物動態パラメータ

Parameter	80 mg Fasting N=6	160 mg Fasting N=6	300 mg Fasting N=6	600 mg Fasting N=6	900 mg Fasting N=6	1200 mg Fasting N=6	300 mg Fed N=5
t_{max} (h)	3.017 (1.500, 4.000)	3.000 (1.500, 4.033)	3.000 (1.500, 4.050)	3.500 (3.000, 4.000)	3.500 (2.000, 4.000)	4.000 (3.000, 4.000)	3.000 (1.500, 6.000)
C_{max} (μg/mL)	9.098± 2.356	15.494± 6.449	27.923± 7.672	65.317± 24.789	85.620± 24.654	114.222± 28.712	27.054± 7.237
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	59.467± 15.187	107.657± 23.976	183.959± 26.835	537.253± 176.764	674.326± 246.962	1009.517± 183.742	195.059± 34.956
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	60.702± 15.739	110.329± 24.525	189.968± 28.039	561.274± 220.445	746.932± 281.860)	1062.597± 202.082	200.836± 36.054
$t_{1/2}$ (h)	4.323± 0.546	4.391± 0.588	4.661± 0.469	4.918± 0.807	5.404± 0.813	5.120± 0.981	4.553± 0.560
CL/F (L/h)	1.393± 0.353	1.522± 0.401	1.609± 0.247	1.169± 0.324	1.371± 0.565	1.167± 0.241	1.542± 0.337
V_z/F (L)	8.577± 1.992	9.559± 2.357	10.775± 1.645	8.030± 1.601	10.447± 3.921	8.411± 1.398	10.124± 2.475

Data are presented as arithmetic mean±SD

t_{max} is expressed as median (minimum, maximum)

5.3.3.1—1 Table 4.2.1 及び Table 4.2.2 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－7　薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の解析

Parameter	Fasted Geometric LSM[a]	Fed Geometric LSM[a]	Ratio of Geometric LSM (%)	90%CI for Ratio (%)[b]
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	183.3	192.2	104.8	84.5, 130.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	188.3	197.9	105.1	84.6, 130.6
C_{max} (μg/mL)	30.9	26.3	85.1	67.8, 106.9

LSM: least square means

[a] Geometric LSMean are the least squares means from ANOVA presented after back transformation to the original scale. ANOVA model is performed on logarithm-transformed PK parameters. The model contains meal status (fasted or fed) as a fixed effect and subject as a random effect.

[b] The 90%CI are presented after back transformation to the original scale.

5.3.3.1—1 Table 15 より引用（一部改変）

MT-6548 投与後の平均 EPO 推移を図 2.7.2.2－10 に示した．600 mg，900 mg 及び 1200 mg 投与後のベースラインからの増加率は，それぞれ 59.2%，165%及び 322%であり，300～1200 mg の用量範囲で EPO の用量依存的な上昇が認められた．EPO のピークは投与後約 18 時間であった．

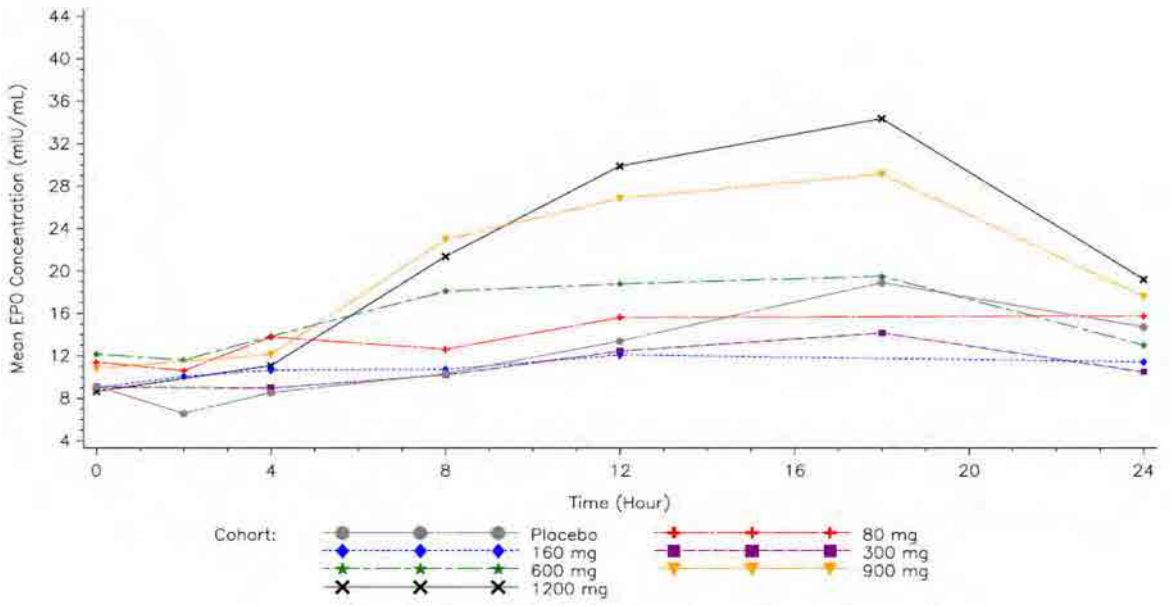


図 2.7.2.2－10　平均エリスロポエチン推移

5.3.3.1—1 Figure 6 より引用

2.7.2.2.2.1.3　健康成人を対象とした反復投与試験

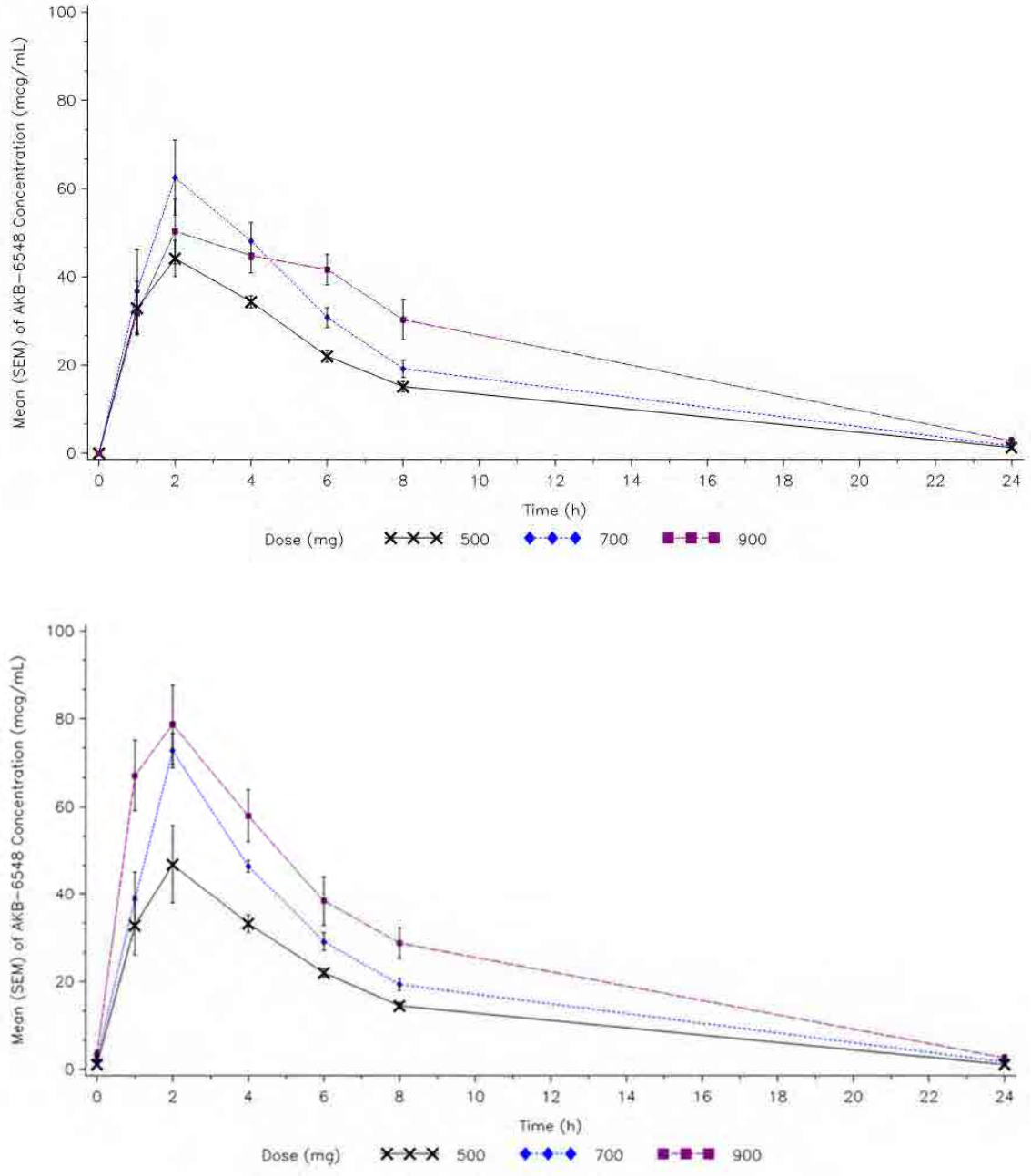
添付資料：5.3.3.1—2（試験番号：CI-0002）　参考資料

健康成人を対象とした反復投与試験（CI-0002 試験）は，健康成人男性を対象に，MT-6548 を 10 日間反復経口投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価する二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，反復投与用量漸増試験であった．本治験は 3 つのコホートから成り，被験者は，MT-6548 カプセル（計画時 8 名）又はプラセボ（計画時 3 名）を 10 日間 1 日 1 回経口投与するいずれかのコホートにランダムに割付けられた．500 mg，700 mg 及び 900 mg の 3 つの用量を検討した．すべての被験者は，MT-6548 の投与開始日から Day 14 まで鉄の補充療法（鉄として 50 mg/日）を受けた．鉄は MT-6548 投与から 4 時間以上経過後に投与された．MT-6548 の投与前後に，PK 測定用採血を実施し，血漿中 MT-6548 濃度を測定した．また，PD（EPO，Hb 値及び網状赤血球数）測定用の採血も実施した．

被験者 34 名（プラセボ群 9 名，MT-6548 群 25 名）が登録され，32 名が治験を完了した．

各コホートの Day 1 及び Day 7 における平均血漿中 MT-6548 濃度を図 2.7.2.2－11 に示した．MT-6548 の血漿中 PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2－8 に示した．用量比例性に関する統計解析は実施しなかったが，MT-6548 の血漿中 C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は，500～900 mg の用量範囲でおおむね用量に比例して増加した．t_{max} の中央値は Day 1 及び Day 7 で 2～3 時間であった．Day 1 及び Day 7 における MT-6548 の $t_{1/2}$ は，いずれの用量でも同程度（約 4.1～4.5 時間）であり，反復投与による変化は見られなかった．

反復投与により C_{max} のわずかな増加（1.1～1.4 倍）が認められた．反復投与による MT-6548 の AUC に関する蓄積はほとんど認められず，検討した 3 つの用量での蓄積率は 0.994～1.183 の範囲であり，Day 1 及び Day 7 における CL/F 値が同程度であった．また，Day 1 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ に対する Day 7 の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の比は 500 mg で 0.963，700 mg で 1.01 及び 900 mg で 1.18 であり，すべての用量で 1 に近かった．以上のことから，少なくとも投与開始 7 日目までには定常状態に達していたことが示唆された．



AKB-6548：MT-6548

図 2.7.2.2－11　コホートごとの平均 MT-6548 濃度推移（上：Day 1，下：Day 7）

5.3.3.1—2 Figure 2.2.1.1 及び Figure 2.2.1.2 より引用

表 2.7.2.2－8　MT-6548 の薬物動態パラメータ

Parameter	MT-6548 500 mg		MT-6548 700 mg		MT-6548 900 mg	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
N	8	8	8	8	8	7
t_{max} (h)	2.00 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.067)	2.00 (1.00, 4.00)	2.00 (2.00, 2.00)	3.00 (2.00, 8.00)	2.00 (1.00, 4.00)
C_{max} (μg/mL)	47.218± 12.707	52.765± 18.687	69.079± 16.315	72.779± 10.936	59.581± 12.637	84.091± 18.673
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	357.871± 40.710	352.531± 47.100	473.017± 76.427	487.066± 65.133	573.620± 136.778	658.365± 158.194
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	366.113± 43.374	359.361± 47.836	483.233± 80.887	497.666± 70.737	556.412± 118.938	676.506± 168.174
$t_{1/2}$ (h)	4.243± 0.545	4.120± 0.430	4.178± 0.462	4.191± 0.518	4.588± 0.606	4.451± 0.645
CL/F (L/h)	1.382± 0.154	1.412± 0.175	1.481± 0.221	1.431± 0.198	1.698± 0.476	1.411± 0.394
V_z/F (L)	8.406± 1.067	8.377± 1.277	8.854± 1.216	8.551± 0.731	11.513± 4.928	8.988± 2.569
Rac_{Cmax}	NA	1.278± 0.812	NA	1.128± 0.393	NA	1.448± 0.304
$Rac_{AUC0\text{-}last}$	NA	0.997± 0.187	NA	1.038± 0.108	NA	1.162± 0.118
$Rac_{AUC0\text{-}\infty}$	NA	0.994± 0.183	NA	1.037± 0.107	NA	1.183± 0.115

NA: not applicable
Data are presented as arithmetic mean±SD
t_{max} is expressed as median (minimum, maximum)
5.3.3.1—2 Table 4.2a 及び Table 4.3 より引用（一部改変）

EPO，網状赤血球数及び Hb 値のベースラインからの平均変化量を，それぞれ図 2.7.2.2－12，図 2.7.2.2－13 及び図 2.7.2.2－14 に示した．Day 1 及び Day 7 における平均 EPO は，MT-6548 の 3 つの用量群すべてにおいて，ベースライン値からの上昇が認められた．EPO の上昇率は Day 1 で 47.54%～110.16%の範囲であり，Day 7 では 31.10%～105.56%の範囲であった．EPO は Day 1 及び Day 7 の投与 24 時間後にはベースライン値まで戻った．網状赤血球数については，MT-6548 の 3 つの用量群のすべて及びプラセボ群でベースラインからの上昇が認められたが，上昇率は MT-6548 投与群の方が大きかった．すべての用量群で Day 1 から Day 4 までの間に Hb 値の低下が見られたが，これは本治験における採血時期の影響と推察された．なお，Hb 値は投与初期に低下した後，すべての用量群でベースライン値への回復が認められた．

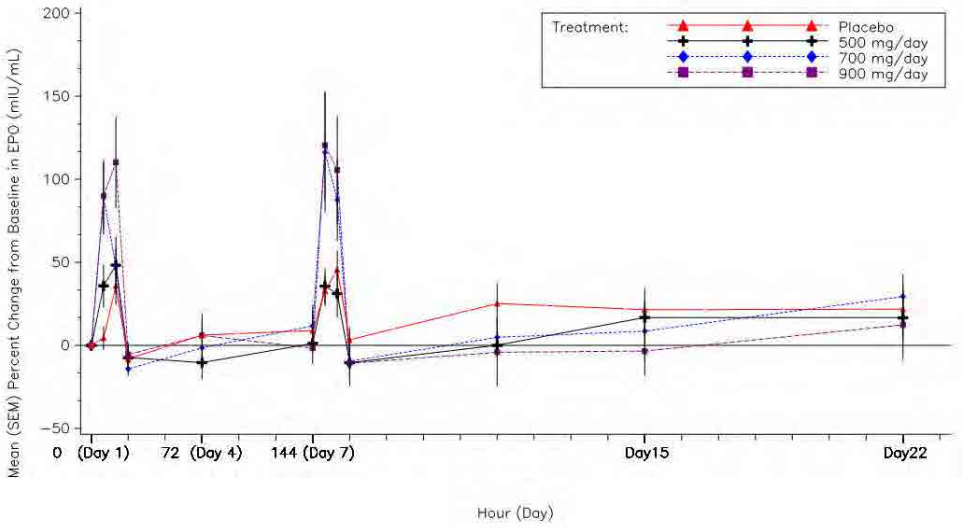


図 2.7.2.2－12　エリスロポエチンのベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移

5.3.3.1—2 Figure 2 より引用

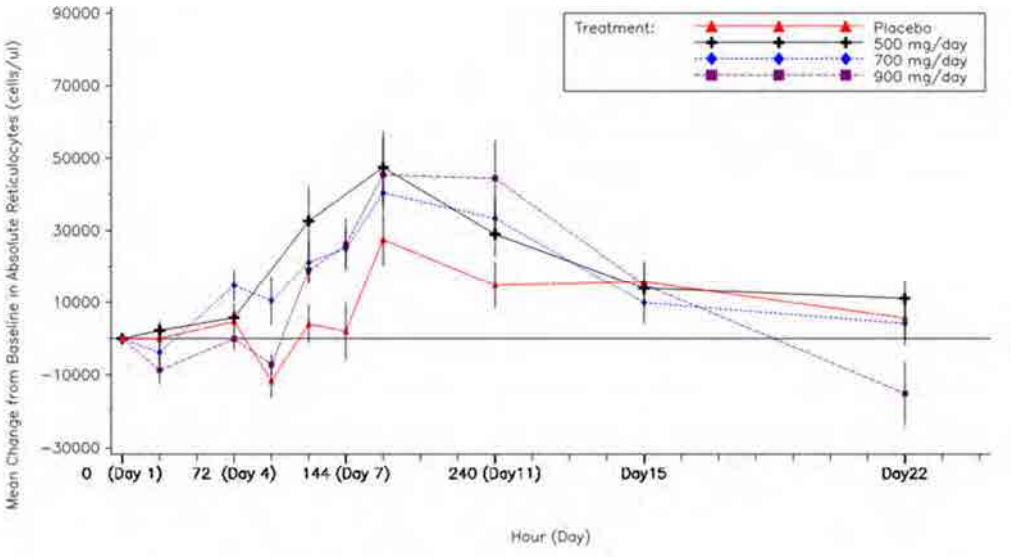


図 2.7.2.2－13　網状赤血球数のベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移

5.3.3.1—2 Figure 3 より引用

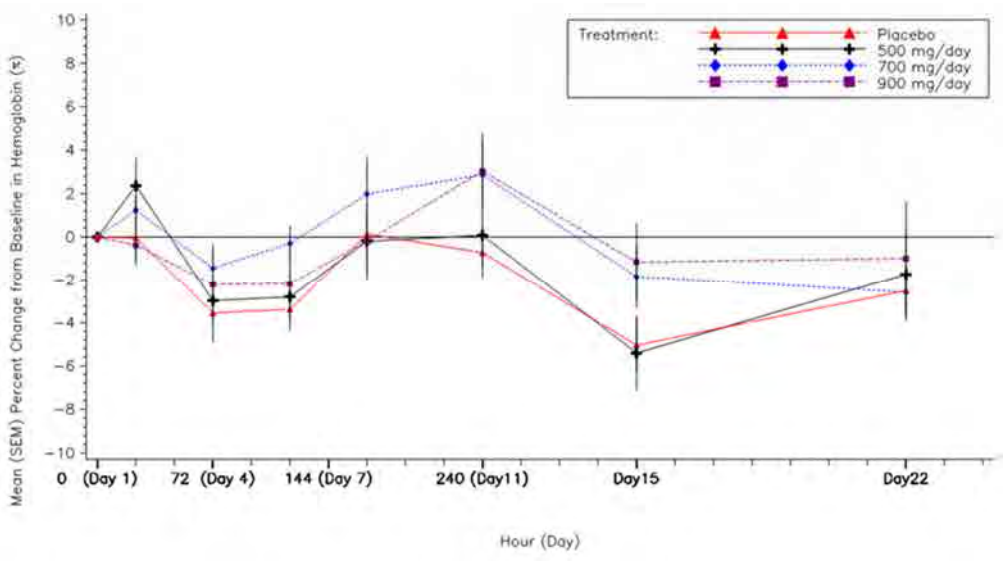


図 2.7.2.2－14　Hb 値のベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移

5.3.3.1—2 Figure 4 より引用

2.7.2.2.2.1.4　マスバランス試験

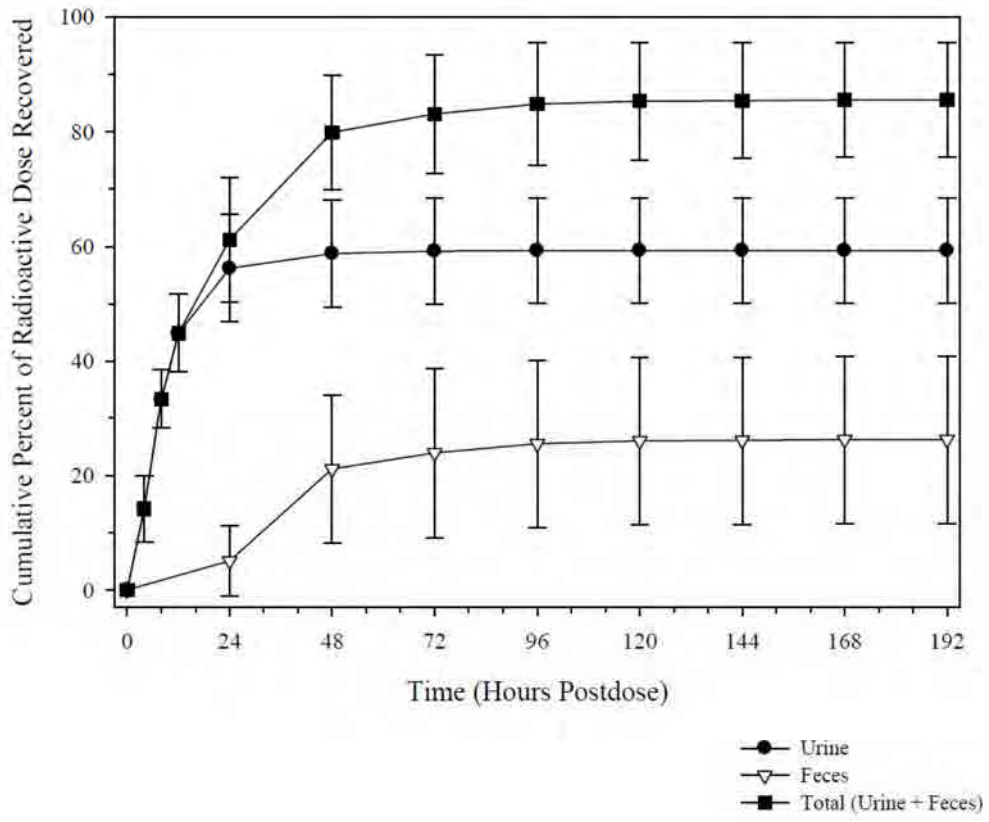
添付資料：5.3.3.1—3（試験番号：CI-0008）　参考資料

添付資料：5.3.2.3—2（試験番号：[redacted]0027）　評価資料

マスバランス試験（CI-0008 試験）は，健康成人男性を対象に，[^{14} C]標識 MT-6548 のカプセル剤を経口投与したときの吸収，代謝及び排泄を評価する非盲検，単施設，単回投与試験であった．計 6 名の被験者が登録され，Day 1 の朝に[^{14} C]標識 MT-6548 650 mg（100 μCi）を単回投与し，血液，尿及び糞検体を採取した．放射能排泄率の基準（尿及び糞中放射能排泄率が投与した放射能の 90%を超える又は 24 時間の放射能排泄率が 2 日連続で 1%未満）を満たした後，被験者を退院させた．

(1)　マスバランス

尿中及び糞中に排泄された放射能の平均（SD）累積率を図 2.7.2.2－15 及び表 2.7.2.2－9 に示した．投与された[^{14}C]標識 MT-6548 は，尿中及び糞中に 85.9%排泄され，尿中排泄率は 58.9%，糞中排泄率は 26.9%であった．投与された放射能のほとんどが投与後 72 時間以内に排泄された．



Mean ± SD
From 0 h to 96 h：n=6，from 0 h to 120 h：n=5, from 0 h to 144 h，168 h and 192 h：n=3

図 2.7.2.2－15　尿及び糞中の平均累積放射能排泄率（尿及び糞中排泄の合計，投与量に対する%）

5.3.3.1—3 Appendix 16.1.13 Figure 2

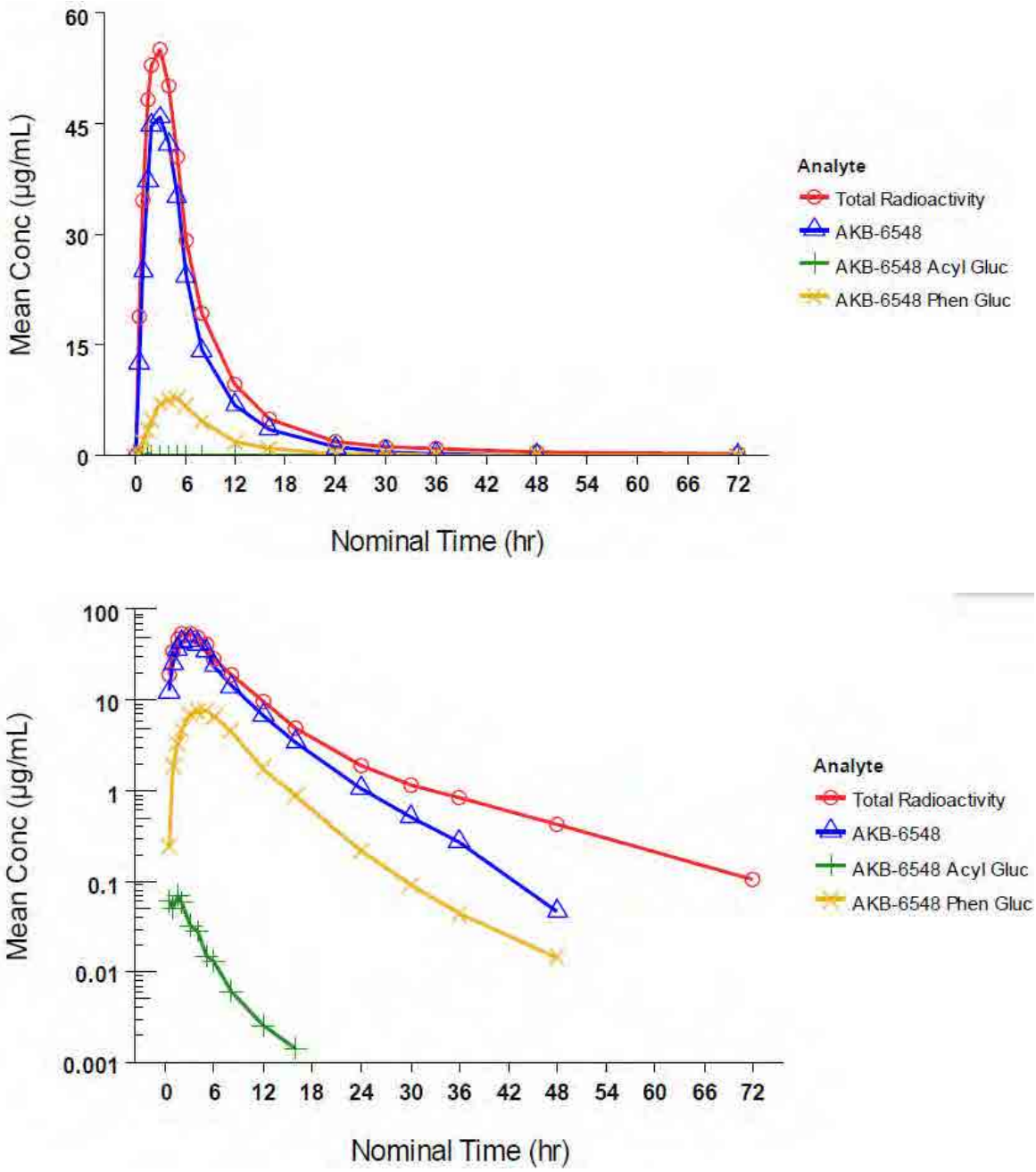
表 2.7.2.2－9　尿及び糞中放射能の平均累積排泄量及び累積排泄率（投与量に対する%）

Analyte		Urine	Urine	Feces	Feces	Total	Total
Total Radioactivity		mg equivalents	%	mg equivalents	%	mg equivalents	%
	N	6	6	6	6	6	6
	Mean	383	58.9	175	26.9	558	85.9
	SD	59.8	9.19	96.5	14.8	68.9	10.6

5.3.3.1—3 Table 11-6 より引用

(2)　血漿中濃度

血漿中総放射能，血漿中 MT-6548 未変化体，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体濃度を図 2.7.2.2－16 に示した．血液中濃度／血漿中濃度比は投与後 0.5～36 時間で 0.504～0.546 の範囲であった（表 2.7.2.2－10）．[^{14}C]MT-6548 由来の放射能は血球へほとんど移行せず，MT-6548 及び代謝物の血球移行性は低いことが示された．



Units for Total Radioactivity are µg equivalents/mL.
AKB-6548：MT-6548；Acyl Gluc：acyl glucuronide；Phen Gluc：O-glucuronide

図 2.7.2.2－16　血漿中総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体濃度推移（上：リニアスケール，下：片対数スケール）

5.3.3.1—3 Figure 11-1 より引用

表 2.7.2.2－10　各採血時間における血液中濃度／血漿中濃度比

Time after Dose (h)	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6
N	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	0.514	0.519	0.512	0.513	0.508	0.510	0.506	0.535
SD	0.0334	0.0208	0.0214	0.0225	0.0199	0.0183	0.0207	0.0262
Time after Dose (h)	8	12	16	24	30	36	48	72
N	6	6	6	6	5	4	2	0
Mean	0.523	0.526	0.546	0.504	0.543	0.544	1.81	NR
SD	0.0222	0.0390	0.0335	0.0346	0.0346	0.0603	1.29	NR

NR：Not Reported；Values expressed in ratio
5.3.3.1—3 Table 11-2 より引用（一部改変）

LC-MS/MS を用いた代謝物検索により，血漿中に 20 種類の代謝物が検出された．O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体は代謝物検索で検出され，LC-MS/MS による定量も行った．総放射能，MT-6548 及び代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2－11 に示した．MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$ は循環血の血漿中総放射能の $AUC_{0-\infty}$ の 75.0%，14.9%及び 0.047%であり，血漿中の総放射能の約 90%が MT-6548 未変化体及び O-グルクロン酸抱合体によるものであった．

表 2.7.2.2－11　血漿中総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

Parameter	Total Radioactivity[a]	MT-6548	Acyl-Glucuronide	O-Glucuronide
N	6	6	6	6
t_{max} (h)	2.50 (1.50, 4.00)	2.50 (1.50, 4.00)	1.75 (0.500, 4.00)	5.00 (3.00, 5.00)
C_{max} (μg/mL)	63.2±12.1	52.7±12.3	0.0835±0.0228	8.54±2.06
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	432±110	328±80.6	0.244±0.0692	65.3±16.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	440±111	330±80.6	0.208±0.0476 [b]	65.4±16.0
k_{el} (h^{-1})	0.0604±0.0423	0.114±0.0289	0.394±0.0281 [b]	0.110±0.0300
$t_{1/2}$ (h)	15.0±6.75	6.43±1.84	1.77±0.132 [b]	6.61±1.45
CL/F (L/h)	NC	2.100±0.649	NC	NC
V_z/F (L)	NC	19.6±8.22	NC	NC

NC：not calculated

t_{max} is expressed as median and minimum-maximum.Other values are expressed as Mean±SD.

[a] Units for C_{max} of total radioactivity is μg equivalents/mL. Units for $AUC_{0\text{-last}}$ and $AUC_{0\text{-}\infty}$ of total radioactivity are μg equivalents·h/mL.

[b] n=3

5.3.3.1―3 Table 14.2.1.5，Table 14.2.1.6，Table 14.2.1.7 及び Table 14.2.1.8 より引用（一部改変）

(3)　尿

LC-MS/MS を用いた代謝物検索により，尿中に 19 種類の代謝物が検出された．O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体については LC-MS/MS による定量も行った．総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の累積尿中排泄率を表 2.7.2.2－12 に示した．MT-6548 及びアシルグルクロン酸抱合体の投与量に対する尿中排泄率は 1%未満であり，O-グルクロン酸抱合体が投与量の 65.2%と大部分を占めた．この値は総放射能の尿中排泄率よりもわずかに高かったが，この差は放射能の分析法（液体シンチレーションカウンター）と代謝物の分析法（LC-MS/MS）の違いによるものと考えられた．

表 2.7.2.2－12　総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の平均累積尿中排泄率（投与量に対する%）

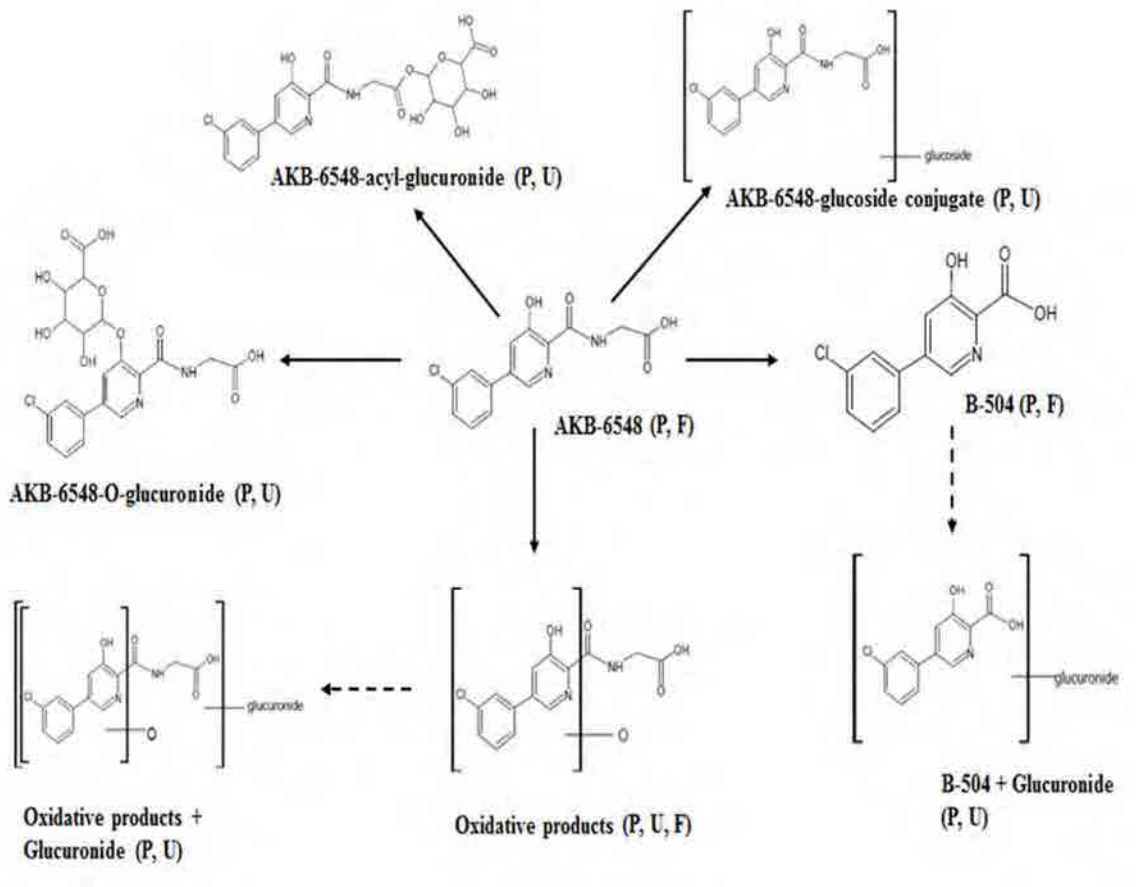
Analyte	% Cumulative Excretion (0-72 hours)
Total Radioactivity	58.9 (15.7) [9.22]
Vadadustat	0.397 (36.7) [0.146]
Vadadustat Acyl Glucuronide	0.612 (33.7) [0.206]
Vadadustat-O-Glucuronide	65.2 (19.0) [12.4]

Values are expressed as Mean, (CV%) and [SD].
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—3 Table 14.2.2.10，Table 14.2.2.12，Table 14.2.2.14 及び Table 14.2.2.16 より引用（一部改変）

(4)　糞

LC-MS/MS を用いた代謝物検索により，MT-6548 に加えて計 6 種類の代謝物が糞中で検出された．脱グリシン体（B-504）及び MT-6548 未変化体が，投与後 24 時間から 48 時間の間に回収された糞中の放射能の約 65%及び 35%を占めた．投与した放射能の 26.9%が糞中に排泄されたことから，MT-6548 は糞中に約 10%が排泄された．

全体として, MT-6548 の主な排泄経路はグルクロン酸抱合を介した O-グルクロン酸抱合体による尿中排泄であり，O-グルクロン酸抱合体が血漿中の主要な代謝物であることが示された．MT-6548 の推定代謝経路を図 2.7.2.2－17 に示した．



F: Feces; P: Plasma; U: Urine
Solid line indicates primary metabolic pathway; dotted lines indicate secondary metabolic pathway.
Oxidative products are not the major component of vadadustat metabolic pathway.　Additionally, some other minor metabolites are observed but are not included in the figure.

図 2.7.2.2－17　MT-6548 の推定代謝経路

5.3.2.3—2 Scheme 1 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.2　CKD 患者における薬物動態

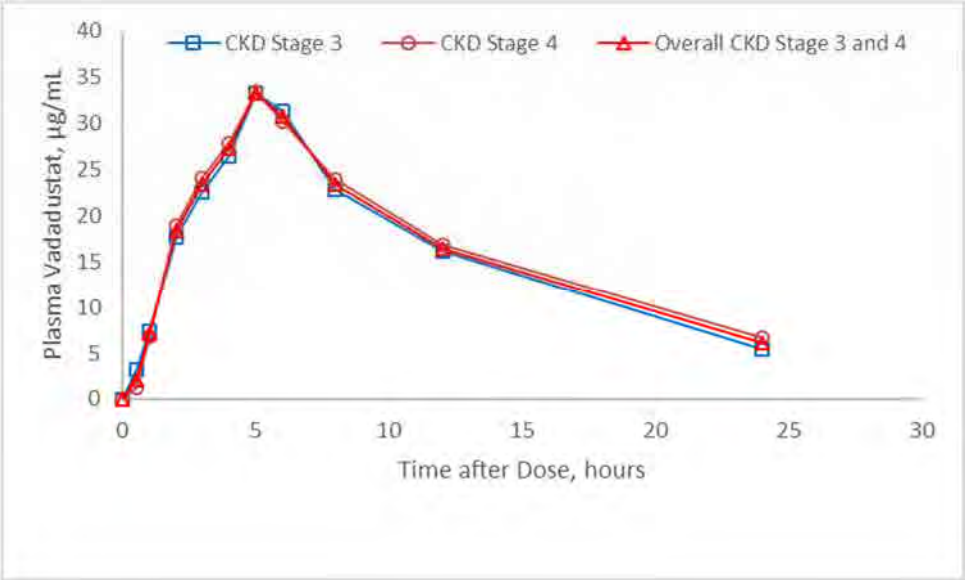
2.7.2.2.2.2.1　第 II 相 NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験

添付資料：5.3.3.2—1（試験番号：CI-0003）　参考資料

第 II 相 NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験（CI-0003 試験）は，NDD-CKD 患者を対象に，MT-6548 500 mg を単回投与したときの安全性，忍容性及び PK を評価する多施設共同, 非盲検試験であった. CKD ステージ 3{推算糸球体ろ過量(以下, eGFR)が 30～59 mL/min}の被験者はコホート 1，CKD ステージ 4（eGFR が 30 mL/min 未満でかつ透析治療を開始していない）の被験者はコホート 2 のいずれかのコホートに割り付けられた．各コホートは最小 8 名，最大 14 名から成り，少なくとも男性 4 名及び女性 4 名を含むこととした．被験者は治験薬投与前少なくとも 4 時間絶食とし，標準的な糖尿病食と共に，MT-6548 500 mg（200 mg

1 カプセルと 300 mg 1 カプセル）を単回投与した．投与 24 時間後まで血漿中 MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体濃度測定のため採血を実施した．計 22 名の被験者が登録され，すべての被験者が治験を完了した．

CKD 患者における血漿中 MT-6548 濃度を図 2.7.2.2－18 に示した．MT-6548 の血漿中 PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2－13 に示した．MT-6548 の PK パラメータは，CKD ステージ 3 及び CKD ステージ 4 の被験者群で類似しており，CKD ステージ 3 及び CKD ステージ 4 のいずれの被験者群でも t_{max} の中央値は約 5 時間，$t_{1/2}$ の平均値は 7.9 時間であった（表 2.7.2.2－13）．



AKB-6548：MT-6548

図 2.7.2.2－18　血漿中 MT-6548 濃度（平均値）の推移

5.3.3.2—1 Figure 2 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－13　MT-6548 の PK パラメータの平均値（標準偏差）

Parameter	CKD Stage 3 (N=10)	CKD Stage 4 (N=12)	Overall (N=22)
t_{max} (h)	5.500 (1.0, 8.0)	5.000 (2.0, 6.0)	5.000 (1.0, 8.0)
C_{max} (µg/mL)	44.744±14.158	43.198±14.784	43.901±14.178
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL)	466.361±160.520	473.005±170.842	469.985±162.305
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·h/mL)	540.272±209.759	577.469±253.120	560.561±229.731
$t_{1/2}$ (h)	7.119±1.896	8.468±2.057	7.855±2.057
CL/F (L/h)	1.069±0.432	0.994±0.329	1.028±0.372
V_z/F (L)	10.039±1.907	11.578±3.295	10.878±2.804

Data are presented as arithmetic mean±SD

t_{max} is expressed as median (minimum, maximum)

5.3.3.2—1 Table 7 より引用

PD パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2－14 に示した．CKD ステージ 3 及び CKD ステー

ジ 4 において, 投与 8 時間後及び 12 時間後に平均 EPO の上昇が認められた. MT-6548 500 mg 投与 8 時間後及び 12 時間後の EPO のベースラインからの平均変化量は，CKD ステージ 4 のコホートで CKD ステージ 3 のコホートと比較して大きかった．EPO は投与 24 時間後までにベースライン値に戻った．CKD ステージ 3 及び CKD ステージ 4 の両コホートにおいて，ヘプシジン及びトランスフェリンの平均値はベースラインから低下したが，血管内皮増殖因子（以下，VEGF），シスタチン C，アディポネクチン及び血清フェリチン値については明確な変化又は傾向は認められなかった.

表 2.7.2.2－14　薬力学パラメータのベースラインの平均値及び平均変化量

Parameter	Assessment	CKD Stage 3 (n=10)	CKD Stage 4 (n=12)	Total (n=22)
EPO (mIU/mL)	Baseline Mean (SD)	23.14 (15.00)	21.65 (15.84)	22.33 (15.12)
	Mean (SD) Change from Baseline at 8 hours	6.16 (9.97)	12.07 (11.13)	9.38 (10.80)
	Mean (SD) Change from Baseline at 12 hours	5.41 (7.66)	11.09 (8.71)	8.51 (8.56)
	Mean (SD) Change from Baseline at 24 hours	-1.44 (5.71)	2.08 (5.57)	0.48 (5.79)
VEGF (pg/mL)	Baseline Mean (SD)	1099.40 (261.86)	1665.83 (319.13)	1408.36 (407.52)
	Mean (SD) Change from Baseline at 24 hours	-88.90 (128.85)	40.83 (171.49)	-18.14 (163.99)
Hepcidin (ng/mL)	Baseline Mean (SD)	90.67 (58.08)	194.09 (246.21)	147.08 (189.67)
	Mean (SD) Change from Baseline at 24 hours	-22.60 (26.67)	-36.47 (32.58)	-29.87 (30.02)
Transferrin (mg/dL)	Baseline Mean (SD)	1806.00 (309.67)	1860.00 (381.05)	1835.45 (343.38)
	Mean (SD) Change from Baseline at 24 hours	-89.00 (192.73)	-137.50 (159.44)	-115.45 (172.76)
Cystatin-C (ng/mL)	Baseline Mean (SD)	1544.00 (310.96)	2294.17 (373.13)	1953.18 (510.43)
	Mean (SD) Change from Baseline at 24 hours	-31.00 (150.88)	37.50 (202.98)	6.36 (180.44)
Adiponectin (ug/dL)	Baseline Mean (SD)	6.37 (5.86)	4.82 (3.07)	5.52 (4.51)
	Mean (SD) Change from Baseline at 24 hours	-0.22 (0.69)	-0.15 (0.34)	-0.18 (0.51)
Ferritin (ng/mL)	Baseline Mean (SD)	85.70 (48.12)	129.97 (128.61)	109.85 (100.82)
	Mean (SD) Change from Baseline at 24 hours	2.20 (9.27)	0.76 (7.91)	1.41 (8.37)

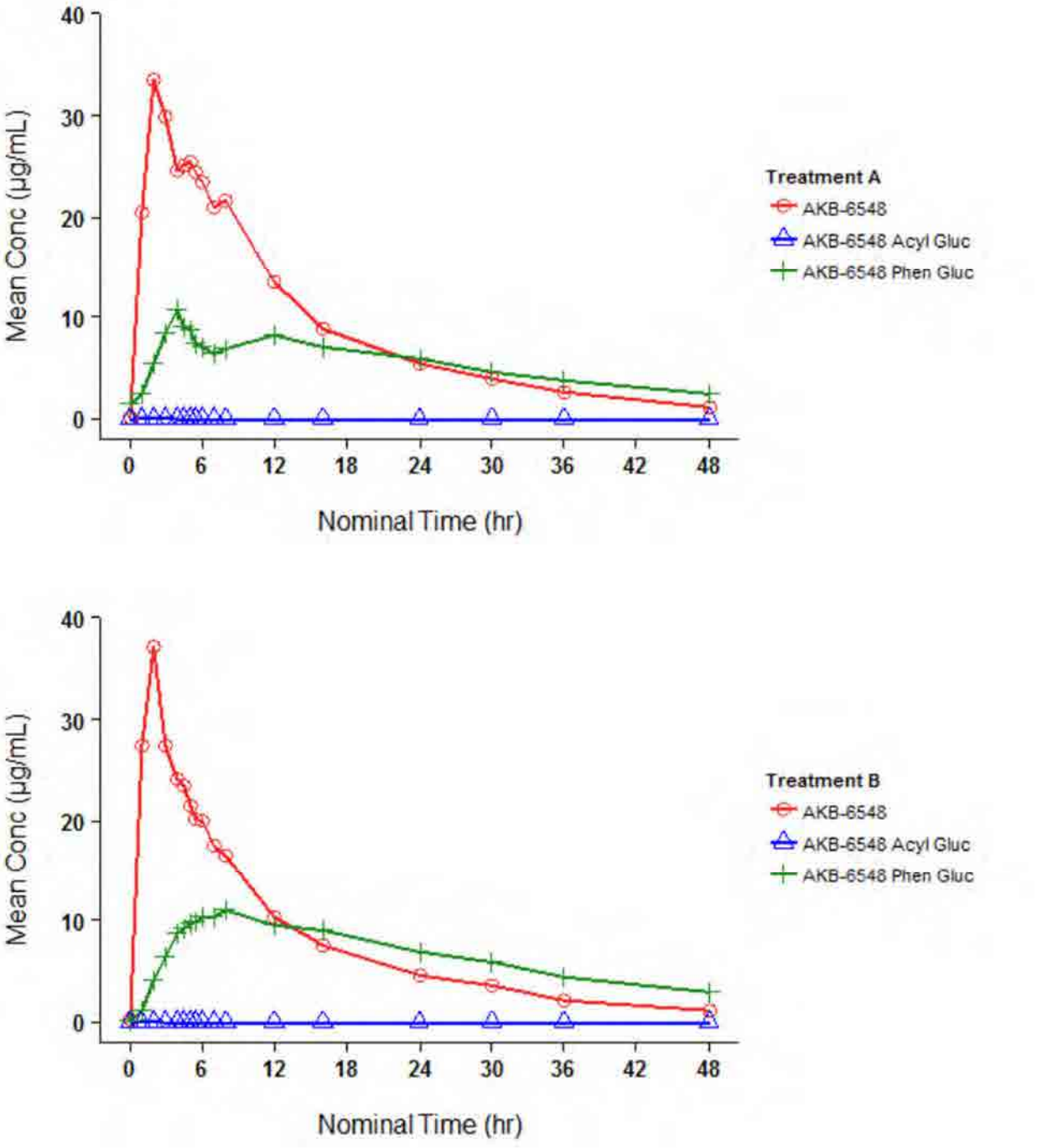
5.3.3.2—1 Table 10，Table 11，Table 12，Table 13，Table 14，Table 15 及び Table 16 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.2.2　血液透析前後の薬物動態試験

添付資料：5.3.3.4—2（試験番号：CI-0009）　参考資料

血液透析前後の薬物動態試験（CI-0009 試験）は，長期間血液透析を受けている末期腎不全（以下，ESRD）に伴う貧血患者を対象として，MT-6548 を単回経口投与したときの PK，安全性及び忍容性を評価する非盲検，単施設，ランダム化，2 期 2 群クロスオーバー試験であった．被験者を 2 群（血液透析後投与先行群，血液透析前投与先行群）のいずれかにランダムに割付けた．Treatment A では，被験者に MT-6548 450 mg（150 mg 錠を 3 錠）を血液透析開始 4 時間前に単回経口投与した．Treatment B では，被験者に MT-6548 450 mg（150 mg 錠を 3 錠）を血液透析終了 2 時間後に単回経口投与した．それぞれの投与の間に，72 時間の Wash-out 期間を設けた．血漿中及び透析液中 MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体濃度測定のため，採血及び透析液の採取を行った．計 12 名の被験者が本治験に登録され，全被験者が治験を完了した．

血液透析開始 4 時間前及び血液透析終了 2 時間後に MT-6548 450 mg 単回投与したときの血漿中 MT-6548, O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体濃度を図 2.7.2.2－19 に示した．



AKB-6548：MT-6548；Acyl Gluc:；acyl glucuronide；Phen Gluc；O-glucuronide；Treatment A：血液透析開始 4 時間前投与；Treatment B：血液透析終了 2 時間後投与

図 2.7.2.2－19　MT-6548 を血液透析前後に投与したときの平均血漿中 MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体濃度推移：
血液透析開始 4 時間前投与（上）及び血液透析終了 2 時間後投与（下）

5.3.3.4—2 Figure 11-1 及び Figure 11-2 より引用

MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の PK パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.7.2.2－15, 表 2.7.2.2－16 及び表 2.7.2.2－17 に示した．また，MT-6548 を血液透析開始4時間前に投与した場合と血液透析終了2時間後に投与した場合の MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の幾何平均値及び幾何平均値の比（90%CI）を表 2.7.2.2－18 に示した．

血液透析開始 4 時間前又は血液透析終了 2 時間後に投与した場合の MT-6548 の t_{max} の中央値はいずれも 2 時間であった．血液透析開始 4 時間前に投与した場合，血液透析終了 2 時間後に投与した場合と比較して AUC は約 23%，C_{max} は約 4.6%高かったが，これらのパラメータの幾何平均値の比の 90%CI は 100%を含んでおり，顕著な差ではないと考えられた．MT-6548 の $t_{1/2}$ は，血液透析開始 4 時間前の投与（9.14 時間）と血液透析終了 2 時間後の投与（9.59 時間）では同程度であった．

O-グルクロン酸抱合体の曝露量は MT-6548 曝露量の 39%～64%であった．血液透析前後の O-グルクロン酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比の 90%CI は 100%を含み明確な差は認めなかった．

アシルグルクロン酸抱合体の曝露量は MT-6548 曝露量の 1%未満であった．アシルグルクロン酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は血液透析開始 4 時間前に投与した場合では，血液透析終了 2 時間後に投与した場合と比較して 60%～70%高かった．

表 2.7.2.2－15　末期腎臓病患者における MT-6548 の薬物動態パラメータ

Parameter	Treatment A (Dosing 4 hours Prior to Dialysis)	Treatment B (Dosing 2 hours After Dialysis)
N	12	12
t_{max} (h)	2.00 (1.0, 7.0)	2.00 (1.0, 2.0)
C_{max} (μg/mL)	37.2±14.3	38.6±18.3
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	425±220	377±210
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	446±245	395±226
$t_{1/2}$ (h)	9.14±2.78	9.59±2.85
CL/F (L/h)	1.38±0.866	2.34±3.60
V_z/F (L)	16.5±8.30	26.6±32.1

Data are presented as arithmetic mean±SD
t_{max} is expressed as median (minimum, maximum)
5.3.3.4—2 Table 11-2 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－16　末期腎臓病患者における O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

Parameter	Treatment A (Dosing 4 hours Prior to Dialysis)	Treatment B (Dosing 2 hours After Dialysis)
N	12	12
t_{max} (h)	4.00 (3.0, 16)	7.50 (5.0, 24)
C_{max} (μg/mL)	11.2±7.55	13.0±8.66
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	256±225	309±300
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	212±55.9 [a]	463±761
$t_{1/2}$ (h)	11.4±5.82 [a]	13.5±11.0
M/P C_{max} ratio	0.196±0.108	0.206±0.0729
M/P AUC_{last} ratio	0.407±0.193	0.515±0.221
M/P AUC_{inf} ratio	0.388±0.144 [a]	0.642±0.566

[a] N=11

Data are presented as arithmetic mean±SD

t_{max} is expressed as median (minimum, maximum); M/P: Ratio of mtabolite to parent (unchanged form)

5.3.3.4—2 Table 11-4 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－17　末期腎臓病患者におけるアシルグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

Parameter	Treatment A (Dosing 4 hours Prior to Dialysis)	Treatment B (Dosing 2 hours After Dialysis)
N	12	12
t_{max} (h)	1.5 (1.0, 3.0)	1.00 (1.0, 3.0)
C_{max} (μg/mL)	0.109±0.0504	0.080±0.0545
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	0.221±0.117	0.165±0.0982
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	0.219±0.0660 [a]	0.257±0.126 [b]
$t_{1/2}$ (h)	2.33±2.56 [a]	4.20±2.46 [b]
M/P C_{max} ratio	0.00193±0.000849	0.00132±0.000626
M/P AUC_{last} ratio	0.000382±0.000176	0.000284±0.000148
M/P AUC_{inf} ratio	0.000413±0.000218 [a]	0.000405±0.000218 [b]

[a] N=8

[b] N=6

Data are presented as arithmetic mean±SD

t_{max} is expressed as median (minimum, maximum); M/P: Ratio of mtabolite to parent (unchanged form)

5.3.3.4—2 Table 11-3 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－18　MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータにおける透析の影響

Parameter	Units	Geometric Mean		Ratio (A/B) (%)	90%CI
		Reference (Treatment B)[a]	Test (Treatment A)[b]		
Vadadustat					
$AUC_{0-\infty}$[c]	μg·h/mL	312.14	383.57	122.88	97.64, 154.65
AUC_{0-last}[c]	μg·h/mL	300.29	369.98	123.21	97.85, 155.14
C_{max}[c]	μg/mL	32.82	34.34	104.62	78.93, 138.68
Vadadustat-O-Glucuronide					
$AUC_{0-\infty}$[e]	μg·h/mL	209.64	207.60	99.03	71.54, 137.09
AUC_{0-last}[c]	μg·h/mL	222.94	211.64	94.93	70.81, 127.27
C_{max}[c]	μg/mL	10.01	9.44	94.30	66.38, 133.96
Vadadustat Acyl Glucuronide					
$AUC_{0-\infty}$[d]	μg·h/mL	0.22	0.23	103.54	87.12, 123.05
AUC_{0-last}[c]	μg·h/mL	0.12	0.20	169.25	101.62, 281.89
C_{max}[c]	μg/mL	0.06	0.09	161.00	97.82, 264.99

[a] Treatment B = Vadadustat dosing 2 hours after hemodialysis session
[b] Treatment A = Vadadutat dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session
[c] N = 12
[d] N = 6
[e] N = 11
Vadadustat：MT-6548
5.3.3.4—2 Table 11-5 より引用（一部改変）

MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の透析液中累積排泄量, 透析中の AUC（以下, AUCd）及び透析クリアランス（以下，CLd）を表 2.7.2.2－19 に示した．血液透析により，投与した MT-6548 450 mg のうち，平均 8.39 mg（投与量の約 1.9%）が除去された．CLd は 0.0495 L/h であった．また, O-グルクロン酸抱合体は平均 102 mg（投与量の約 14.4%, 分子量補正済み）が除去された. 以上のことから, MT-6548 は血液透析によって, 投与量の約 16%が除去され, その内訳のほとんどは O-グルクロン酸抱合体であった.

表 2.7.2.2－19　血液透析液中の MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体累積排泄量及び透析クリアランス

Analyte	Cumulative Amount (μg)	AUCd (μg·h/mL)	CLd (L/h)
MT-6548 (N=12)	8390±5190	174±65.7	0.0495±0.0185
O-Glucuronide (N=12)	102000±78600	48.4±35.7	2.14±0.337

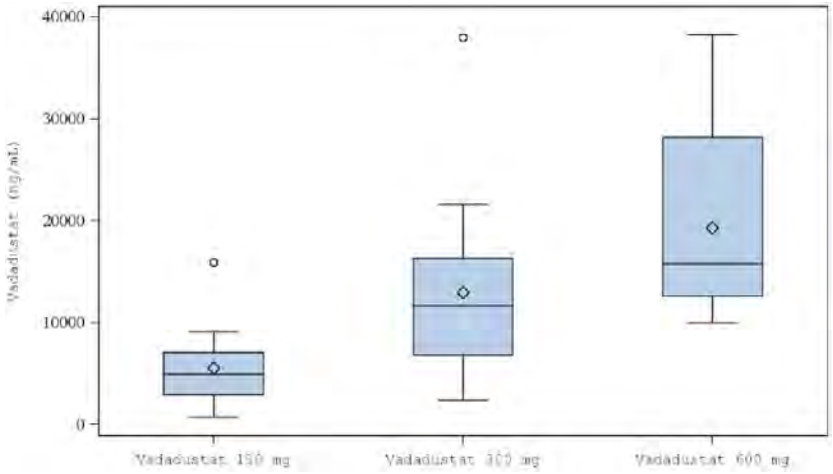
AUCd indicates the area under the plasma concentration-time curve corresponding to the duration of dialysis.
CLd indicates dialysis clearance.
Data are presented as arithmetic mean±SD
5.3.3.4—2 Table 11-6 及び Table 11-7 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.2.3　国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験

添付資料：5.3.5.1―1（試験番号：CI-0021）　評価資料

国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0021 試験）において，MT-6548 を固定用量で投与する期間である week 4 の投与前における血漿中 MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体濃度を測定した．主要有効性評価期間中の MT-6548 の投与量は 1 日 1 回 150 mg，300 mg 及び 600 mg であった．

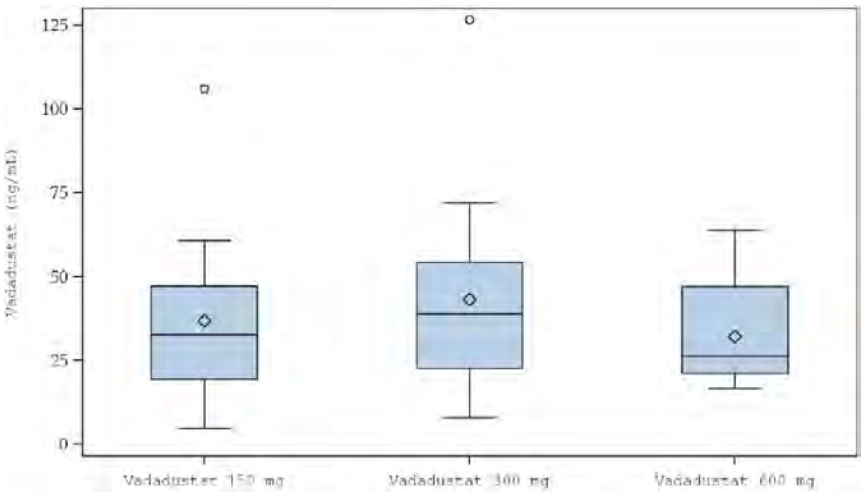
Week 4 の投与前の血漿中 MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体濃度を図 2.7.2.2－20，図 2.7.2.2－21，図 2.7.2.2－22 及び図 2.7.2.2－23 に示した．Week 4 の投与前の血漿中 MT-6548 濃度は，投与量の増加に伴い上昇しており，投与量で補正した血漿中 MT-6548 濃度の分布は 3 つの用量群において互いに重なった．また，血漿中における主代謝物である血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度も MT-6548 と同様に投与量の増加に伴い上昇し，投与量補正することで濃度の分布はほぼ重なった，したがって，NDD-CKD 患者における MT-6548 の血漿中濃度は用量に比例して増加することが示唆された．



Vadasustat：MT-6548
The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.

図 2.7.2.2－20　Week 4 投与前の血漿中 MT-6548 濃度（150 mg：n=12，300 mg：n=12，600 mg：n=13）

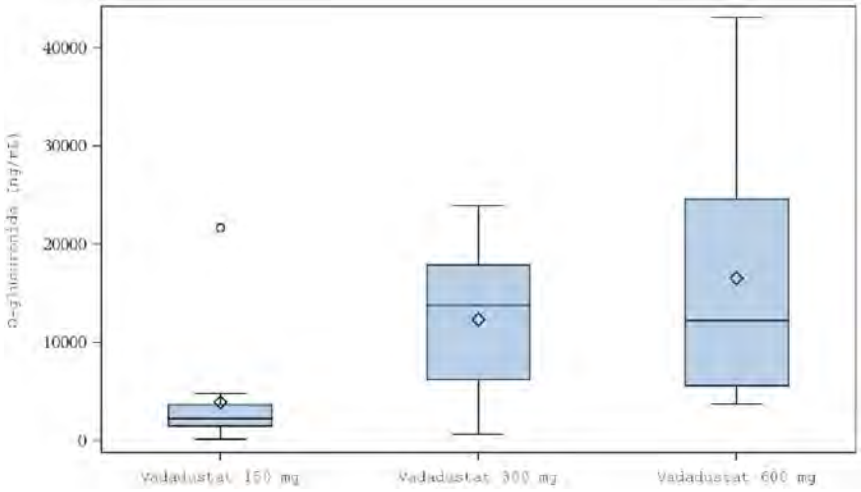
5.3.5.1―1 Figure 6 より引用



Vadasustat：MT-6548
The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.

図 2.7.2.2－21　投与量で補正した Week 4 投与前の血漿中 MT-6548 濃度（150 mg : n=12, 300 mg：n=12，600 mg：n=13）

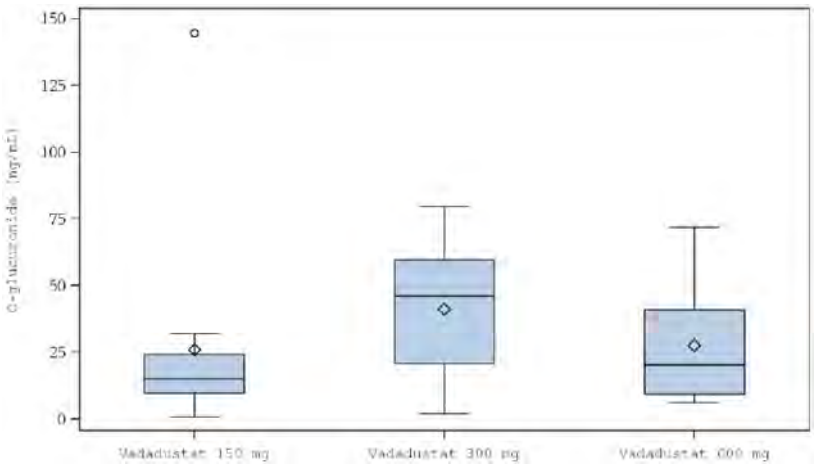
5.3.5.1—1 Figure 7 より引用



Vadasustat：MT-6548
The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.

図 2.7.2.2－22　Week 4 投与前の血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度（150 mg：n=12, 300 mg：n=12，600 mg：n=13）

5.3.5.1—1 Figure 8 より引用



Vadasustat：MT-6548
The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.

図 2.7.2.2－23　投与量で補正した Week 4 投与前の血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度
（150 mg：n=12，300 mg：n=12，600 mg：n=13）

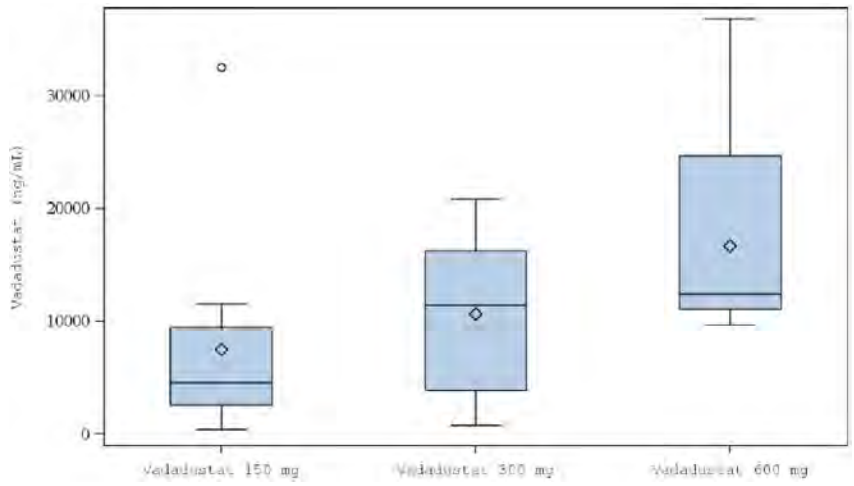
5.3.5.1—1 Figure 9 より引用

2.7.2.2.2.2.4　国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験

添付資料：5.3.5.1—2（試験番号：CI-0022）　評価資料

国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0022 試験）において，MT-6548 を固定用量で投与する期間である week 4 の投与前における血漿中 MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体濃度を測定した．主要有効性評価期間中の MT-6548 の投与量は 1 日 1 回 150 mg，300 mg 及び 600 mg とした．

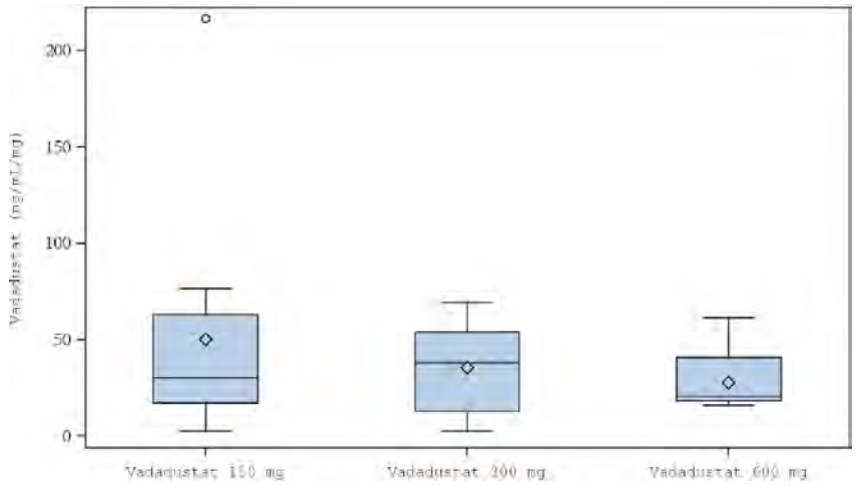
Week 4 の投与前の血漿中 MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体濃度を図 2.7.2.2－24，図 2.7.2.2－25，図 2.7.2.2－26 及び図 2.7.2.2－27 に示した．Week 4 の投与前の血漿中 MT-6548 濃度は，投与量の増加に伴い上昇しており，投与量で補正した血漿中 MT-6548 濃度の分布は 3 つの用量群において互いに重なった．また，血漿中における主代謝物である血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度も MT-6548 と同様に投与量の増加に伴い上昇し，投与量補正することで濃度の分布はほぼ重なった，したがって，HD-CKD 患者における MT-6548 の血漿中濃度は用量に比例して増加することが示唆された．



Vadasustat：MT-6548
The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.

図 2.7.2.2－24　Week 4 投与前の血漿中 MT-6548 濃度（150 mg：n=12，300 mg：n=13，600 mg：n=13）

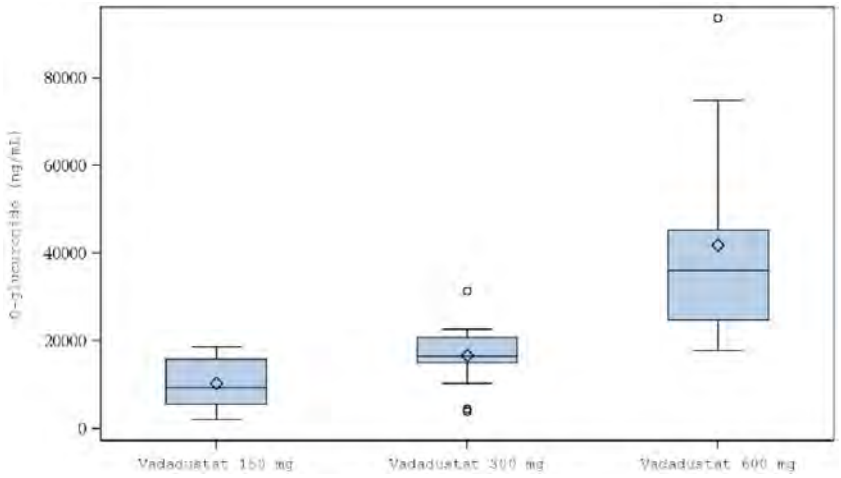
5.3.5.1―2 Figure 6 より引用



Vadasustat：MT-6548
The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.

図 2.7.2.2－25　投与量で補正した Week 4 投与前の血漿中 MT-6548 濃度（150 mg : n=12，300 mg：n=13，600 mg：n=13）

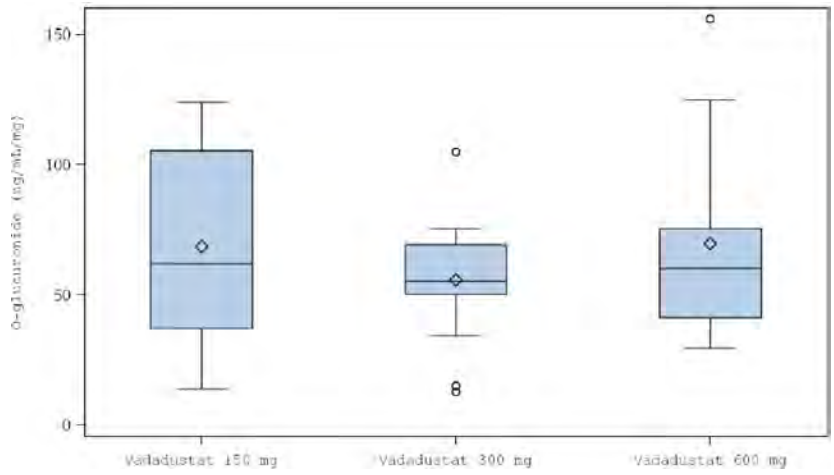
5.3.5.1―2 Figure 7 より引用



Vadasustat：MT-6548
The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.

図 2.7.2.2－26　Week 4 投与前の血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度（150 mg：n=12, 300 mg：n=13，600 mg：n=13）

5.3.5.1—2 Figure 8 より引用



Vadasustat：MT-6548
The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.

図 2.7.2.2－27　投与量で補正した Week 4 投与前の血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度（150 mg：n=12，300 mg：n=13，600 mg：n=13）

5.3.5.1—2 Figure 9 より引用

2.7.2.2.2.2.5　国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験

添付資料：5.3.5.1―6（試験番号：MT-6548-J01）　評価資料

国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対照としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験）において，治療期間 4 週，12 週及び 24 週における血漿中 MT-6548 濃度を測定した．MT-6548 の初回用量は 1 日 1 回 300 mg，維持用量は，目標 Hb 値の 11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満が達成できるように規定の用量調節ガイドラインに従い，1 日 1 回 150～600 mg の範囲で適宜増減することとした．MT-6548 投与群における投与開始後の経過時間に対する血漿中 MT-6548 濃度の散布図及び MT-6548 の 1 日平均投与量の推移を図 2.7.2.2－28 及び図 2.7.2.2－29 に示した．

投与開始 4 週と比較し，投与開始 12 週及び 24 週の血漿中 MT-6548 濃度の分布範囲はわずかに高濃度側へ広がり，この傾向は MT-6548 の 1 日平均投与量の推移と類似しており，平均投与量に従った薬物濃度推移を示した．また，これらの薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析において MT-6548 の薬物動態は線形 2-コンパートメントモデルで表すことができ，（2.7.2.3.1.9）MT-6548 の薬物動態の線形性が示唆された．

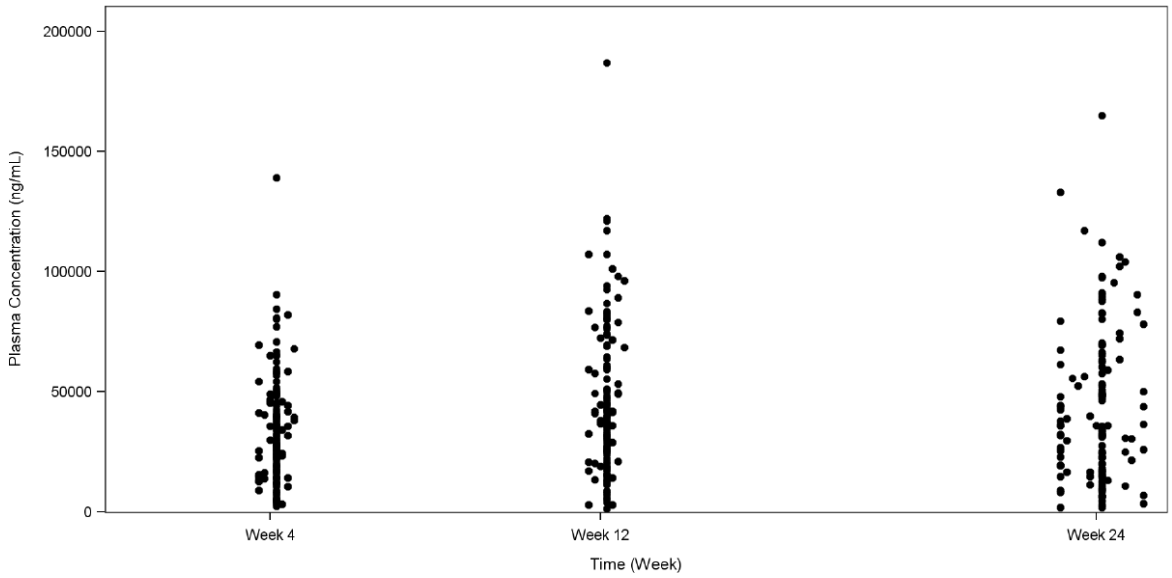


図 2.7.2.2－28　血漿中 MT-6548 濃度の散布図（薬物濃度解析対象集団）

5.3.5.1－6 図　14.2.8.1 より引用

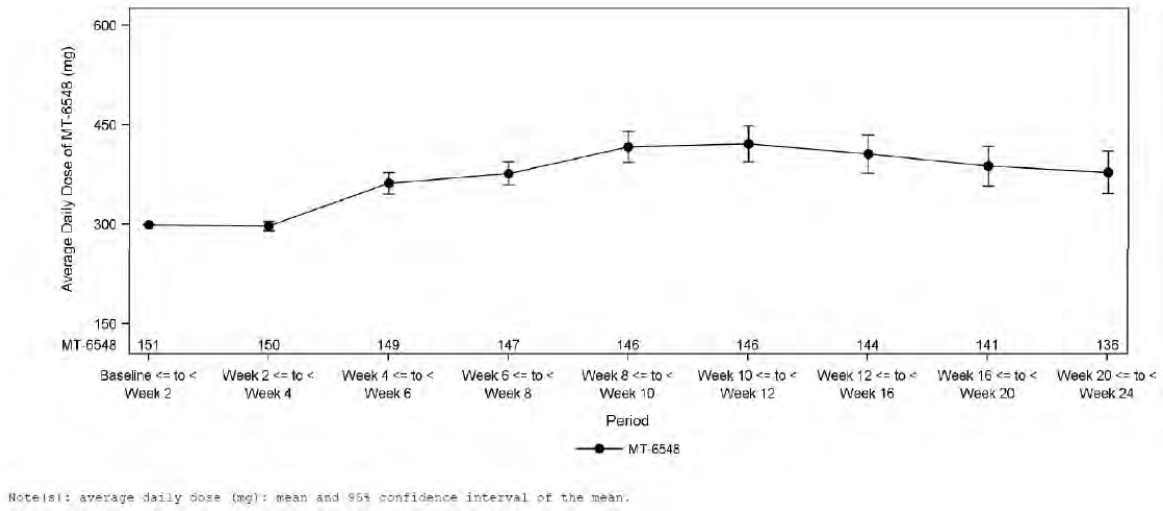


図 2.7.2.2－29　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）

5.3.5.1－6 図　11.4.1.2－6 より引用

2.7.2.2.2.2.6　国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験

添付資料：5.3.5.1―7（試験番号：MT-6548-J03）　評価資料

国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）において，治療期間 4 週，12 週及び 24 週における血漿中 MT-6548 濃度を測定した．MT-6548 の初回用量は 1 日 1 回 300 mg, 維持用量は，目標 Hb 値の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満が達成できるように規定の用量調節ガイドラインに従い，1 日 1 回 150～600 mg の範囲で適宜増減することとした．MT-6548 投与群における投与開始後の経過時間に対する血漿中 MT-6548 濃度の散布図及び MT-6548 の 1 日平均投与量の推移を図 2.7.2.2－30 及び図 2.7.2.2－31 に示した．

投与開始 4 週と比較し，投与開始 12 週及び 24 週の血漿中 MT-6548 濃度の分布範囲はわずかに高濃度側へ広がり，この傾向は MT-6548 の 1 日平均投与量の推移と類似しており，平均投与量に従った薬物濃度推移を示した．また，これらの薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析において MT-6548 の薬物動態は線形 2-コンパートメントモデルで表すことができ，（2.7.2.3.1.9）MT-6548 の薬物動態の線形性が示唆された．

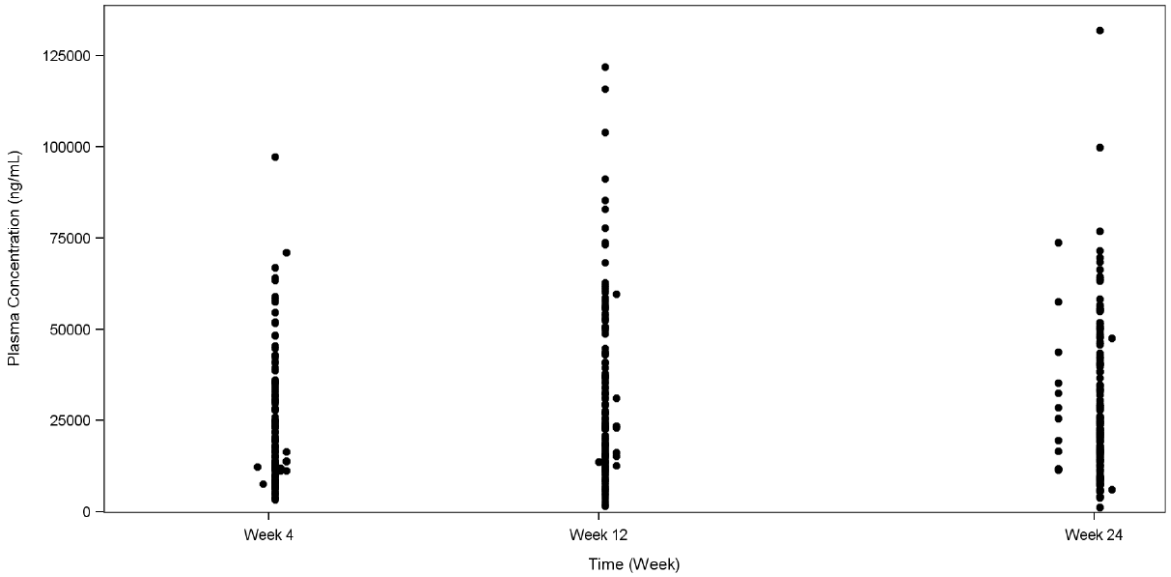


図 2.7.2.2－30　血漿中 MT-6548 濃度の散布図（薬物濃度解析対象集団）

5.3.5.1－7 図　14.2.7.1 より引用

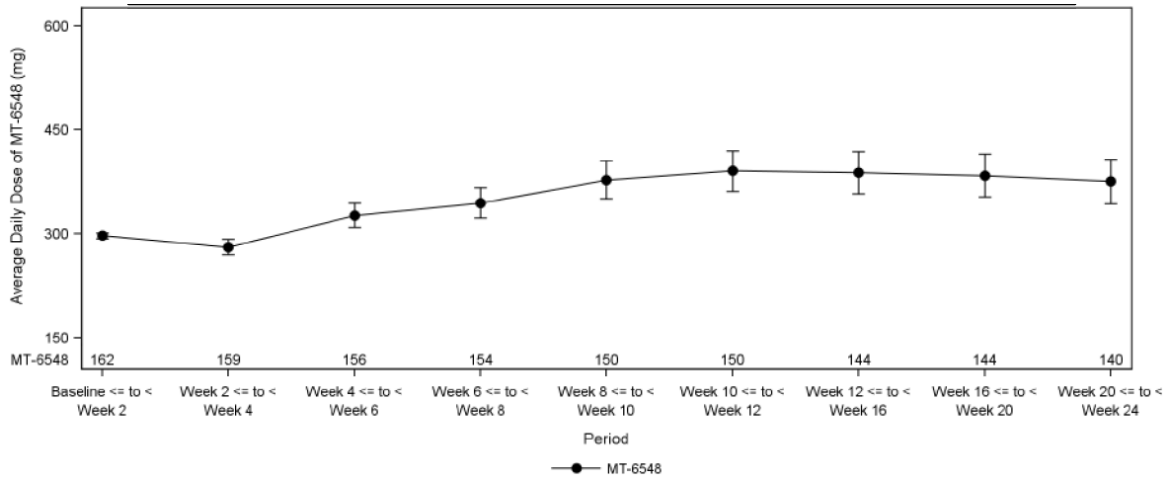


図 2.7.2.2－31　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）

5.3.5.1－7 図　11.4.1－4 より引用

2.7.2.2.2.3　Thorough QT／QTc 試験

添付資料：5.3.4.1―1（試験番号：CI-0010）　評価資料

Thorough QT／QTc 試験（CI-0010 試験）は，健康成人男女を対象として，MT-6548 600 mg（最大臨床用量）及び 1200 mg（臨床用量を超える用量）単回経口投与時の Fridericia 補正式で補正した QT 間隔（以下，QTcF）を評価するランダム化，一部二重盲検，プラセボ及び陽性対照，単回投与，4 期 4 剤，クロスオーバー試験であった．MT-6548 プラセボ，600 mg 及び 1200 mg 及びモキシフロキサシン（陽性対照）400 mg の単回経口投与群から構成され，各試験期の間に 7 日間の Wash-out 期間を設けた．本治験は，MT-6548 及びプラセボ投与は二重盲検下で投与され，モキシフロキサシンは非盲検にて投与された．また，治験の実施及び結果の解析は ICH E14 ガイドラインに準拠して実施した．連続 12 誘導デジタル記録計を用いて各試験期の投与 1 時間前から投与約 25 時間後までの 12 誘導心電図データを抽出した．また，血漿中 MT-6548 濃度を測定した．計 50 名の被験者が本治験に登録され，47 名（94%）が治験を完了した．

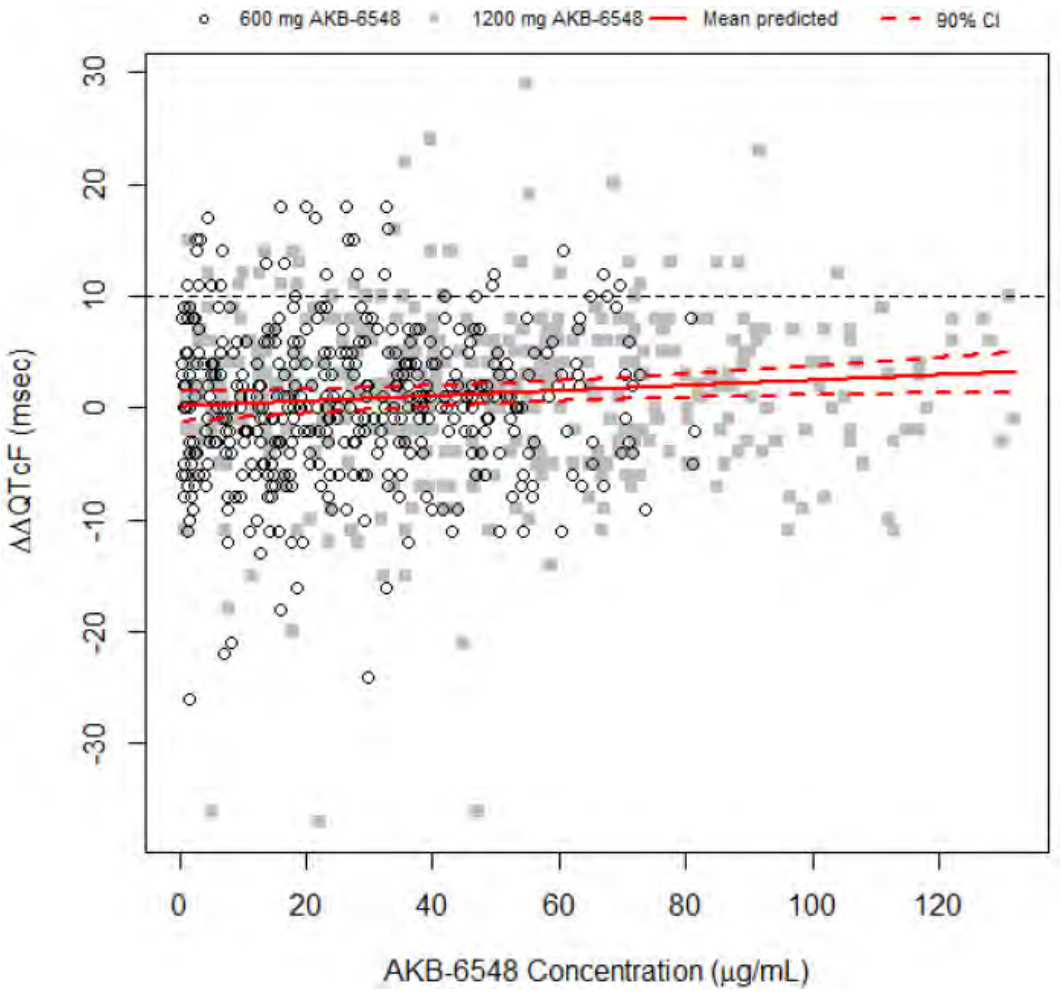
投与後の QTcF のベースラインからの平均変化量（以下，ΔQTcF）は，MT-6548 600 mg 及び 1200 mg 投与後ではそれぞれ 0.1 msec（4 時間後）及び 2.1 msec（4 時間後）であったのに対し，プラセボではすべての評価時点で 0 msec をわずかに下回った．MT-6548 又はモキシフロキサシン投与群におけるプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量（以下，ΔΔQTcF）を表 2.7.2.2－20 に示した．MT-6548 投与後のΔΔQTcF は，MT-6548 600 mg 投与群では，投与 24 時間後に最大 1.2 msec（90%CI： -1.2，3.5）であり，MT-6548 1200 mg 投与群では，投与 8 時間後に 3.3 msec（90%CI：1.0，5.7）であった．以上の結果から，MT-6548 は QT 間隔延長作用はないことが示された．

表 2.7.2.2－20　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量（ΔΔQTcF；msec）

Treatment	Time (hours)	Mean	SE	90%CI		95%CI		96.7%CI	
				Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
MT-6548 600 mg	0.5	0.5	0.9	-1.0	2.0	-	-	-	-
	1	0.2	0.8	-1.1	1.5	-	-	-	-
	2	0.9	1.0	-0.8	2.6	-	-	-	-
	3	1.0	1.1	-0.8	2.8	-	-	-	-
	4	0.8	1.3	-1.3	2.9	-	-	-	-
	6	-0.2	1.6	-2.8	2.4	-	-	-	-
	8	0.7	1.4	-1.7	3.0	-	-	-	-
	12	-1.9	1.7	-4.7	0.9	-	-	-	-
	24	1.2	1.4	-1.2	3.5	-	-	-	-
MT-6548 1200 mg	0.5	0.9	0.9	-0.7	2.4	-	-	-	-
	1	1.4	0.8	0.1	2.7	-	-	-	-
	2	2.1	1.0	0.4	3.8	-	-	-	-
	3	2.9	1.1	1.1	4.7	-	-	-	-
	4	2.9	1.3	0.8	4.9	-	-	-	-
	6	0.1	1.6	-2.5	2.7	-	-	-	-
	8	3.3	1.4	1.0	5.7	-	-	-	-
	12	-1.7	1.7	-4.4	1.1	-	-	-	-
	24	1.8	1.4	-0.6	4.2	-	-	-	-
Moxifloxacin 400 mg	0.5	7.8	0.9	6.3	9.4	-	-	-	-
	1	12.0	0.8	10.7	13.3	-	-	-	-
	2	12.0	1.0	10.3	13.7	10.0	14.1	9.8	14.3
	3	13.1	1.1	11.3	14.9	11.0	15.3	10.8	15.5
	4	11.8	1.3	9.7	13.9	9.3	14.3	9.0	14.5
	6	8.2	1.6	5.6	10.8	-	-	-	-
	8	6.8	1.4	4.5	9.2	-	-	-	-
	12	4.6	1.7	1.8	7.4	-	-	-	-
	24	5.5	1.5	3.1	8.0	-	-	-	-

Note: Results from the statistical modeling.
5.3.4.1—1 Table 11-2 より引用

MT-6548 濃度とΔΔQTcF の関係を図 2.7.2.2－32 に示した．濃度-反応モデルにおいて，MT-6548 は QTcF をわずかに延長｛1 μg/mL あたり 0.0233 msec（90%CI：0.0036～0.043）｝し，この延長には統計学的に有意な濃度依存性が認められた．90%CI の上限は明らかに 10 msec 未満であったことから，MT-6548 は 600 mg 及び 1200 mg の用量において，QTcF 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさず，MT-6548 による QT 間隔延長作用はないことが示された．



Abbreviation: CI = confidence interval
Note: Prediction was based on Model 1
AKB-6548：MT-6548

図 2.7.2.2－32　血漿中 MT-6548 濃度とΔΔQTcF の関係及びその回帰式の 90%信頼区間

5.3.4.1—1 Figure 11-6 より引用

MT-6548 PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2－21 に示した．MT-6548 の投与量が 600 mg から 1200 mg に増加したのに伴い C_{max} 及び AUC は約 2 倍増加し，曝露量の用量依存的な増加が認められた．MT-6548 の $t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F は両用量間で同程度であった．

表 2.7.2.2－21　MT-6548 を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

Parameter	Dose of Vadadustat 600 mg (N=49)	1200 mg (N=49)
C_{max} (μg/mL)	53.7 (25.5)	89.3 (27.1)
T_{max}[a] (h)	3.25 (1.25-6.25)	4.25 (2.25-8.25)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	383 (35.9)	805 (35.6)
$AUC_{0-\infty}$ μg·h/mL)	395 (37.5)[b]	849 (38.2)[c]
$t_{½}$ (h)	4.95 (16.5)[b]	5.48 (24.8)[c]
CL/F (L/h)	1.52 (37.5)[b]	1.41 (38.2)[c]
V_z/F (L)	10.8 (31.5)[b]	11.2 (28.9)[c]

Geometric mean (CV%) data are presented
[a] Median (min-max)
[b] N=48; Subject 100-039 excluded. No λ_z value was determined for Subject 100-039 due to poor fit (Rsq. Adjusted value was <0.70); therefore, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F were not calculated.
[c] N=48; Subject 100-003 excluded. No λ_z value was determined for Subject 100-003 as doing so would have required inclusion of C_{max}; therefore, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F were not calculated.
T_{max}: t_{max}, Vadadustat: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 11-4 より引用

2.7.2.2.2.4　薬物相互作用試験

2.7.2.2.2.4.1　国内第 I 相経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との薬物相互作用試験

添付資料：5.3.3.4—1（試験番号：MT-6548-J05）　評価資料

国内第 I 相経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との薬物相互作用試験（MT-6548-J05 試験）において，本邦で汎用されている経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を投与したときの MT-6548 の PK 及び安全性に及ぼす影響について，健康成人男性を対象とした単回投与，非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験により検討した．経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤は添付文書の用法に従い投与した．

コホート 1 は，3 期 3 剤クロスオーバーにて，クエン酸第一鉄ナトリウム（鉄として 200 mg）又はクエン酸第二鉄水和物（クエン酸第二鉄として 2000 mg）を食後投与したときの MT-6548（150 mg）の PK に及ぼす影響を評価した。各群で規定した投与順序に従い，MT-6548 を単独投与，MT-6548 とクエン酸第一鉄ナトリウムを併用投与及び MT-6548 とクエン酸第二鉄水和物を併用投与した．各試験期の間に 3 日間の Wash-out 期間を設けた．

コホート 2 は，2 期 2 剤クロスオーバーにて，スクロオキシ水酸化鉄（鉄として 1000 mg）を食前投与したときの MT-6548（150 mg）の PK に及ぼす影響を評価した．各群で規定した投与順序に従い，MT-6548 を単独投与及び MT-6548 とスクロオキシ水酸化鉄を併用投与した．各試験期の間に 3 日間の Wash-out 期間を設けた．

コホート 3 は，2 期 2 剤クロスオーバーにて，硫酸鉄徐放錠（鉄として 210 mg）を絶食下投与したときの MT-6548（150 mg）の PK に及ぼす影響を評価した．各群で規定した投与順序に従い，MT-6548 を単独投与及び MT-6548 と硫酸鉄徐放錠を併用投与した．各試験期の間

に 3 日間の Wash-out 期間を設けた.

61 名の被験者が本治験に組み入れられ，コホート 1 の 1 名を除くすべての被験者が治験を完了した．この 1 名は，1 期の Day 1 の MT-6548 の投与を 1 回受けた後に，治験の中止を申し出た.

MT-6548 150 mg 単独投与時及び各経口鉄剤との併用投与時の MT-6548 の PK パラメータについて統計解析した結果を表 2.7.2.2－22，表 2.7.2.2－23，表 2.7.2.2－24 及び表 2.7.2.2－25 に示した. 各経口鉄剤との併用投与により, MT-6548 のバイオアベイラビリティ（以下, BA）は $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} でそれぞれ 54%～90%及び 42%～92%低下した。

表 2.7.2.2－22　MT-6548 単独投与又はクエン酸第一鉄ナトリウムと併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析結果（コホート 1）

MT-6548 PK Parameter	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio for MT-6548+Sodium Ferrous Citrate to MT-6548 Alone	
	MT-6548 Alone (N = 21)	MT-6548 + Sodium Ferrous Citrate (N = 20)	Point Estimate (%)	90%CI(%)
C_{max} (μg/mL)	14.30	6.96	48.66	40.55, 58.39
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	104.02	46.59	44.79	38.14, 52.60
AUC_{0-last} (μg·h/mL)	99.22	44.41	44.76	37.99, 52.74

5.3.3.4—1 Table 11-5 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－23　MT-6548 単独投与又はクエン酸第二鉄水和物と併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析結果（コホート 1）

MT-6548 PK Parameter	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio for MT-6548+Ferric Citrate Hydrate to MT-6548 Alone	
	MT-6548 Alone (N = 21)	MT-6548 + Ferric Citrate Hydrate (N = 20)	Point Estimate (%)	90%CI(%)
C_{max} (μg/mL)	14.30	5.18	36.25	30.21, 43.51
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	104.02	32.35	31.10	26.49, 36.53
AUC_{0-last} (μg·h/mL)	99.22	31.14	31.39	26.64, 36.98

5.3.3.4—1 Table 11-7 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－24　MT-6548 単独投与又はスクロオキシ水酸化鉄と併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析結果（コホート 2）

MT-6548 PK Parameter	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio for MT-6548+Sucroferric Oxyhydroxide to MT-6548 Alone	
	MT-6548 Alone (N = 20)	MT-6548 + Sucroferric Oxyhydroxide (N = 20)	Point Estimate (%)	90%CI(%)
C_{max} (μg/mL)	15.20	8.81	57.95	49.91, 67.28
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	99.47	45.74	45.99	40.79, 51.85
AUC_{0-last} (μg·h/mL)	95.68	44.54	46.56	41.24, 52.55

5.3.3.4—1 Table 11-9 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－25　MT-6548 単独投与又は硫酸鉄徐放錠と併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析結果（コホート 3）

MT-6548 PK Parameter	Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio for MT-6548+Dried Ferrous Sulfate to MT-6548 Alone	
	MT-6548 Alone (N = 20)	MT-6548 + Dried Ferrous Sulfate (N = 20)	Point Estimate (%)	90%CI(%)
C_{max} (μg/mL)	26.49	2.14	8.09	6.20, 10.57
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	128.00	13.20	10.31	8.03, 13.25
AUC_{0-last} (μg·h/mL)	123.79	12.03	9.72	7.46, 12.67

5.3.3.4—1 Table 11-11 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.4.2　硫酸第一鉄との薬物相互作用試験

添付資料：5.3.3.4—3（試験番号：CI-0012）　参考資料

硫酸第一鉄との薬物相互作用試験（CI-0012 試験）は，健康成人男性を対象として硫酸第一鉄 325 mg 錠（鉄として 65 mg）を経口投与したときの MT-6548 450 mg を経口投与したときの PK に及ぼす影響を検討した非盲検，単回投与，ランダム化，2 期 2 群，クロスオーバー試験であった．CKD 患者では経口鉄補充療法が一般に実施されており，MT-6548 は鉄剤とキレートを形成することにより，BA が低下する可能性があるため，MT-6548 の BA に対する経口鉄の影響を評価するために実施された．各被験者は，MT-6548 の単独投与に引き続き MT-6548 及び硫酸第一鉄の併用投与，又は MT-6548 及び硫酸第一鉄の併用投与に引き続き MT-6548 を単独投与する 2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けられた．2 回の投

与の間に 4 日間の Wash-out 期間を設けた．被験者は MT-6548 投与前 10 時間以上絶食とし，投与後 4 時間まで絶食した．計 10 名の健康成人男性が登録され，すべての被験者が本治験を完了した．

MT-6548 単独又は硫酸第一鉄と併用したときの MT-6548 450 mg 投与後の MT-6548 PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.2.2－26 に示した．硫酸第一鉄と併用投与した場合，MT-6548 の C_{max} 及び AUC は約 50%低下した．

表 2.7.2.2－26　MT-6548 単独投与又は硫酸第一鉄と併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter	Least Squares Geometric Means		Geometric Mean Ratio (%)	90%CI
	Vadadustat Alone	Vadadustat+Iron		
C_{max} (μg/mL)	45.3	22.3	49.3	37.8, 64.4
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	253	117	46.0	36.7, 57.6
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	263	122	46.3	37.1, 57.8

5.3.3.4—3 Table 9 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.4.3　セレコキシブとの薬物相互作用試験

添付資料：5.3.3.4—4（試験番号：CI-0019）　参考資料

セレコキシブとの薬物相互作用試験（CI-0019 試験）は，健康成人男性を対象としてセレコキシブ（CYP2C9 の基質）を単独投与又は MT-6548 と併用投与した場合のセレコキシブの PK を評価する非盲検，上乗せ試験である．Day 1 にセレコキシブ（200 mg）を単回投与し，Day 3～9 に MT-6548 600 mg を 1 日 1 回反復投与した．また，Day 8 の朝に MT-6548 と共にセレコキシブを単回投与した．Day 1 及び Day 8 において被験者は治験薬投与前 10 時間以上絶食とし，投与後 4 時間まで絶食とした．セレコキシブ単独投与時（Day 1）及びセレコキシブと MT-6548 との併用投与時（Day 8）にセレコキシブの PK を評価した．計 12 名の被験者が登録され，すべての被験者が本治験を完了した．

セレコキシブ単独又は MT-6548 と併用投与したときのセレコキシブの PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.2.2－27 に示した．MT-6548 との併用投与によりセレコキシブの C_{max} は 60%増加したが，AUC に変化は認められなかった．

表 2.7.2.2－27　セレコキシブ単独投与又はMT-6548と併用投与したときのセレコキシブの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter	Geometric Mean Ratio	90%CI
C_{max} (ng/mL)	1.60	1.35, 1.91
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	1.12	1.03, 1.22
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	1.11	1.03, 1.19

Calculations were done with full precision and rounded to 3 significant figures for presentation.
5.3.3.4—4 Table 9 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.4.4　プロベネシド，シクロスポリン及びリファンピシンとの薬物相互作用試験

添付資料：5.3.3.4—5（試験番号：CI-0029）　参考資料

非臨床試験の結果から MT-6548 は複数の UGT 分子種の基質であり，BCRP，OAT1/OAT3，及び OATP1B1 の基質である可能性が示された（2.7.2.2.1.4，2.7.2.2.1.10，2.7.2.2.1.11 及び 2.7.2.2.1.12）．プロベネシド，シクロスポリン及びリファンピシンとの薬物相互作用試験（CI-0029 試験）は，健康成人男女を対象として，MT-6548 の PK に及ぼすシクロスポリン（BCRP 及び OATP1B1 の阻害薬），プロベネシド（UGT 及び OAT1/OAT3 の阻害薬），及びリファンピシン（OATP1B1 の阻害薬）の影響を評価するために実施された第 I 相，2 パート（2 剤 2 期クロスオーバー又は上乗せ試験），非盲検試験である．

本治験のパート 1 は，2 アーム（アーム 1 及びアーム 2）にて MT-6548 の PK に及ぼすシクロスポリン及びプロベネシドの影響を評価した．

アーム 1 について，投与条件 A は MT-6548 300 mg の単独単回経口投与とし，投与条件 B は MT-6548 300 mg 及びシクロスポリン 500 mg の併用単回経口投与とした．計 20 名の被験者は，クロスオーバーデザインで 2 群（AB 又は BA の投与順序）のいずれかに 1:1 の比率でランダムに割り付けられた．いずれの用法も MT-6548 の投与前 10 時間以上絶食とし，投与後も引き続き 4 時間絶食とした．各試験期の間に 7 日間の Wash-out 期間を設けた．MT-6548 単独投与時及び MT-6548 とシクロスポリンとの併用投与時の MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の PK を評価した．

アーム 2 では，計 20 名の被験者に対して Day 1 に MT-6548 300 mg を単独単回経口投与した．2 日間の Wash-out を経て，Day 3 から Day 6 までプロベネシド 500 mg を 12 時間ごと（以下，Q12h）に反復経口投与した．Day 5 にプロベネシドと共に MT-6548 300 mg を単回経口投与した．Day 1 及び Day 5 において，MT-6548 の投与前 10 時間以上絶食とし，投与後 4 時間まで絶食とした．MT-6548 単独投与時（Day 1）及び MT-6548 とプロベネシドとの併用投与時（Day 5）の MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の PK を評価した．

本治験のパート 2 は，リファンピシンとの薬物相互作用の評価であり，MT-6548 とシクロスポリンの間に薬物相互作用が認められた場合にのみ実施することとしたが，MT-6548 とシクロスポリンの薬物相互作用は認められなかったため実施しなかった．

(1) パート 1，アーム 1（MT-6548 の薬物動態がシクロスポリンから受ける影響）の結果

MT-6548 300 mg を単独投与又は MT-6548 300 mg とシクロスポリン 500 mg を併用投与したときの MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC の統計解析結果をそれぞれ表 2.7.2.2－28 及び表 2.7.2.2－29 に示した. MT-6548 の C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 81.76%（76.02%，87.93%），116.97%（109.35%，125.13%），及び 116.89%（109.32%，124.99%）であり，O-グルクロン酸抱合体の C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 86.63%（82.25%, 91.26%），114.04%（108.84%，119.50%）及び 113.74%（108.57%，119.16%）であることから，シクロスポリンは MT-6548 の PK に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された.

表 2.7.2.2－28　MT-6548 単独投与又はシクロスポリンと併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment V+C	Treatment V	(V+C)/V[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (µg/mL)	37.13	45.42	81.76	76.02	87.93
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL)	291.77	249.44	116.97	109.35	125.13
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·h/mL)	293.23	250.86	116.89	109.32	124.99

LSM：least square mean

[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100

[2] 90% Geometric Confidence Interval calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE) * 100

Treatment V: MT-6548; Treatment V+C: MT-6548+Cyclosporine.

5.3.3.4—5 Table 11-9 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－29　MT-6548 単独投与又はシクロスポリンと併用投与したときの O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment V+C	Treatment V	(V+C)/V[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (μg/mL)	3.90	4.50	86.63	82.25	91.26
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	38.13	33.43	114.04	108.84	119.50
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	39.21	34.48	113.74	108.57	119.16

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE) * 100
Treatment V：MT-6548；Treatment V+C：MT-6548+Cyclosporine.
5.3.3.4—5 Table 11-9 より引用（一部改変）

(2) パート 1，アーム 2（MT-6548 の薬物動態がプロベネシドから受ける影響）の結果

MT-6548 300 mg を単独投与又は MT-6548 300 mg とプロベネシド 500 mg を併用投与したときの MT-6548 の C_{max} 及び AUC の統計解析結果を表 2.7.2.2－30 に示した．MT-6548 の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 102.79%（94.95%，111.28%），178.95%（169.98%，188.38%），及び 182.13%（171.08%，193.89%）であった．プロベネシド 500 mg を Q12h で反復経口投与した後に MT-6548 と併用投与したときの MT-6548 の AUC は約 1.8 倍増加したが，C_{max} に変化は認められなかった．

表 2.7.2.2－30　MT-6548 単独投与又はプロベネシドと併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment V+P	Treatment V	(V+P)/V[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (μg/mL)	48.78	47.46	102.79	94.95	111.28
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	416.58	232.80	178.95	169.98	188.38
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	426.59	234.22	182.13	171.08	193.89

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE) * 100
Treatment V：MT-6548；Treatment V+P：MT-6548+Probenecid.
5.3.3.4—5 Table 11-10 より引用（一部改変）

MT-6548 300 mg を単独投与又は MT-6548 300 mg とプロベネシド 500 mg を Q12h 反復

経口投与したときのO-グルクロン酸抱合体のC_{max}及びAUCの統計解析結果を表 2.7.2.2－31 に示した．O-グルクロン酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 110.38%（105.06%，115.97%），224.05%（207.73%，241.66%），及び 226.39%（208.92%，245.33%）であった．MT-6548 をプロベネシドと併用投与したときの O-グルクロン酸抱合体の AUC は，MT-6548 と同様，約 2.3 倍上昇したが，C_{max} はプロベネシドとの併用投与でほとんど変化しなかった．

表 2.7.2.2－31　MT-6548 単独投与又はプロベネシドと併用投与したときの O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment V+P	Treatment V	(V+P)/V[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (μg/mL)	6.17	5.59	110.38	105.06	115.97
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	83.81	37.41	224.05	207.73	241.66
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	86.58	38.24	226.39	208.92	245.33

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE) * 100
Treatment V：MT-6548；Treatment V+P：MT-6548+Probenecid.
5.3.3.4—5 Table 11-10 より引用（一部改変）

MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中 PK パラメータを，それぞれ表 2.7.2.2－32 及び表 2.7.2.2－33 に示した．MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄率は，MT-6548 をプロベネシドと併用投与したとき，MT-6548 を単独投与したときと比較して減少した．

表 2.7.2.2－32　MT-6548 を単独投与又はプロベネシドと併用投与したときの MT-6548 の尿中薬物動態パラメータ

Parameter	MT-6548 Alone n=18	Probenecid+MT-6548 n=18
$Ae_{0\text{-}t}$ (mg)	2.43±0.864	1.39±0.6425
CL_R (L/h)	0.0114±0.00598	0.00371±0.002144
$Ae\%_{0\text{-}t}$, (%)	0.809±0.2880	0.464±0.2142

mean±SD
5.3.3.4—5 Table 11-8 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－33　MT-6548 を単独投与又はプロベネシドと併用投与したときの O-グルクロン酸抱合体の尿中薬物動態パラメータ

Parameter	MT-6548 Alone n=18	Probenecid+MT-6548 n=18
$Ae_{0\text{-}t}$ (mg)	364±47.5	264±59.9
$Ae\%_{0\text{-}t}$ (%)	77.3±10.08	56.1±12.71

mean±SD
5.3.3.4—5 Table 11-8 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.4.5　ロスバスタチン，スルファサラジン,プラバスタチン，アトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験

添付資料：5.3.3.4—6（試験番号：CI-0030）　参考資料

CI-0030 試験は，MT-6548 がロスバスタチン（BCRP 及び OATP1B1 の基質），スルファサラジン（BCRP の基質）及びプラバスタチン（OATP1B1 の基質）の PK に及ぼす影響を評価するために実施された 2 パート，非盲検，上乗せ試験である．また，MT-6548 とアトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用を評価するため，パート 3 を追加した．

パート 1 では，ロスバスタチン 20 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 600 mg 1 日 1 回（以下，QD）反復経口投与の影響を評価した．パート 2（アーム 1）では，スルファサラジン 500 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 600 mg QD 反復経口投与の影響を評価した．パート 2（アーム 2）では，プラバスタチン 40 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 600 mg QD 反復経口投与の影響を評価した．パート 3（アーム 1）では，アトルバスタチン 40 mg QD を反復経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 600 mg QD 反復経口投与の影響を評価した．パート 3（アーム 2）では，シンバスタチン 40 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 600 mg QD 反復経口投与の影響を評価した．

パート 1 は, 計 34 名の被験者に対して Day 1 にロスバスタチン 20 mg を単回単独投与した．6 日間の Wash-out 期間を経て, Day 7 から Day 14 まで MT-6548 600 mg QD を 8 日間反復投与し，Day 10 に MT-6548 600 mg と共にロスバスタチン 20 mg を単回投与した．ロスバスタチン単独投与時（Day 1）及びロスバスタチンと MT-6548 との併用投与時（Day 10）のロスバスタチンの PK を評価した．

パート 2（アーム 1）は，計 26 名の被験者に対して Day 1 にスルファサラジン 500 mg を単回単独投与した．5 日間の Wash-out 期間を経て，Day 6 から Day 12 まで MT-6548 600 mg QD を 7 日間反復投与し，Day 9 に MT-6548 600 mg と共にスルファサラジン 500 mg を単回投与した．スルファサラジン単独投与時（Day 1）及びスルファサラジンと MT-6548 との併用投与時（Day 9）のスルファサラジン及びその活性代謝物であるスルファピリジン及び 5-アミノサリチル酸（以下，メサラミン）の PK を評価した．

パート 2（アーム 2）は，計 26 名の被験者に対して Day 1 にプラバスタチン 40 mg を単回

単独投与した．2 日間の Wash-out 期間を経て，Day 3 から Day 6 まで MT-6548 600 mg QD を 4 日間反復投与し，Day 6 に MT-6548 600 mg と共にプラバスタチン 40 mg を単回投与した．プラバスタチン単独投与時（Day 1）及びプラバスタチンと MT-6548 との併用投与時（Day 6）のプラバスタチンの PK を評価した．

パート 3（アーム 1）は，計 24 名の被験者に対して Day 1 から Day 4 までアトルバスタチン 40 mg QD を 4 日間反復投与した．その後，Day 5 から Day 8 まで MT-6548 600 mg と共にアトルバスタチン 40 mg QD を 4 日間反復投与した．アトルバスタチン単独投与時（Day 4）及び MT-6548 との併用投与時（Day 8）のアトルバスタチン及びその代謝物（o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチン）の定常状態の PK を評価した．

パート 3（アーム 2）は，計 24 名の被験者に対して Day 1 にシンバスタチン 40 mg を単回単独投与した．1 日の Wash-out 期間の後，Day 2 から Day 4 まで MT-6548 600 mg QD を 3 日間反復投与した．Day 5 に MT-6548 600 mg と共にシンバスタチン 40 mg を単回投与した．シンバスタチン単独投与時（Day 1）及び MT-6548 との併用投与時（Day 5）のシンバスタチン及びその代謝物（β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体）の PK を評価した．

本治験のすべてのパート及びアームについて，被験者は PK 評価日の前夜から 10 時間以上絶食し，投与後も引き続き 4 時間絶食した．

(1) パート 1（MT-6548 がロスバスタチンの PK に与える影響）の結果

ロスバスタチン 20 mg を単独投与又は MT-6548（600 mg QD）と併用投与したときのロスバスタチンの PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.2.2－34 に示した．ロスバスタチンの曝露量は，ロスバスタチンを MT-6548 と併用投与した場合，ロスバスタチンを単独投与した場合と比較して 2～3 倍増加し，C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 274.80%（246.28%，306.62%），252.86%（231.85%，275.77%）及び 246.86%（227.08%，268.36%）であった．

表 2.7.2.2－34　ロスバスタチン単独投与又はMT-6548と併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment R+V	Treatment R	(R+V)/R[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (ng/mL)	27.92	10.16	274.80	246.28	306.62
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	248.86	98.42	252.86	231.85	275.77
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	253.73	102.78	246.86	227.08	268.36

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(residual)* SEDIFFERENCE)*100
Treatment R：Rosuvastatin Alone；Treatment R+V：Rosuvastatin+MT-6548.
5.3.3.4―6 Table 11-14 より引用（一部改変）

(2) パート 2，アーム 1（MT-6548 がスルファサラジンの PK に与える影響）の結果

スルファサラジン 500 mg を単独投与又は MT-6548（600 mg QD）と併用投与したときのスルファサラジンの PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.2.2－35 に示した．C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$, 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 275.32%（233.07%, 325.22%），453.94%（375.51%，548.75%）及び 457.87%（378.24%，554.28%）であった．スルファサラジンを MT-6548（600 mg QD）と併用投与した場合，スルファサラジンを単独投与した場合と比較して，スルファサラジンの AUC が約 4.6 倍，C_{max} が約 2.8 倍上昇した．

表 2.7.2.2－35　スルファサラジン単独投与又はMT-6548と併用投与したときのスルファサラジンの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment S+V	Treatment S	(S+V)/S[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (μg/mL)	26.72	9.70	275.32	233.07	325.22
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	373.01	82.17	453.94	375.51	548.75
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	378.70	82.71	457.87	378.24	554.28

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2]90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE)*100
Treatment S：Sulfasalazine Alone；Treatment S+V：Sulfasalazine+MT-6548.
5.3.3.4―6 Table 11-15 より引用（一部改変）

スルファサラジン（500 mg）を単独投与又は MT-6548（600 mg QD）と併用投与したときのスルファピリジン及びメサラミンの PK パラメータの統計解析結果をそれぞれ表 2.7.2.2－36 及び表 2.7.2.2－37 に示す. スルファサラジンの活性代謝物であるスルファピリジンの曝露量は，MT-6548 を併用投与しても顕著な変化はなく，メサラミンの曝露量（AUC）は，MT-6548 を併用投与した場合，スルファサラジンを単独投与した場合と比較して約 39%増加した.

表 2.7.2.2－36　スルファサラジン単独投与又は MT-6548 と併用投与したときのスルファピリジンの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment S+V	Treatment S	(S+V)/S[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (μg/mL)	2.19	2.58	84.81	77.51	92.78
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	41.52	42.42	97.89	90.01	106.46
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	42.21	42.84	98.53	90.76	106.97

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2]90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE)*100
Treatment S: Sulfasalazine Alone; Treatment S+V: Sulfasalazine+MT-6548
5.3.3.4—6 Table 11-15 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－37　スルファサラジン単独投与又は MT-6548 と併用投与したときのメサラミンの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment S+V	Treatment S	(S+V)/S[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (μg/mL)	0.03	0.02	119.13	86.69	163.71
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	0.32	0.22	144.43	115.56	180.51
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	0.34	0.25	139.10	110.01	175.89

CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; LSM = least square mean
[1]Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2]90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE)*100
Treatment S: Sulfasalazine Alone; Treatment S+V: Sulfasalazine+MT-6548
5.3.3.4—6 Table 11-15 より引用（一部改変）

(3) パート 2，アーム 2（MT-6548 がプラバスタチンの PK に与える影響）の結果

プラバスタチン 40 mg を単独投与又は MT-6548（600 mg QD）と併用投与したときのプラバスタチンの PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.2.2－38 に示した．C_{max}，

$AUC_{0\text{-last}}$, 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ 82.74% (72.27%, 94.73%), 102.98%（92.80%，114.27%）及び 102.03%（90.87%，114.56%）であり，プラバスタチンの総曝露量は，プラバスタチンを MT-6548 と併用投与しても，プラバスタチンを単独投与した場合とほぼ同程度であった.

表 2.7.2.2－38　プラバスタチン単独投与又は MT-6548 と併用投与したときのプラバスタチンの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment P+V	Treatment P	(P+V)/P[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (ng/mL)	44.01	53.19	82.74	72.27	94.73
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	134.34	130.46	102.98	92.80	114.27
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	137.00	134.27	102.03	90.87	114.56

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE)*100
Treatment P: Pravastatin Alone; Treatment P+V: Pravastatin+MT-6548
5.3.3.4—6 Table 11-16 より引用（一部改変）

(4) パート 3，アーム 1（MT-6548 がアトルバスタチンの PK に与える影響）の結果

アトルバスタチン 40 mg を単独投与又は MT-6548（600 mg QD）と併用投与したときのアトルバスタチンの PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.2.2－39 に示した．アトルバスタチンを MT-6548 と併用投与した場合，アトルバスタチンを単独投与した場合と比較して C_{max} は変化しなかったが，AUC は約 42%増加した．C_{max}，$AUC_{0\text{-}\tau}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 100.45%（85.30%，118.30%），142.69%（135.94%，149.78%）及び 142.05%（135.42%，149.00%）であった．

アトルバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2－40 及び表 2.7.2.2－41 に示した．活性代謝物 o-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}\tau}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比（90%CI）はほとんど変化しなかった．活性代謝物 p-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}\tau}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 230.48%（192.41%，276.08%），175.60%（162.70%，189.52%）及び 167.57%（155.95%，180.06%）であった．

表 2.7.2.2－39　アトルバスタチンの単独投与又はMT-6548と併用投与したときのアトルバスタチンの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment A+V	Treatment A	(A+V)/A[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (ng/mL)	18.05	17.97	100.45	85.30	118.30
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	99.50	69.73	142.69	135.94	149.78
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	103.72	73.02	142.05	135.42	149.00

LSM = least square mean

[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100

[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE)*100

Treatment A：Atorvastatin Alone；Treatment A+V：Atorvastatin+MT-6548

5.3.3.4―6 Table 11-17 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－40　アトルバスタチンの単独投与又はMT-6548と併用投与したきのo-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment A+V	Treatment A	(A+V)/A[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (ng/mL)	13.71	15.04	91.20	80.47	103.36
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	106.83	95.95	111.34	106.16	116.77
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	114.38	102.11	112.01	106.91	117.36

LSM：least square mean

[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100

[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE)*100

Treatment A：Atorvastatin Alone；Treatment A+V：Atorvastatin+MT-6548

5.3.3.4―6 Table 11-17 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－41　アトルバスタチン単独投与又はMT-6548と併用投与したときのp-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment A+V	Treatment A	(A+V)/A[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (ng/mL)	1.44	0.62	230.48	192.41	276.08
$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	15.66	8.92	175.60	162.70	189.52
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	19.18	11.45	167.57	155.95	180.06

LSM = least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE)*100
Treatment A：Atorvastatin Alone；Treatment A+V：Atorvastatin+MT-6548.
5.3.3.4―6 Table 11-17 より引用（一部改変）

(5) パート 3，アーム 2（MT-6548 がシンバスタチンの PK に与える影響）の結果

シンバスタチン 40 mg を単独投与又は MT-6548（600 mg QD）と併用投与したときのシンバスタチンの PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.2.2－42 に示した．シンバスタチンの AUC 及び C_{max} はシンバスタチンを MT-6548 と併用投与した場合，シンバスタチンを単独投与した場合と比較して，それぞれ約 1.9 倍及び約 1.2 倍高かった．シンバスタチンの C_{max}，$AUC_{0-last,}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 123.15%（104.55%，145.05%），197.41%（174.39%，223.47%）及び 194.56%（169.77%，222.97%）であった．

シンバスタチン 40 mg を単独投与又は MT-6548（600 mg QD）と併用投与したときのβ-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.2.2－43 に示した．β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の C_{max}，$AUC_{0-last,}$ 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 291.84%（260.40%，327.07%），262.90%（235.56%，293.42%）及び 246.21%（218.73%，277.15%）であった．β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の曝露量は，シンバスタチンを MT-6548 と併用投与した場合，シンバスタチンを単独投与した場合と比較して約 2.5～2.9 倍高かった．

表 2.7.2.2－42　シンバスタチン単独投与又はMT-6548と併用投与したときのシンバスタチンの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment S+V	Treatment S	(S+V)/S[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (ng/mL)	11.27	9.16	123.15	104.55	145.05
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	59.03	29.90	197.41	174.39	223.47
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	63.23	32.50	194.56	169.77	222.97

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE)*100
Treatment S：Simvastatin Alone；Treatment S+V：Simvastatin+MT-6548
5.3.3.4―6 Table 11-18 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－43　シンバスタチン単独投与又はMT-6548と併用投与したときのβ-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment S+V	Treatment S	(S+V)/S[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (ng/mL)	5.39	1.85	291.84	260.40	327.07
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	45.56	17.33	262.90	235.56	293.42
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	49.63	20.16	246.21	218.73	277.15

LSM = least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE)*100
Treatment S：Simvastatin Alone；Treatment S+V：Simvastatin+MT-6548.
5.3.3.4―6 Table 11-18 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.4.6　アデホビル，フロセミド及びジゴキシンとの薬物相互作用試験

添付資料：5.3.3.4―7（試験番号：CI-0031）　参考資料

アデホビル，フロセミド及びジゴキシンとの薬物相互作用試験 CI-0031 試験）は，健康成人男女を対象として，ジゴキシン（P-gp の基質），アデホビル（OAT1 の基質）及びフロセミド（OAT1/OAT3 の基質）の PK に及ぼす MT-6548 の影響を評価するために実施された 3 アーム，非盲検，上乗せ試験である．

アーム 1 では，ジゴキシン 0.5 mg を単回投与したときの PK に及ぼす MT-6548 600 mg QD

反復経口投与の影響を評価した．計 20 名の被験者に対して，Day 1 にジゴキシン 0.5 mg を単回単独経口投与し，12 日間の Wash-out 期間を経て，Day 13 から Day 19 に MT-6548 600 mg QD を 7 日間反復経口投与した．Day 16 に MT-6548 600 mg と共にジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与した．ジゴキシンは 10 時間以上の絶食後に投与され，ジゴキシン投与後も引き続き 4 時間絶食した．ジゴキシン単独投与時（Day 1）及びジゴキシンと MT-6548 との併用投与時（Day 16）に，ジゴキシンの PK を評価した．

アーム 2 は，アデホビル 10 mg を単回投与したときの PK に及ぼす MT-6548 600 mg QD 反復経口投与の影響を評価した．計 16 名の被験者に対して，Day 1 にアデホビル 10 mg を単回単独経口投与し，3 日間の Wash-out 期間を経て，Day 4 から Day 8 に MT-6548 600 mg QD を 5 日間反復経口投与した．Day 7 に MT-6548 600 mg と共にアデホビル 10 mg を単回経口投与した．アデホビルは 10 時間以上絶食後に投与され，アデホビル投与後も引き続き 4 時間絶食した．アデホビル単独投与時（Day 1）及びアデホビルと MT-6548 との併用投与時（Day 7）に，アデホビルの PK を評価した．

アーム 3 は，フロセミド 40 mg を単回投与したときの PK に及ぼす MT-6548 600 mg QD 反復経口投与の影響を評価した．計 26 名の被験者に対して，Day 1 にフロセミド 40 mg を単回単独経口投与し，2 日間の Wash-out 期間を経て，Day 3 から Day 6 に MT-6548 600 mg QD を 4 日間反復経口投与した．Day 6 に MT-6548 600 mg と共にフロセミド 40 mg を単回経口投与した．フロセミドは 10 時間以上絶食後に投与され，フロセミド投与後も引き続き 4 時間絶食した．フロセミド単独投与時（Day 1）及びフロセミドと MT-6548 との併用投与時（Day 6）に，フロセミドの PK を評価した．

(1) パート 1（MT-6548 がジゴキシン PK に与える影響）の結果

ジゴキシン 0.5 mg を単独投与又は MT-6548（600 mg QD）と併用投与したときのジゴキシンの C_{max} 及び AUC の統計解析結果を表 2.7.2.2－44 に示した．ジゴキシンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 66.92%（60.52%, 74.00%），91.49%（85.41%，98.01%），及び 91.37%（85.20%，97.99%）であった．ジゴキシンの曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）は，ジゴキシンを MT-6548 と併用投与した場合でも，ジゴキシンを単独投与したときと同程度であることが示された．ジゴキシンの C_{max} は，ジゴキシンを MT-6548 と併用投与したとき，ジゴキシンを単独投与した場合と比較して約 33%低下した．

表 2.7.2.2－44　ジゴキシン単独投与又はMT-6548と併用投与したときのジゴキシンの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment D+V	Treatment D	(D+V)/D[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (ng/mL)	1.64	2.46	66.92	60.52	74.00
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	31.69	34.63	91.49	85.41	98.01
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	33.19	36.32	91.37	85.20	97.99

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE) * 100
Treatment D：Digoxin Alone；Treatment D+V：Digoxin+MT-6548
5.3.3.4—7 Table 11-7 より引用（一部改変）

(2) パート 2（MT-6548 がアデホビルの PK に与える影響）の結果

アデホビル 10 mg を単独投与又は MT-6548（600 mg QD）と併用投与したときのアデホビルの C_{max} 及び AUC の統計解析結果を表 2.7.2.2－45 に示した．アデホビルの C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$, 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比（90%CI）は, それぞれ 95.15%（86.27%, 104.95%）, 114.74%（108.83%，120.97%），及び 114.70%（108.82%，120.90%）であった．MT-6548 と併用投与したときのアデホビルの C_{max} 及び曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）は，アデホビルを単独投与したときと同程度であり，MT-6548 とアデホビルに相互作用はないと考えられた．

表 2.7.2.2－45　アデホビル単独投与又はMT-6548と併用投与したときのアデホビルの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment A+V	Treatment A	(A+V)/A[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (ng/mL)	17.07	17.94	95.15	86.27	104.95
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	226.75	197.62	114.74	108.83	120.97
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	230.17	200.66	114.70	108.82	120.90

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE) * 100
Treatment A：Adefovir Alone；Treatment A+V：Adefovir+MT-6548
5.3.3.4—7 Table 11-8 より引用（一部改変）

(3) パート 3（MT-6548 がフロセミドの PK に与える影響）の結果

フロセミド 40 mg を単独投与又は MT-6548（600 mg QD）と併用投与したときのフロセミドの C_{max} 及び AUC の統計解析結果を表 2.7.2.2－46 に示した．フロセミドの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 171.25%（136.63%, 214.66%），216.57%（192.03%，244.23%），及び 209.21%（187.07%，233.97%）であり，MT-6548 と併用投与したときのフロセミドの曝露量（C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）は，フロセミドを単独投与したときと比較して，約 2 倍増加した．

表 2.7.2.2－46　フロセミド単独投与又は MT-6548 と併用投与したときのフロセミドの薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment F+V	Treatment F	(F+V)/F[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (ng/mL)	1464.90	855.40	171.25	136.63	214.66
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	5386.54	2487.26	216.57	192.03	244.23
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	5442.49	2601.48	209.21	187.07	233.97

LSM：least square mean
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100
[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE) * 100
Treatment F：Furosemide Alone；Treatment F+V：Furosemide+MT-6548
5.3.3.4—7 Table 11-9 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.4.7　プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）との薬物相互作用試験

添付資料：5.3.3.4—8（試験番号：CI-0033）　参考資料

ラベプラゾールとの薬物相互作用試験（CI-0033 試験）は，健康成人男女 20 名を対象とし，ラベプラゾールが MT-6548 の PK に及ぼす影響を評価するために実施された，非盲検，上乗せ試験である．Day 1 に MT-6548 300 mg を単回投与し，2 日間の Wash-out 期間を経て，Day 2 から Day 5 にラベプラゾール 20 mg Q12h を 4 日間反復投与し，Day 6 にラベプラゾール 20 mg 及び MT-6548 300 mg を単回経口投与（ラベプラゾールは MT-6548 投与の 2 時間前に投与）した．MT-6548 単独投与時（Day 1）及び MT-6548 とラベプラゾールの併用投与時（Day 6）の MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の PK を評価した．

MT-6548 300 mg を単独投与又は MT-6548 300 mg とラベプラゾール 20 mg を併用投与したときの MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の統計解析結果をそれぞれ表 2.7.2.2－47 及び表 2.7.2.2－48 に示した．MT-6548 の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 102.66%（98.77%，106.71%），103.78%（100.09%，

107.61%）及び 103.61%（99.95%，107.40%）であった．O-グルクロン酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値の比（90%CI）はそれぞれ 108.36%（102.97%，114.04%），106.18%（101.94%, 110.58%）及び 106.39%（102.17%, 110.78%）であった．これらの結果から，MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の曝露量は，ラベプラゾールと併用した場合でも，MT-6548 を単独投与した場合と比較して，変化しないことが示された．

表 2.7.2.2－47　MT-6548 単独投与又はラベプラゾールと併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment V+R	Treatment V	(V+R)/V[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (μg/mL)	45.84	47.06	102.66	98.77	106.71
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	243.17	252.36	103.78	100.09	107.61
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	244.76	253.58	103.61	99.95	107.40

LSM：least square mean

[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100

[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE)* 100

Treatment V：MT-6548 Alone；Treatment V+R：MT-6548+Rabeprazole.

5.3.3.4—8 Table11-5 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－48　MT-6548 単独投与又はラベプラゾールと併用投与したときの O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの統計解析結果

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio	90% Geometric CI[2]	
	Treatment V+R	Treatment V	(V+R)/V[1] (%)	Lower (%)	Upper (%)
C_{max} (μg/mL)	4.32	4.68	108.36	102.97	114.04
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	32.04	34.01	106.18	101.94	110.58
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	32.96	35.06	106.39	102.17	110.78

LSM：least square mean

[1] Calculated using least-squares means according to the formula: exp (DIFFERENCE) * 100

[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: exp (DIFFERENCE ± t(dfResidual)* SEDIFFERENCE) *100

Treatment V：MT-6548 Alone；Treatment V+R：MT-6548+Rabeprazole.

5.3.3.4—8 Table11-5 より引用（一部改変）

2.7.2.2.2.5　特別な母集団における試験

2.7.2.2.2.5.1　肝機能障害者における薬物動態

添付資料：5.3.3.3—2（試験番号：CI-0024）　参考資料

肝機能障害を有する被験者に，MT-6548 450 mg を単回投与したときの PK に及ぼす肝機能の影響を，肝機能が正常な被験者を対照として評価した非盲検，並行群間試験である．対照群である正常肝機能群の被験者背景は，人種，年齢，体重，ボディマス指数（以下，BMI）及び性別について中等度肝機能障害群と対応させた．本治験では中等度肝機能障害群及び正常肝機能群の安全性及び PK を評価し，必要に応じて軽度肝機能障害を有する被験者を評価する計画であったが，軽度肝機能障害群の評価は実施しなかった．各群の概要は以下のとおりである．

- 中等度肝機能障害群：Child-Pugh Class 分類 B の 8 名
- 軽度肝機能障害群：Child-Pugh Class 分類 A の 8 名
- 正常肝機能群：被験者背景を中等度肝機能障害群に対応させた 8 名

各群の被験者は投与の 10 時間以上前から絶食し，MT-6548 450 mg を単回投与後 4 時間まで絶食とした．血漿中 MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体濃度測定のため投与後 72 時間まで採血した．また，投与 3 時間後，24 時間後及び 72 時間後に血漿中非結合型 MT-6548 濃度を測定するため採血した．MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中濃度測定のため，投与前，投与 72 時間後までの尿検体を採取した．

MT-6548 の血漿中 PK パラメータの統計解析結果を表 2.7.2.2－49 及び表 2.7.2.2－50 に示した．正常肝機能群に対する中等度肝機能障害群の MT-6458 の $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比は，それぞれ約 105%，106%及び 102%であった．

表 2.7.2.2－49　MT-6548 の血漿中薬物動態パラメータの統計解析

Parameter	Geometric LSM			
	Hepatic impairment		**Ratio (Moderate/Normal) (%)**	**90%CI**
	Moderate	**Normal**		
C_{max} (μg/mL)	51.6	50.3	102.46	(79.28, 132.43)
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	410	389	105.46	(82.22, 135.27)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	414	391	105.89	(82.47, 135.95)

5.3.3.3—2 Table11-8 より引用（一部改変）

表 2.7.2.2－50　非結合型 MT-6548 の血漿中薬物動態パラメータの統計解析

Parameter	Geometric LSM			
	Hepatic impairment		Ratio (Moderate/Normal) (%)	90%CI
	Moderate	Normal		
C_{max} (μg/mL)	0.433	0.360	120.24	(89.95, 160.74)
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	3.44	2.78	123.76	(89.12, 171.86)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	3.47	2.79	124.27	(89.36, 172.81)

5.3.3.3—2 Table11-9 より引用（一部改変）

MT-6548 の尿中 PK パラメータを表 2.7.2.2－51 に示した．MT-6548 450 mg を単回投与したとき，中等度肝機能障害群及び正常肝機能群の投与後 72 時間までの尿中排泄率（以下，$Ae\%_{0\text{-}72}$）はそれぞれ 0.545%及び 0.614%であり，MT-6548 の尿中排泄率はいずれの群においても投与量の 1%未満であった．投与された MT-6548 の大部分は O-グルクロン酸抱合体として尿中に排泄され，中等度肝機能障害群及び正常肝機能群の $Ae\%_{0\text{-}72}$ はそれぞれ 82.8%及び 66.9%であり，O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄率は中等度肝機能障害群の方がやや高かった．MT-6548 の腎クリアランス（以下，CL_R）は，中等度肝機能障害群で 6.30 mL/h，正常肝機能群で 7.31 mL/h であった．

表 2.7.2.2－51　MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中薬物動態パラメータ

Parameter (Unit)	Moderate Group (N = 8)				Normal Group (N = 8)			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
Vadadustat								
$Ae_{0\text{-}72}$ (mg)	7	2.45	1.611	65.6	8	2.76	1.214	43.9
$Fe\%_{0\text{-}72}$ (%)	7	0.545	0.3580	65.6	8	0.614	0.2698	43.9
CL_r (mL/h)	7	6.30	4.370	69.4	8	7.31	3.564	48.8
Vadadustat-*O*-Glucuronide								
$Ae_{0\text{-}72}$ (mg)	7	585	125.1	21.4	8	473	83.76	17.7
$Fe\%_{0\text{-}72}$ (%)	7	82.8	17.69	21.4	8	66.9	11.84	17.7

N：number of subjects included in the PK analysis population for each group；n： number of subjects in the specific category; PK: pharmacokinetics
Moderate Group：Subjects with moderate hepatic impairment；Normal Group：Subjects with normal hepatic function
Vadadustat：MT-6548；CL_r：CL_R；Fe%：Ae%
5.3.3.3—2 Table11-7 より引用

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　健康成人における単回及び反復投与時の薬物動態

MT-6548 の健康成人における単回投与及び反復投与時の PK は以下の各治験で検討された. 各治験における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を表 2.7.2.3－1 に示した.

表 2.7.2.3－1　MT-6548 を健康成人に単回又は反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$

Study	Dose (n)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	Formulation/Food
Single Dose				
CI-0001	80 (6)	9.098	60.702	Capsule/Fasted
CI-0020 (Japanese)	150 (6)	17.9	113 [a]	Tablet/Fasted
CI-0020 (Caucasian)	150 (6)	17.0	94.8 [a]	Tablet/Fasted
CI-0001	160 (6)	15.494	110.329	Capsule/Fasted
CI-0001	300 (6)	27.923	189.968	Capsule/Fasted
CI-0020 (Japanese)	300 (6)	39.6	241 [a]	Tablet/Fasted
CI-0020 (Caucasian)	300 (6)	35.1	199 [a]	Tablet/Fasted
CI-0002	500 (8)	47.218	366.113	Capsule/Fasted
CI-0001	600 (6)	65.317	561.274	Capsule/Fasted
CI-0020 (Japanese)	600 (6)	69.0	513 [a]	Tablet/Fasted
CI-0020 (Caucasian)	600 (6)	83.1	526 [a]	Tablet/Fasted
CI-0010	600 (49)	53.7	395	Tablet/Fasted
CI-0002	700 (8)	69.079	483.233	Capsule/Fasted
CI-0001	900 (6)	85.620	746.932	Capsule/Fasted
CI-0002	900 (8)	59.581	556.412	Capsule/Fasted
CI-0001	1200 (6)	114.222	1062.597	Capsule/Fasted
CI-0010	1200 (49)	89.3	849	Tablet/Fasted
Multiple Dose				
CI-0020 (Japanese)	150 (6)	24.2	123 [a]	Tablet/Fasted
CI-0020 (Caucasian)	150 (6)	18.0	102 [a]	Tablet/Fasted
CI-0020 (Japanese)	300 (6)	44.3	289 [a]	Tablet/Fasted
CI-0020 (Caucasian)	300 (6)	40.4	226 [a]	Tablet/Fasted
CI-0002	500 (8)	52.765	359.361	Capsule/Fasted
CI-0020 (Japanese)	600 (6)	84.8	624 [a]	Tablet/Fasted
CI-0020 (Caucasian)	600 (6)	79.0	556 [a]	Tablet/Fasted
CI-0002	700 (8)	72.779	497.666	Capsule/Fasted
CI-0002	900 (7)	84.091	676.506	Capsule/Fasted

平均値

a) $AUC_{0-\tau}$

5.3.3.1—1 Table 6；5.3.3.1—2 Table 6 及び Table 7；5.3.3.3—1 Table 11-3 及び Table 11-4；5.3.4.1—1 Table 11-4 より引用（一部改変）

2.7.2.3.1.2　CKD 患者における単回投与時の薬物動態

MT-6548 の CKD 患者における単回投与時の PK は以下の各治験で検討された. 各治験における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$を表 2.7.2.3－2 に示した.

表 2.7.2.3－2　MT-6548 を慢性腎臓病患者に単回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$

Study	Dose (n)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	Formulation/Food
Single Dose				
CI-0009 (HD-Predialysis)	450 (12)	37.2	446	Tablet/-
CI-0009 (HD-Postdialysis)	450 (12)	38.6	395	Tablet/-
CI-0003 (NDD-Stage 3)	500 (10)	44.744	540.272	Capsule/Fasted
CI-0003 (NDD-Stage 4)	500 (12)	43.198	577.469	Capsule/Fasted

平均値
5.3.3.4—2 Table 11-2；5.3.3.2—1 Table 7 より引用（一部改変）

2.7.2.3.1.3　吸収及び食事の影響

MT-6548 の吸収に及ぼす食事の影響を最終製剤の 450 mg 錠を用いて評価した（2.7.1.2.2.4）. MT-6548 を空腹時投与したときに対する食後投与したときの C_{max}，AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（及びその 90%CI）は 73.07%（67.92%，78.61%），94.31%（90.29%，98.50%）及び 94.30%（90.30%，98.49%）であった.

2.7.2.3.1.4　用量比例性

日本人及び白人の健康成人に MT-6548 150 mg，300 mg 及び 600 mg を単回又は反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$（τ=24 時間）は，用量に比例して増加した（2.7.2.2.2.1.1）．また，白人健康成人に MT6548 を 80~1200 mg の用量で投与したとき，用量に対する C_{max}，AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$の傾き（及びその 95%CI）は，それぞれ 0.963（0.856～1.070），1.057（0.967～1.146）及び 1.073（0.979～1.167）であった．以上のことから，MT-6548 は 80 mg～1200 mg の範囲における用量比例性を持つことが確認された．NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，MT-6548 を 150 mg，300 mg 又は 600 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したとき，4 週時点の投与前の血漿中 MT-6548 濃度は投与量の増加に伴い上昇した．また，投与量で標準化したときの各投与群の血漿中濃度の分布はおおむね重なったことから，CKD 患者においても用量比例性を示すことが示唆された（2.7.2.2.2.2.3 及び 2.7.2.2.2.2.4）.

2.7.2.3.1.5　定常状態

日本人及び白人の健康成人に MT-6548 150 mg，300 mg 及び 600 mg を反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$（τ=24 時間）は，単回投与時と比較し，ほぼ同程度であり血漿中 MT-6548

濃度は反復投与によりほとんど蓄積しなかった（2.7.2.2.2.1.1）．母集団薬物動態解析の結果，腎機能障害者において，MT-6548 は，反復投与後 3 日までに定常状態に達すると考えられた（2.7.2.3.1.9）．

2.7.2.3.1.6　分布

MT-6548 のヒト血漿たん白結合率は 99%を上回り，100 μg/mL までの臨床的に重要な濃度における濃度依存性は認められなかった．また，血漿たん白結合率は CKD の状態によらず高く（>99%），健康被験者と CKD 患者では同程度であった（2.7.2.2.1.2）．[^{14}C]標識 MT-6548 投与後の放射能の平均血液/血漿中濃度比は 1 未満（0.50～0.55）であることから，血球へはほとんど移行しないことがが示唆された（2.7.2.2.2.1.4）．

2.7.2.3.1.7　代謝

MT-6548 の代謝を[^{14}C]標識 MT-6548 を用いたマスバランス試験（2.7.2.2.2.1.4）で評価した．MT-6548 を経口投与したときの血漿中には，MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体として存在し，それぞれ血漿中の総放射能の 75.0%，14.9%及び 0.047%を占めた．したがって，ヒト血漿中における主要代謝物は O-グルクロン酸抱合体であると考えられた．一方，糞中に排泄された放射能の約 65%は脱グリシン体である B504 であった．

グルクロン酸抱合は MT-6548 の主要代謝経路であるため，各種 UGT 分子種の発現系ミクロソームを用いて，MT-6548 の代謝に関与する UGT 分子種を検討した（2.7.2.2.1.4）．O-グルクロン酸抱合体は，UGT1A1，UGT1A7，UGT1A8 及び UGT1A9 で生成することが確認され，その生成速度はそれぞれ 3.6，25，6.6 及び 78 pmol/mg/min であった．

2.7.2.3.1.8　排泄

[^{14}C]標識 MT-6548 を経口投与した後，MT-6548 及び代謝物は尿及び糞中に，それぞれ 58.9%及び 26.9%排泄され，総排泄率は 85.9%であった（2.7.2.2.2.1.4）．糞中に排泄された放射能のうち MT-6548 が 35%を占め，投与量の約 10%に相当し，吸収されなかった MT-6548 が糞中排泄されたものと考えられた．尿中では，ほとんどの放射能が O-グルクロン酸抱合体由来であったことから，グルクロン酸抱合が MT-6548 の主代謝経路と考えられた．MT-6548 のヒト尿中排泄率は 1%未満であった（2.7.2.2.2.1.4）．

2.7.2.3.1.9　母集団薬物動態解析

添付資料：5.3.3.5―1（試験番号：AKE-PKPD-VADADUSTAT-719-PPK）　評価資料

MT-6548 の PK の特徴を理解し，更に PK に影響する共変量を評価するために母集団薬物

動態モデルを構築した．本母集団薬物動態解析には，MT-6548 の血漿中濃度を，密に評価している 4 つの臨床試験（第 I 及び II 相試験）と疎に評価している 6 つの臨床試験（第 II 及び III 相試験）を統合し，678 名（健康成人：60 名，NDD-CKD 患者：327 名，HD-CKD 患者：291 名）から得られた 3098 ポイントのデータを解析に用いた．モデルの構築は 2 段階で行った．最初に，密に血漿中濃度評価を行った健康成人を対象とした臨床試験（CI-0002 試験及び CI-0020 試験），NDD-CKD 患者を対象とした CI-0003 試験及び HD-CKD 患者を対象とした CI-0009 試験を用いて，構造モデルを検討した．続いて，第 2 段階では疎に血漿中濃度を評価した，NDD-CKD 患者（CI-0007 試験，CI-0021 試験及び MT-6548-J01 試験）及び HD-CKD 患者（CI-0011 試験，CI-0022 試験及び MT-6548-J03 試験）を対象とした臨床試験データを追加して個体間変動及び個体内変動を検討し，基本モデル作成後に共変量探索を行った．これまでの臨床試験の結果から MT-6548 の PK に体重，腎機能（eGFR として評価）及び食事が影響することが既知であったことから，これらの共変量は基本モデルに組み込んだ．

構築した基本モデルは，一次吸収過程を有する，吸収ラグタイムを考慮した線形 2-コンパートメントモデルで記述できた．また，既知の共変量として食事の影響はラグタイム，一次吸収速度定数及び BA に，体重はクリアランス（CL/F 及び Q/F）及び分布容積（V2/F 及び V3/F）に対してアロメトリー関数で，eGFR は CL/F に対して線形の関係で組み込まれた．

基本モデルを用いて，下記に示す共変量による影響の有無を変数増加法，変数減少法により検討した．

- 被験者背景（性別，年齢，BMI，人種，民族，日本人の有無）
- 臨床検査値（ALT，AST，総ビリルビン）
- 併用薬（鉄を含まないリン酸吸着剤，鉄を含むリン酸吸着剤，鉄剤及び鉄を含むリン酸吸着剤，OAT1/3 阻害剤）

その結果，図 2.7.2.3－1 に示す最終モデルが構築でき，各パラメータ推定値を表 2.7.2.3－3 に示した．なお，食事の BA に対する影響は共変量探索の変数減少法において除外された．最終モデルは Visual Predictive Check（健康成人，NDD-CKD 及び HD-CKD 別）によりモデル予測値が実測値を適切に捉えられたことから，モデルの予測性が確認できた．また，Bootstrap による推定値は固定効果及び変量効果ともに最終モデルとほぼ等しく，モデルの頑健性が確認できた．

CKD: $CL/F = (1.11 \cdot \left(\frac{WT}{75}\right)^{0.936} \cdot (1 + (eGFR - 60) \cdot 0.00924) \cdot \left(\frac{Bili}{0.4}\right)^{-0.229} \cdot \exp(\eta_{CL/F})$

HV: $CL/F = (1.11 \cdot \left(\frac{WT}{75}\right)^{0.936} \cdot (1 + (eGFR - 60) \cdot 0.00924) \cdot \exp(\eta_{CL/F})$

$V2/F = 7.88 \cdot \left(\frac{WT}{75}\right)^{0.769}$

$Q/F = 0.204 \cdot \left(\frac{WT}{75}\right)^{0.936}$

$V3/F = 3.71 \cdot \left(\frac{WT}{75}\right)^{0.769}$

$KA_{fasted} = 1.28 \cdot \exp(\eta_{KA})$;　$KA_{fed} = 0.316 \cdot \exp(\eta_{KA})$;　$KA_{not\ controlled} = 0.505 \cdot \exp(\eta_{KA})$

$LAGT = 0.346$;　$LAGT_{fed} = 0.456$

$F = 1 \cdot (1 - 0.315)\{nicp\} \cdot (1 - 0.266)\{ironor\}$

In which HV is healthy volunteer; CL/F is the apparent clearance; V2/F is the apparent central volume of distribution; Q/F is the apparent intercompartmental clearance; V3/F is the apparent peripheral volume of distribution; KA is the absorption rate; LAGT is the lag-time; F is the bioavailability; WT is bodyweight; eGFR is estimated glomerular filtration rate; Bili is bilirubin; nicp is non-iron containing phosphate binder; ironor is oral iron or iron containing phosphate binder and ηCL/F and ηKA are inter-individual variability terms associated with CL/F and KA
LAGT: Tlag

図 2.7.2.3－1　MT-6548 の最終母集団薬物動態モデル

5.3.3.5―1 6.2.4 Final Model より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－3　MT-6548 の最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

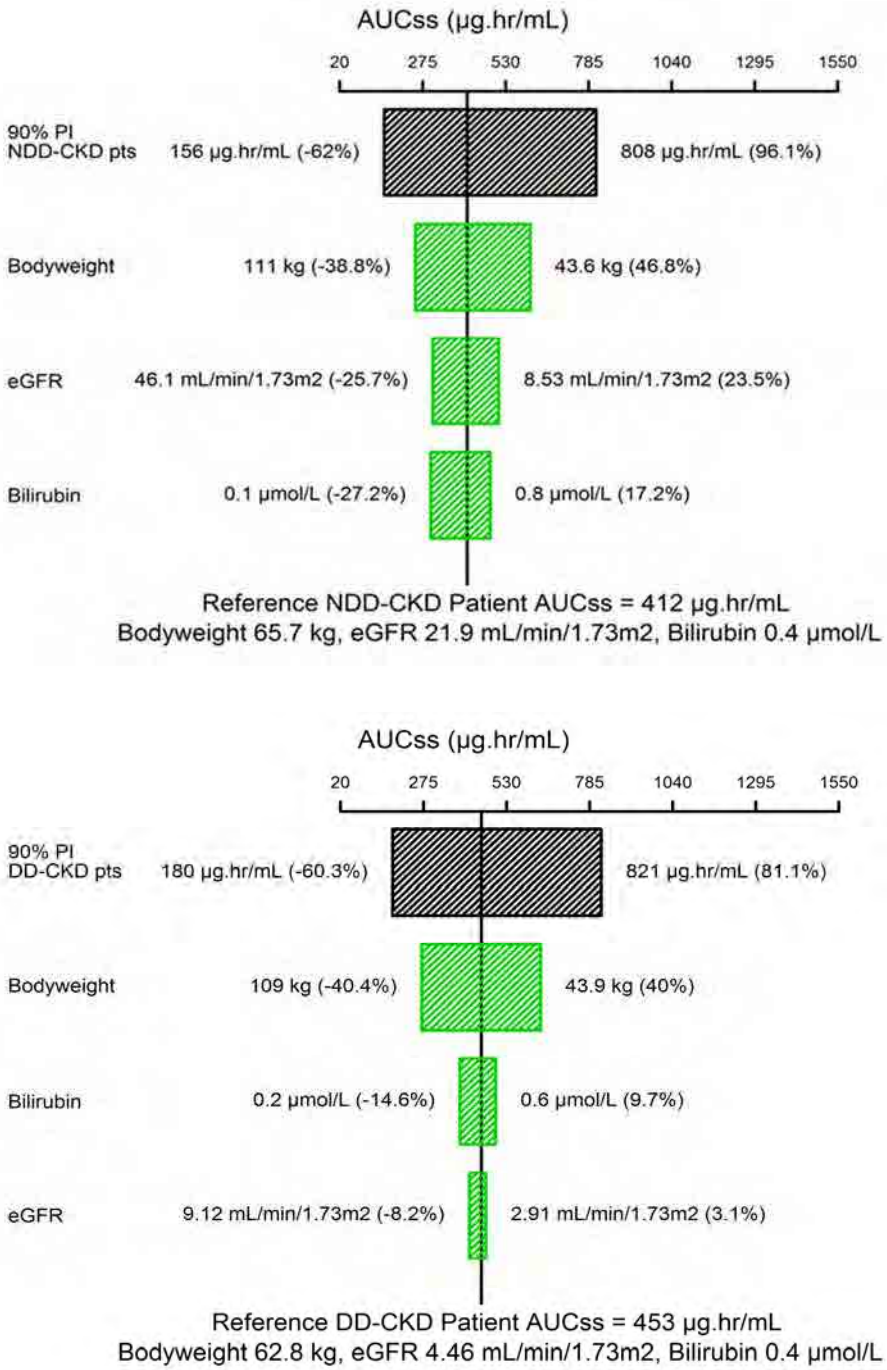
Parameter	Fixed Effect		IIV		Shrinkage
	Estimate	RSE	CV	RSE	
CL/F (L/hr)	1.11	3.1%	32.9%	5.1%	27.7%
V2/F (L)	7.88	3.5%	-	-	-
Q/F (L/hr)	0.204	10.2%	-	-	-
V3/F (L)	3.71	13.4%	-	-	-
KA fasted (1/hr)	1.28	13.3%	87.5% [1]	8.5% [1]	44.3% [1]
KA fed (1/hr)	0.316	20.0%	87.5% [1]	8.5% [1]	44.3% [1]
KA food not controlled (1/hr)	0.505	11.7%	87.5% [1]	8.5% [1]	44.3% [1]
Tlag (hr)	0.346	4.1%	-	-	-
Tlag fed (hr)	0.456	1.0%	-	-	-
Bodyweight effect on CL/F and Q/F	0.936	7.6%	-	-	-
Bodyweight effect on V2/F and V3/F	0.769	11.6%	-	-	-
CL/F-eGFR slope {L/h/(mL/min/1.73m^2)}	0.00924	4.3%	-	-	-
CL/F – bilirubin {L/h/(μmol/dL)}	-0.229	18.0%	-	-	-
F – non-iron containing phosphate binders	-0.315	7.6%	-	-	-
F – Oral iron and iron containing phosphate binders	-0.266	11.5%	-	-	-
Log-additive CV% rich samples	40.7	2.0%	-	-	-
Log-additive CV% sparse samples	62.6	2.3%	-	-	-

[1] IIV for KA estimated only on richly sampled subjects and subjects from studies J01 and J03; IIV: inter-individual variability; KA: first-order absorption rate constant; Q/F: apparent distribution clearance; RSE: relative standard error based on bootstrap (standard error/mean estimate × 100%) Tlag: lag-time; V2/F: apparent central volume of distribution; V3/F: apparent peripheral volume of distribution.
5.3.3.5―1 Table 6-14 より引用（一部改変）

カテゴリ変数である，鉄剤及び鉄を含むリン酸吸着剤は MT-6548 の吸収を 26.6%減少させ，鉄を含まないリン酸吸着剤は MT-6548 の吸収を 31.5%減少させた．なお，食事は 1 次吸収速度定数を減少させ，t_{lag} を延長することから，t_{max} を遅らせるものの，MT-6548 の定常状態時の AUC に影響は与えなかった．

一方，連続変数である体重，eGFR 及び総ビリルビンによる影響は MT-6548 を 1 日 300 mg 投与した際の定常状態時の AUC をシミュレーションすることで評価した．

NDD-CKD 及び HD-CKD 患者のそれぞれの患者集団で，探索された各共変量が中央値であるときの定常状態時の AUC に対して，それぞれの患者集団の定常状態時の AUC は -62%～96%（5～95 パーセンタイル）の範囲で変動した（図 2.7.2.3－2）．定常状態時の AUC に与える単一の共変量の影響は，他の共変量を各患者集団の中央値に固定し，影響を評価したい共変量のみを各患者集団の共変量の 5～95 パーセンタイルの値にすることでその変動を評価した．その結果，体重による影響は（約 -40%～47%），eGFR（約 -26%～24%）や総ビリルビン（約 -27%～17%）に比べて大きかった．したがって，MT-6548 の AUC のばらつきは主に体重により説明され，eGFR や総ビリルビンによる影響は体重よりも小さかった．



Black bars represent the 5th and 95th percentiles of individual exposure post hoc estimates for the patient population of interest. Green bars represent the exposure at 5th and 95th of covariate when another covariate fixed to the typical values (as estimated for the reference patient)
DD-CKD:HD-CKD

図 2.7.2.3－2　NDD-CKD（上図）及び HD-CKD（下図）患者に MT-6548 を 1 日 300 mg 投与した際の定常状態時の AUC に単一の共変量が与える影響

5.3.3.5—1 Figure 7-4 より引用

なお，体重による影響は更に母集団薬物動態解析に用いた個体ごとに MT-6548 を 1 日 300 mg 投与したときの定常状態時の推定 AUC を用いて評価した．NDD-CKD 及び HD-CKD 患者の AUC を体重 60 kg をカットオフ値として層別解析した．その結果，体重 60 kg 以上の NDD-CKD 及び HD-CKD 患者はの定常状態時の AUC は，60 kg 未満の患者に比べてそれぞれ 0.54 及び 0.64 倍であった．

定常状態時の血漿中 MT-6548 推移をシミュレーションした結果，健康成人では血漿中 MT-6548 濃度はほとんど蓄積せず，腎機能障害者（eGFR：15 mL/min/1.73m^2）においても反復投与後 3 日までに定常状態に達することが示された．

2.7.2.3.1.10　内因性要因の影響

2.7.2.3.1.10.1　腎機能障害

(1)　MT-6548 の曝露量

白人の健康成人に MT-6548 を単回投与したときの MT-6548 の PK パラメータ（投与量を 600 mg に換算）を表 2.7.2.3－4 示した．また，NDD-CKD 及び HD-CKD 患者に MT-6548 を単回投与したときの MT-6548 の PK パラメータ（投与量を 600 mg に換算）を表 2.7.2.3－5 に示した．

白人の健康成人に MT-6548 を投与したときの C_{max} は，39.7～83.1 μg/mL であったのに対し，ステージ 3 及びステージ 4 の NDD-CKD 患者の C_{max} は，53.7 μg/mL 及び 51.8 μg/mL であり，HD-CKD 患者の C_{max} は血液透析前及び血液透析後投与で，それぞれ 49.6 μg/mL 及び 51.5 μg/mL であった．また，白人の健康成人に MT-6548 を投与したときの $AUC_{0-\infty}$ は，371～561 μg·h/mL であったのに対し，ステージ 3 及びステージ 4 の NDD-CKD 患者の $AUC_{0-\infty}$は，648 μg·h/mL 及び 693 μg·h/mL であり，HD-CKD 患者の $AUC_{0-\infty}$は血液透析前及び血液透析後投与で，それぞれ 595 μg·h/mL 及び 527 μg·h/mL であった．これらの結果から，健康成人と CKD 患者の間に MT-6548 の曝露量の大きな違いはないと考えられた．

母集団薬物動態解析の結果，eGFR の増加に伴い MT-6548 の CL/F は増加することが見いだされ，eGFR と AUC は逆相関することが示された．しかし，eGFR の影響は，NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者における eGFR の分布幅（5～95 パーセンタイル）において定常状態の AUC に与える影響は eGFR が中央値の場合と比較して約 -26%～24% の範囲であり，限定的であった（2.7.2.3.1.9）．

(2)　O-グルクロン酸抱合体の曝露量

白人の健康成人に MT-6548 を単回投与したときの O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ（投与量を 600 mg に換算）を表 2.7.2.3－4 に示した．また，NDD-CKD 及び HD-CKD 患者に MT-6548 を単回投与したときの O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ（投与量を 600 mg に換算）を表 2.7.2.3－5 に示した．

白人の健康成人に MT-6548 を投与したときの O-グルクロン酸抱合体の C_{max} は，7.87 μg/mL（投与量を 600 mg に換算，以下同様）であったのに対し，HD-CKD 患者の O-グルクロン酸抱合体の C_{max} は, 血液透析前及び血液透析後投与で, それぞれ 14.9 μg/mL 及び 17.3 μg/mL であった．また，健康成人に MT-6548 を投与したときの O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$は，70.0 μg·h/mL であったのに対し，HD-CKD 患者の O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$は，血液透析前及び血液透析後投与で，それぞれ 283 μg·h/mL 及び 617 μg·h/mL であった．これらの結果から，血漿中における主要代謝物である O-グルクロン酸抱合体の曝露量は健康成人と比較して高いと考えられた.

表 2.7.2.3－4　MT-6548 を健康成人に単回投与したときの MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$（投与量を 600 mg に換算）

Study	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
MT-6548 (Dose Normalized to 600 mg)			
CI-0001 (600 mg)	65.3	561	4.9
CI-0002 (500 mg)	56.7	439	4.2
CI-0002 (700 mg)	59.2	414	4.2
CI-0002 (900 mg)	39.7	371	4.6
CI-0020 (600 mg, Caucasian)	83.1	526	Not calculated
O-glucuronide (Dose Normalized to 600 mg)			
CI-0020 (600 mg, Caucasian)	7.87	70.0	Not calculated

平均値

5.3.3.1―1 Table 7, Table 8 及び Table 10；5.3.3.1―2 14.2 Table 4.2a, Table4.3 及び Table 9；5.3.3.3―1 Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.2 より引用（一部改変）

表 2.7.2.3－5　MT-6548 を保存期慢性腎臓病又は血液透析を実施中の慢性腎臓病患者に単回投与したときの MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$（投与量を 600 mg に換算）

Study	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
MT-6548 (Dose Normalized to 600 mg)			
CI-0003 (NDD – Stage 3)	53.7	648	7.1
CI-0003 (NDD – Stage 4)	51.8	693	8.5
CI-0009 (HD-CKD Predialysis)	49.6	595	9.1
CI-0009 (HD-CKD Postdialysis)	51.5	527	9.6
O-glucuronide (Dose Normalized to 600 mg)			
CI-0009 (HD-CKD Predialysis)	14.9	283	11.4
CI-0009 (HD-CKD-Postdialysis)	17.3	617	13.5

平均値

5.3.3.2―1 Table 7；5.3.3.4―2 Table 11-2 及び Table 11-4 より引用（一部改変）

2.7.2.3.1.10.2　人種（日本人及び白人）

定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は，日本人の方が白人よりもわずかに高い傾向があったものの，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ それぞれの 25～75 パーセンタイルは日本人と白人の間で大部分の範囲で重複していた（図 2.7.2.2－5）．また，日本人と白人の PK パラメータを用量で標準化した後の ANCOVA により，幾何最小二乗平均値の比はほぼ 1 であることが示された．したがって，MT-6548 の PK は人種による大きな差はないと考えられた．また，母集団薬物動態解析において，人種は MT-6548 の AUC に影響を及ぼす共変量として見いだされなかった（2.7.2.3.1.9）．

2.7.2.3.1.10.3　肝機能障害

中等度肝機能障害（Child-pugh 分類 B）が MT-6548 の PK に与える影響を検討した結果，健康被験者に対する中等度肝機能障害者における MT-6548 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比は，それぞれ 1.02, 1.05 及び 1.06 であり（2.7.2.2.2.5.1），肝機能障害は MT-6548 の PK にほとんど影響を及ぼさなかった．なお，母集団薬物動態解析の結果，肝機能の指標である総ビリルビンは MT-6548 の AUC に影響を与える共変量として見いだされ，総ビリルビンの増加に伴い MT-6548 の AUC は増加することが示唆された．しかし，総ビリルビンの影響は，NDD-CKD 及び HD-CKD 患者における総ビリルビン分布幅（5～95 パーセンタイル）において，定常状態の AUC に与える影響は総ビリルビンが中央値の場合に対し，-27%~17%と影響は小さかった（2.7.2.3.1.9）．

2.7.2.3.1.10.4　年齢

MT-6548 の PK に対する年齢の影響を検討した治験は実施していないが，年齢が PK に及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した．母集団薬物動態解析の結果，年齢は統計的に有意な共変量として見いだされなかった（2.7.2.3.1.9）．

2.7.2.3.1.10.5　性別

MT-6548 の PK に対する性別の影響を検討した治験は実施していないが，性別が PK に及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した．母集団薬物動態解析の結果，性別は統計的に有意な共変量として見いだされなかった（2.7.2.3.1.9）．

2.7.2.3.1.10.6　体重

体重は，母集団薬物動態解析の結果で統計学的に有意な共変量として見いだされた（2.7.2.3.1.9）．体重と AUC は逆相関することが示された．母集団薬物動態解析の対象とした NDD-CKD 及び HD-CKD 患者の体重の分布幅（5～95 パーセンタイル）において，定常状態

における AUC に与える影響は体重が中央値の場合に対し，それぞれ -38.8%～46.8%及び -40.4%～40.0%であった．

2.7.2.3.1.11 外因性要因の影響

2.7.2.3.1.11.1 薬物相互作用

(1) MT-6548 が併用薬の薬物動態に与える影響

In vitro 試験成績より，MT-6548 は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5 及び UGT1A1 に対して弱い阻害活性を示した．MT-6548 600 mg がそれぞれの典型的基質の PK に与える影響を薬物相互作用ガイドライン「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬生薬審発 0723 第 6 号　平成 30 年 7 月 23 日）」を参考とし静的薬物速度論（MSPK）モデルにより推定したところ，AUC 変動比率はいずれの分子種も 1.25 倍未満であった（表 2.7.2.3－6）．ヒト凍結肝細胞において，MT-6548 による CYP1A2 の mRNA の上昇は認められず，CYP3A4 の mRNA の減少が認められた．CYP2B6 の mRNA の上昇が認められたが，CYP2B6 の酵素活性の上昇は 2 倍程度かつ陽性対照の約 10%以下であり顕著な増加は認められなかった．UGT1A1 の mRNA 発現量は最大濃度の 130 µmol/L で上昇が認められたが，この濃度は薬物相互作用ガイドラインにおける肝臓入り口の血液中での推定非結合型最大阻害薬濃度と比較しはるかに高いため，臨床濃度では影響しないと考えられた．

以上より，MT-6548 が P450 及び UGT の基質薬剤の薬物動態に対し影響を与える可能性は低いと考えられた．

表 2.7.2.3－6　MT-6548 のヒト P450 に対する阻害の IC_{50} 及び K_i 値と静的薬物速度論モデルにより推定した AUC 比

P450	Assay	IC_{50} (µM)	K_i (µM)	AUCR[a] (600 mg)
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylase	344	ND	1.01
CYP2B6	Bupropion hydroxylase	129	110	1.01
CYP2C8	Amodiaquine *N*-deethylase	42.7	25.1	1.17
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylase	119	48.6	1.04[b]
CYP2C19	S-Mephenytoin 4′-hydroxylase	459	ND	1.01
CYP2D6	Bufuralol 1′-hydroxylase	580	ND	1.01
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylase	861	ND	ND
CYP3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylase	764	ND	1.08
UGT1A1	17β-Estradiol 3-glucuronidation	359	ND	1.15

AUCR:　ratio of area under the concentration time curve; ND: not determined as IC_{50} were >200 µM;
[a]AUCR was calculated as the MSPK model described in DDI guideline. The highest reported C_{max} value of 84.8 µg/mL (277 µM), obtained following the dosing of 600 mg QD in CI-0020, was used in the calculation.
[b]Using warfarin as in vivo substrate for the AUCR calculations.

In vitro 試験成績より, MT-6548 は BCRP を阻害し IC_{50} は 10.4 μg/mL であった. MT-6548 600 mg 投与時の消化管管腔内での予測最高濃度（阻害薬の最大投与量/250mL）I_{gut}/IC_{50} は 231 であり薬物相互作用ガイドラインにおける薬物相互作用試験実施の判断基準値 10 を上回った．そのため，BCRP 基質であるスルファサラジンとの薬物相互作用試験（CI-0030 試験）を実施した（図 2.7.2.3－4）．MT-6548 600 mg 併用投与により，スルファサラジンの AUC が約 4.6 倍，C_{max} が約 2.8 倍上昇したことから，MT-6548 は臨床用量で BCRP を阻害することが示唆された．一方，スルファサラジンの活性代謝物に関しては, スルファピリジンの C_{max} が約 15%低下し AUC に影響はなかった. メサラミンの C_{max} 及び AUC の上昇の程度はそれぞれ約 19%及び約 39%であった.

In vitro 試験成績より，MT-6548 は OATP1B1 を阻害し IC_{50} は 4.02 μg/mL であった．MT-6548 600 mg 投与時の 1+肝臓入り口の血液中での推定非結合型最大阻害薬濃度 $(f_{u,b}\times I_{inlet,max})/IC_{50}$ 値が 1.22 と DDI ガイドラインの基準値 1.1 を上回った．そのため，OATP1B1 基質であるプラバスタチンとの薬物相互作用試験（CI-0030 試験）を実施した．MT-6548 600 mg 併用投与により，プラバスタチンの C_{max} は約 17%低下したが AUC に影響はなかったことから，MT-6548 は OATP1B1 の基質薬剤の薬物動態に対して影響を与える可能性は低いと考えられた（図 2.7.2.3－3）.

海外試験（CI-0030 試験）において，MT-6548 600 mg 併用投与により，BCRP 及び OATP1B1 基質であるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2.7 倍，約 2.5 倍上昇した（図 2.7.2.3－3）．プラバスタチンとスルファサラジンの DDI 試験結果を考慮すると, ロスバスタチンの曝露の上昇は主に MT-6548 の BCRP 阻害作用によると考えられた．MT-6548 併用時にロスバスタチンの曝露の上昇が認められたため，更にアトルバスタチンとシンバスタチンとの相互作用試験（CI-0030 試験）を実施した（図 2.7.2.3－3）. MT-6548 600 mg 併用投与により，アトルバスタチンの C_{max} は変化しなかったが AUC は約 42%増加した．活性代謝物 o-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} 及び AUC は変化しなかった. 活性代謝物 p-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2.3 倍，約 1.7 倍上昇した．MT-6548 併用投与により，シンバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.2 倍，約 1.9 倍上昇した．活性代謝物 β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2.9 倍，約 2.5 倍上昇した.

In vitro 試験成績より, MT-6548 は OAT1 及び OAT3 を阻害し IC_{50} はそれぞれ 3.76 μg/mL 及び 0.336 μg/mL であった．MT-6548 600 mg 投与時の MT-6548 非結合体の C_{max}/IC_{50} 値は OAT1 が 0.226，OAT3 が 2.524 であり DDI ガイドラインの基準値 0.1 を上回った．そのため OAT1 及び OAT1/3 基質との薬物相互作用試験（CI-0031 試験）を実施した（図 2.7.2.3－4）. なお, O-グルクロン酸抱合体も OAT1 及び OAT3 を阻害作用を示したが（IC_{50} はそれぞれ 5.93 μg/mL 及び 9.10 μg/mL），CI-0031 試験において MT-6548 と O-グルクロン酸抱合体の両方による影響が評価可能である. MT-6548 600 mg 併用投与により, OAT1 基質であるアデホビルの C_{max} 及び AUC は変化しなかったことから，MT-6548 が OAT1 の基質薬剤の PK に対し影響を与える可能性は低いと考えられた. MT-6548 600 mg 併用

投与により，OAT1 及び OAT3 基質であるフロセミドの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.7 倍及び約 2.1 倍上昇した．MT-6548 は OAT1 基質であるアデホビルの薬物動態には影響しなかったことから，フロセミドの曝露の上昇は MT-6548 の OAT3 阻害作用によると推測された．

In vitro 試験成績より，MT-6548 が弱い P-gp 阻害活性を有する可能性が示唆されたため（IC_{50}>80 μg/mL），P-gp 基質であるジゴキシンとの薬物相互作用試験（CI-0031 試験）を実施した（図 2.7.2.3－4）．MT-6548 600 mg 併用投与により，ジゴキシンの C_{max} は約 33%低下したものの AUC は変化しなかったことから，MT-6548 が P-gp の基質薬剤に対し影響を与える可能性は低いと考えられた．

In vitro 試験成績より，MT-6548 は OATP1B3，MATE1，MATE2-K，OCT2 及び BSEP を，O-グルクロン酸抱合体は P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K を阻害しないことが示された．

以上より，MT-6548 は BCRP 及び OAT3 基質薬剤の PK に影響しうる可能性が示唆された．一方，OATP1B1 基質，OAT1 基質及び P-gp 基質の PK に対し影響を与える可能性は低いと考えられた．

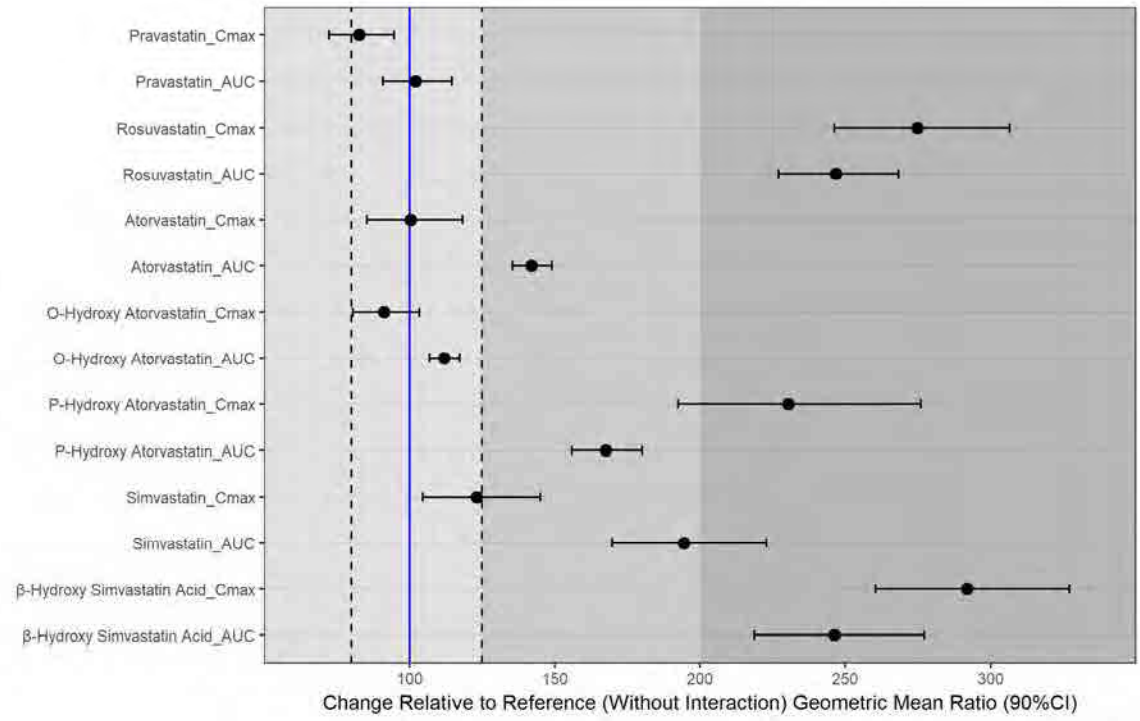


図 2.7.2.3－3　MT-6548（600 mg）がスタチン薬剤の薬物動態に与える影響

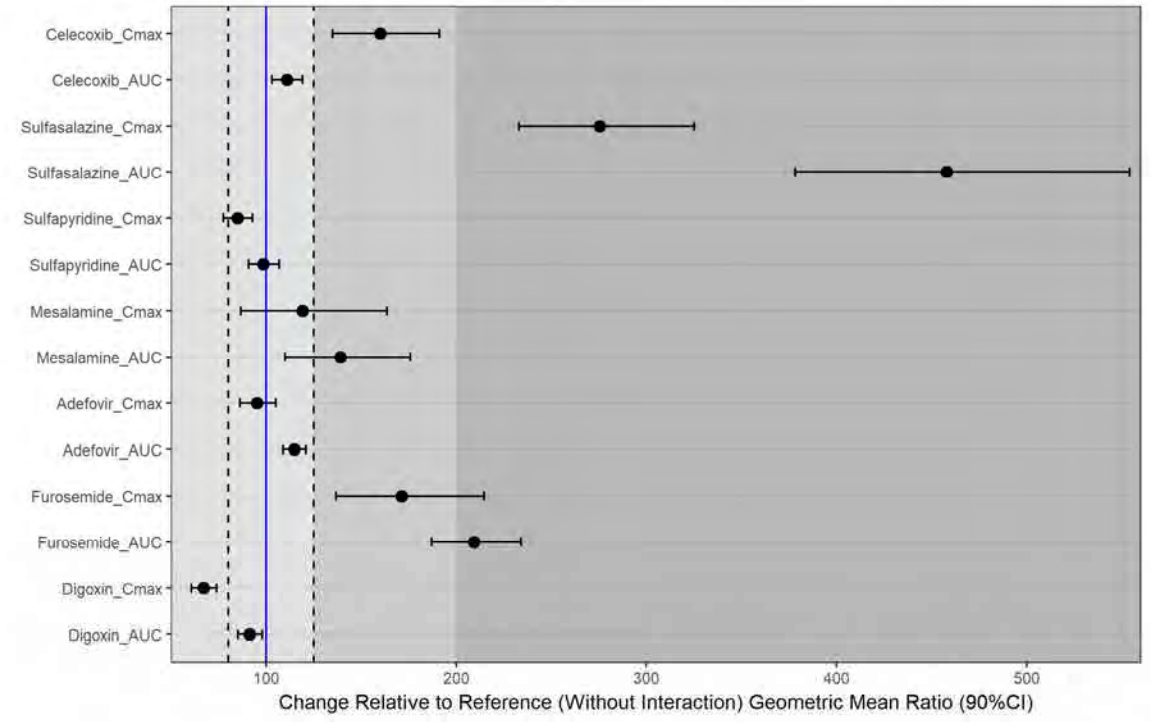


図 2.7.2.3－4　MT-6548（600 mg）がスタチン以外の薬剤の薬物動態に与える影響

(2)　MT-6548 の PK が併用薬から受ける影響

MT-6548 は鉄と相互作用し，キレートを形成する可能性が考えられたため，硫酸第一鉄との薬物相互作用試験（CI-0012 試験）及び国内第 I 相経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との薬物相互作用試験（MT-6548-J05 試験）により検討した（図 2.7.2.3－5）．硫酸第一鉄と併用したときの MT-6548 の AUC 及び C_{max} は約 50%低下した．また，経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤と併用したとき，MT-6548 の AUC 及び C_{max} は約 50～90%低下した．また，母集団薬物動態解析の結果，MT-6548 が NDD-CKD 及び HD-CKD 患者の AUC に影響を及ぼす併用薬として鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用が見いだされ鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を併用した場合，併用しない場合に比べ，AUC が 26.6%低下することが示唆された．（鉄含有薬剤は多くの治験で MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけることとした）．一方，本解析により鉄を含まないリン吸着剤を併用した場合 MT-6548 の AUC は 31.5%低下することが示されたが，鉄を含まないリン吸着剤はいずれの治験でも MT-6548 との投与間隔を制限しなかった．

In vitro 試験成績より，MT-6548 は複数の UGT 酵素により代謝され，OAT1，OAT3，OATP1B1 及び BCRP の基質であることが示唆されている．そこで，MT-6548 の PK に及ぼす影響を検討するため，これら代謝酵素並びにトランスポータにかかわる薬物相互作用試験を実施した（図 2.7.2.3－5）．

プロベネシド，シクロスポリン及びリファンピシンとの薬物相互作用試験（CI-0029 試験）において，BCRP 及び OATP1B3 の阻害剤であるシクロスポリンとの併用により，

MT-6548 の C_{max} は 18%低下したが AUC はほとんど変化しなかった．また，シクロスポリンは O-グルクロン酸抱合体の C_{max} と AUC に影響しなかった．

CI-0029 試験において，UGT，OAT1 及び OAT3 の阻害剤であるプロベネシドとの併用により，MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の AUC はそれぞれ約 1.8 倍及び 2.3 倍上昇したが，C_{max} は変化しなかった．MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄量は共に低下した．MT-6548 と O-グルクロン酸抱合体の AUC の上昇率が同程度であり，未変化体と代謝物の血漿中濃度比及び尿中排泄量の比がプロベネシドの有無で変化していないことから，プロベネシドとの相互作用への UGT 阻害の影響は小さく OAT1/OAT3 の阻害が主に関与していることが示唆された．

MT-6548 の溶解性は pH の上昇に従って上昇したため（3.2.S.1.3），プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールとの薬物相互作用試験（CI-0033 試験）を実施した．ラベプラゾールとの併用により，MT-6548 と O-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC は変化しなかった．

以上より，OAT1/OAT3 の阻害剤との併用時には MT-6548 の血漿中濃度は上昇する可能性が，経口鉄剤，鉄を含むリン吸着剤又は鉄を含まないリン吸着剤との併用時には MT-6548 の血漿中濃度は低下する可能性が示唆された．一方，BCRP/OATP1B1 阻害剤，UGT 阻害剤及びプロトンポンプ阻害剤との併用投与において，MT-6548 の PK は顕著な影響を受けないと考えられた．

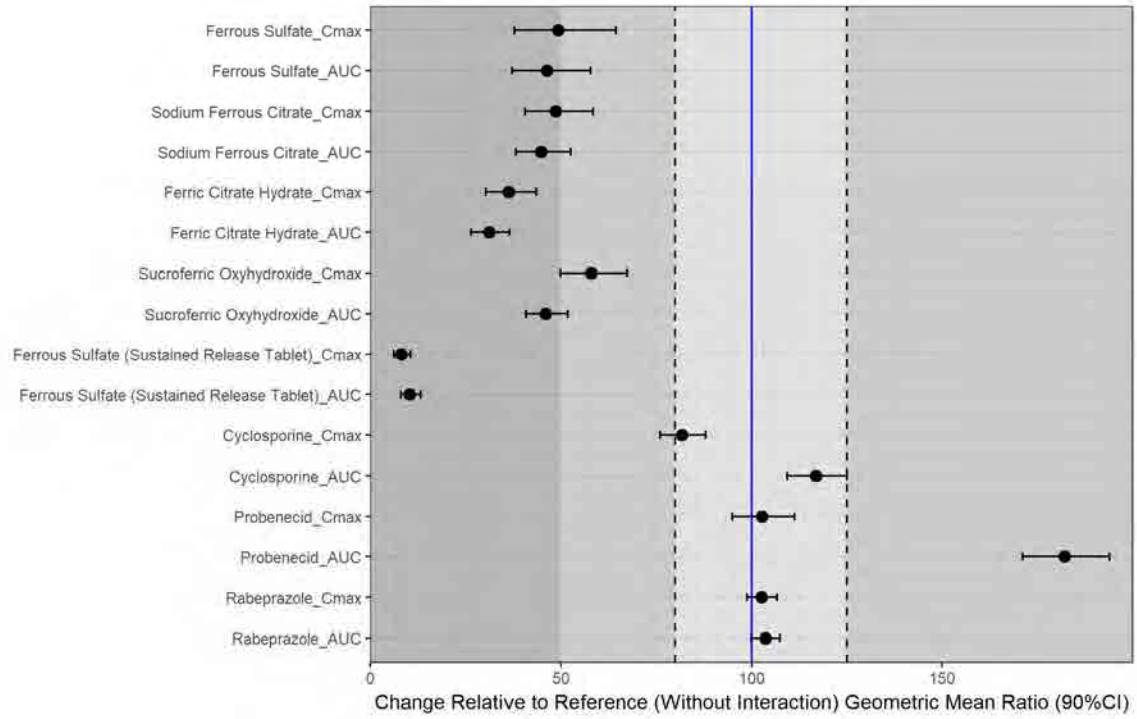


図 2.7.2.3－5　併用薬が MT-6548 の薬物動態に与える影響

Notes: Based on FDA guidance, an increase in exposure of ≥1.25- to <2-fold, ≥2- to <5-fold, or ≥5-fold is classified as a mild, moderate, or strong interaction, respectively (FDA 2017).

2.7.2.3.1.11.2　血液透析の影響

HD-CKD 患者における血液透析が MT-6548 の PK に及ぼす影響を検討するため，血液透析開始4時間前又は血液透析終了2時間後に MT-6548 450 mg を投与したときの PK を検討した．血液透析開始 4 時間前に投与した場合，血液透析終了 2 時間後に投与した場合と比較して AUC は 23%高く，C_{max} は 4.6%高かったが，これらのパラメータの幾何平均値の比の 90%CI は 100%を含む範囲であり，顕著な差ではないと考えられた．血液透析前後に MT-6548 を投与した場合の MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC に顕著な差は認められなかった．

2.7.2.3.2　薬力学

2.7.2.3.2.1　エリスロポエチン

MT-6548 を投与することにより EPO は上昇し，EPO の上昇は投与量に依存して増加した（2.7.2.2.2.1.2）．日本人及び白人において，プラセボ投与群，又は MT-6548 を 150 mg 又は 300 mg 投与した群において EPO の経時推移及び AUC に顕著な差はなかった（2.7.2.2.2.1.1）．MT-6548 600 mg 投与群では，日本人の EPO の AUC が白人と比較して約 40%高かったが，そ

れは主に日本人の健康成人 1 名における EPO が他の 5 名と比較して顕著に高かったためであると考えられた．また，MT-6548 による EPO の増加は，いずれの投与量においても投与 24 時間後にほぼベースライン値まで低下し, MT-6548 により EPO が蓄積する可能性は低いと考えられた.

2.7.2.3.2.2　QTc 延長

MT-6548 の臨床最高用量（600 mg）及び臨床用量を超える用量（1200 mg）を用い，MT-6548 の QTc 間隔に及ぼす影響を検討した結果，ΔΔQTcF の 90%CI 上限は 10 msec 未満であった．また, ΔΔQTcF と血漿中 MT-6548 濃度の回帰直線の傾きは小さく（0.0233 msec/μg/mL, 90%CI: 0.0036～0.0430），血漿中 MT-6548 濃度が測定された範囲において回帰直線の 90%CI 上限は明らかに 10 msec より低値であった（2.7.2.2.2.3）．以上のことから，MT-6548 が QTc 間隔を延長させるリスクは認められなかった.

2.7.2.4　特別な試験

なし

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5－1 臨床薬理試験の要約

試験番号／添付資料番号	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Oral, Single-Ascending dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers						
CI-0001／5.3.3.1—1	投与方法	投与量：プラセボ，80，160，300，600，900 及び 1200 mg 投与方法：絶食下単回投与又は食後投与					
	目的	主目的： - 健康成人男性を対象に，MT-6548 カプセルを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する． 副次目的： - MT-6548 を単回経口投与したときの MT-6548 の PK を評価する． - MT-6548 を単回経口投与したときの EPO の経時変化を評価する． - MT-6548 を単回経口投与したときの探索的バイオマーカーの経時変化を評価する． - MT-6548 を単回経口投与したときの MT-6548 の PK に及ぼす食事の影響を探索的に検討する．					
	試験デザイン	単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，単回投与用量漸増試験					
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 年齢：33.9 歳，19～48 歳 体重：82.86±13.81 kg 人種：白人（50%），黒人（45.8%），アジア人（2.1%），その他（2.1%）					
PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]							
パラメータ	80 mg 絶食下投与，N=6	160 mg 絶食下投与，N=6	300 mg 絶食下投与，N=6	600 mg 絶食下投与，N=6	900 mg 絶食下投与，N=6	1200 mg 絶食下投与，N=6	300 mg 食後投与，N=5
t_{max} (h)	3.017 (1.500, 4.000)	3.000 (1.500, 4.033)	3.000 (1.500, 4.050)	3.500 (3.000, 4.000)	3.500 (2.000, 4.000)	4.000 (3.000, 4.000)	3.000 (1.500, 6.000)
C_{max} (μg/mL)	9.098 (25.893) [2.356]	15.494 (41.623) [6.449]	27.923 (27.477) [7.672]	65.317 (37.952) [24.789]	85.620 (28.794) [2.654]	114.222 (25.137) [28.712]	27.054 (26.749) [7.237]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	59.467 (25.539) [15.187]	107.657 (22.271) [23.976]	183.959 (14.587) [26.835]	537.253 (32.901) [176.764]	674.326 (36.624) [246.962]	1009.517 (18.201) [183.742]	195.059 (17.921) [34.956]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	60.702 (25.928) [15.739]	110.329 (22.229) [24.525]	189.968 (14.760) [28.039]	561.274 (39.276) [220.445] a)	746.932 (37.736) [281.860] a)	1062.597 (19.018) [202.082]	200.836 (17.952) [36.054]

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

パラメータ	80 mg 絶食下投与，N=6	160 mg 絶食下投与，N=6	300 mg 絶食下投与，N=6	600 mg 絶食下投与，N=6	900 mg 絶食下投与，N=6	1200 mg 絶食下投与，N=6	300 mg 食後投与，N=5
$t_{1/2}$ (h)	4.323 (12.627) [0.546]	4.391 (13.387) [0.588]	4.661 (10.058) [0.469]	4.918 (16.402) [0.807] a)	5.404 (15.048) [0.813] a)	5.120 (19.162) [0.981]	4.553 (12.311) [0.560]
CL/F (L/h)	1.393 (25.339) [0.353]	1.522 (26.350) [0.401]	1.609 (15.373) [0.247]	1.169 (27.722) [0.324] a)	1.371 (41.180) [0.565] a)	1.167 (20.688) [0.241]	1.542 (21.888) [0.337]
V_z/F (L)	8.577 (23.224) [1.992]	9.559 (24.659) [2.357]	10.775 (15.271) [1.645]	8.030 (19.936) [1.601] a)	10.447 (37.537) [3.921] a)	8.411 (16.627) [1.398]	10.124 (24.445) [2.475]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）

a) N=5

5.3.3.1―1 Table 4.2.1 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	A Phase 1b Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Cohort Trial to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Response of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers	
CI-0002／ 5.3.3.1—2	投与方法	投与量：プラセボ，500，700 及び 900 mg 投与方法： 1 日 1 回朝経口投与．すべての被験は，MT-6548 の投与開始日から Day 14 まで鉄の補充療法（鉄として 50 mg/日）を受けた．
	目的	主目的： - 健康被験者を対象に，MT-6548 を 3 つの異なる用量で 10 日間反復経口投与したときの安全性と忍容性を評価する． Day 8，11，15 及び 22 における網状赤血球数のベースラインからの変化量を評価する． 副次目的： - MT-6548 を 7 日間経口投与した後の PK 評価する． - Day 1，4，7，11，15 及び 22 の朝の EPO のベースラインからの変化量を評価する． - Day 1 の投与後の EPO の急上昇と Day 7 の投与後の EPO の急上昇を比較する． - Day 8，11，15 及び 22 の Hb 値のベースラインからの変化量を評価する． - Day 1，4，7，11 及び 15 の朝の探索的バイオマーカー（VEGF，ヘプシジン，トランスフェリン，シスタチン C，アディポネクチン及び血清フェリチン値）のベースラインからの変化量を評価する．
	試験デザイン	単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，反復投与試験
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 年齢：32.6 歳，18～49 歳 体重：82.19±9.95 kg 人種：白人（47.1%），黒人（52.9%）

PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	500 mg		700 mg		900 mg	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
N	8	8	8	8	8	7
t_{max} (h)	2.00 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.07)	2.00 (1.00, 4.00)	2.00 (2.00, 2.00)	3.00 (2.00, 8.00)	2.00 (1.00, 4.00)
C_{max} (μg/mL)	47.218 (26.911) [12.707]	52.765 (35.416) [18.687]	69.079 (23.618) [16.315]	72.779 (15.026) [10.936]	59.581 (21.210) [12.637]	84.091 (22.206) [18.673]
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	357.871 (11.376) [40.710]	352.531 (13.361) [47.100]	473.017 (16.157) [76.427]	487.066 (13.373) [65.133]	573.620 (23.845) [136.778]	658.365 (24.028) (158.194]

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

パラメータ	500 mg		700 mg		900 mg	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	366.113 (11.847) [43.374]	359.361 (13.312) [47.836]	483.233 (16.739) [80.887]	497.666 (14.214) [70.737]	556.412 (21.376) [118.938] a)	676.506 (24.859) (168.174]
$t_{1/2}$ (h)	4.243 (12.851) [0.545]	4.120 (10.436) [0.430]	4.178 (11.066) [0.462]	4.191 (12.356) [0.518]	4.588 (13.212) [0.606] a)	4.451 (14.490) [0.645]
CL/F (L/h)	1.382 (11.154) [0/154]	1.412 (12.431) [0.175]	1.481 (14.907) [0.221]	1.431 (13.856) [0.198]	1.698 (28.009) [0.476] a)	1.411 (27.948) [0.394]
V_z/F (L)	8.406 (12.699) [1.067)	8.377 (15.246) [1.277]	8.854 (13.735) [1.216]	8.551 (8.548) [0.731]	11.513 (42.808) [4.928] a)	8.988 (28.584) [2.569]
Rac_{Cmax}	NA	1.278 (63.519) [0.812]	NA	1.128 (34.839) [0.393]	NA	1.448 (20.993) [0.304]
$Rac_{AUClast}$	NA	0.997 (18.800) [0.187]	NA	1.038 (10.437) [0.108)	NA	1.162 (10.148) [0.118]
Rac_{AUCinf}	NA	0.994 (18.406) [0.183]	NA	1.037 (10.275) [0.107]	NA	1.183 (9.740) [0.115] b)

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）；NA：該当なし

a) N=5, b) N=4

5.3.3.1―2 Table 4.2a 及び Table 4.3 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	A Phase 2a Single Dose, Open Label Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of AKB-6548 In Subjects with Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 And 4	
CI-0003／ 5.3.3.2—1	投与方法	投与量：500 mg 投与方法：治験薬投与前少なくとも 4 時間絶食とし，朝食を摂取している途中に，単回，経口投与.
	目的	主目的： - MT-6548 を単回経口投与したときの PK を評価する. - ステージ 3（eGFR：30～59 mL/min）及びステージ 4（eGFR：30 mL/min 未満でかつ透析治療を開始していない）の CKD 患者に MT-6548 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する. 副次目的： - MT-6548 を単回経口投与し 8，12 及び 24 時間後の EPO のベースラインからの変化量を評価する. - MT-6548 を単回経口投与したときの探索的バイオマーカー（VEGF，ヘプシジン，トランスフェリン，シスタチン C，アディポネクチン及び血清フェリチン値）の変化量を評価する.
	試験デザイン	多施設，非盲検，単回投与試験
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 9 名，女性 13 名 年齢：63.8 歳，37～78 歳 体重：81.62±17.99 kg 人種：白人（90.9%），黒人（4.5%），アメリカインディアン又はアラスカ先住民（4.5%）

PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	CKD Stage 3	CKD Stage 4	Overall
N	10	12	22
t_{max} (h)	5.500 (1.0, 8.0)	5.000 (2.0, 6.0)	5.000 (1.0, 8.0)
C_{max} (μg/mL)	44.744 (31.643) [14.158]	43.198 (34.224) [14.784]	43.901 (32.296) [14.178]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	466.361 (34.420) [160.520]	473.005 (36.119) [170.842]	469.985 (34.534) [162.305]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	540.272 (38.825) [209.759]	577.469 (43.833) [253.120]	560.561 (40.982) [229.731]
$t_{1/2}$ (h)	7.119 (26.635) [1.896]	8.468 (24.291) [2.057]	7.855 (26.184) [2.057]
CL/F (L/h)	1.069 (40.374) [0.432]	0.994 (33.138) [0.329]	1.028 (36.148) [0.372]
V_z/F (L)	10.039 (19.001) [1.907]	11.578 (28.459) [3.295]	10.878 (25.773) [2.804]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）

5.3.3.2—1 Table 14.2.2.1 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／添付資料番号	An Open-Label, Single-Dose, Single-Centre, Phase 1 Study to Assess the Absorption, Metabolism, Excretion, And Pharmacokinetics of [14-C]-AKB-6548 In Healthy Male Volunteers	
CI-0008／5.3.3.1—3	投与方法	投与量：650 mg（[^{14}C]標識 MT-6548，放射能：100 μCi） 投与方法：少なくとも 10 時間の絶食の後，経口投与．投与 4 時間後まで絶食．
	目的	主目的： MT-6548 の[^{14}C]標識体を用いて投与量に対する尿及び糞中累積排泄率を検討する．また，血漿，尿及び糞を採取し，MT-6548 の未変化体及び代謝物を評価する． 副次目的： 血漿並びに尿中 MT-6548 及びグルクロン酸抱合体の PK パラメータを明らかにし，バイタルサイン，有害事象及び臨床検査に基づき MT-6548 の安全性を評価する．
	試験デザイン	単施設，非盲検，単回投与試験
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 6 名 年齢：42.0 歳，24～52 歳 体重：90.6±8.45 kg 人種：白人（83.3%），黒人（16.7%）

PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	総放射能	MT-6548	アシルグルクロン酸抱合体	O-グルクロン酸抱合体
N	6	6	6	6
t_{max} (h)	2.5 (1.5, 4.0)	2.5 (1.5, 4.0)	1.75 (0.5, 4.0)	5.0 (3.0, 5.0)
C_{max} (μg/mL)	63.2 (19.2) [12.1]	52.7 (23.3) [12.3]	0.0835 (27.4) [0.0228]	8.54 (24.1) [2.06]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	432 (25.5) [110]	328 (24.6) [80.6]	0.244 (28.4) [0.0692]	65.3 (24.5) [16.0]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	440 (25.1) [111]	330 (24.4) [80.60]	0.208 (22.8) [0.0476] a)	65.4 (24.4) [16.0]
λ_z, (h^{-1})	0.0604 (69.9) [0.0423]	0.114 (25.3) [0.0289]	0.394 (7.15) [0.0281] a)	0.110 (27.2) [0.0300]
$t_{1/2}$ (h)	15.0(45.1) [6.75]	6.43 (28.7) [1.84]	1.77 (7.45) [0.132] a)	6.61 (22.0) [1.45]
CL/F (L/h)	NC	2.100 (30.9) [0.649]	NC	NC
V_z/F (L)	NC	19.6 (42.0) [8.22]	NC	NC

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）；NC：算出せず

a) N=3

5.3.3.1—3 Table 14.2.1.5，Table 14.2.1.6，Table 14.2.1.7 及び Table 14.2.1.8 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	Phase 1 Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Dosing of AKB-6548 in Subjects with Anemia Secondary to End-Stage Renal Disease (ESRD), Undergoing Chronic Hemodialysis	
CI-0009／ 5.3.3.4—2	投与方法	投与量：450 mg 投与方法： 血液透析前投与（Treatment A）は，血液透析開始の 4 時間前に単回経口投与した． 血液透析後投与（Treatment B）は，血液透析終了から 2 時間後に単回経口投与した．
	目的	主目的： ESRD の被験者に MT-6548 を血液透析前又は血液透析後に投与したときの PK を評価する． 副次目的： 血液透析を受けている ESRD の被験者に MT-6548 を経口投与したときの忍容性及び安全性を評価する．
	試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，2 期 2 群クロスオーバー
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 4 名，女性 8 名 年齢：52.3 歳，20～73 歳 体重：80.3±25.67 kg 人種：白人（41.7%），黒人（58.3%）

MT-6548 の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	Treatment A（血液透析開始 4 時間前投与）	Treatment B（血液透析終了 2 時間後投与）
N	12	12
t_{max} (h)	2.00 (1.0, 7.0)	2.00 (1.0, 2.0)
C_{max} (μg/mL)	37.2 (38.3) [14.3]	38.6 (47.5) [18.3]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	425 (51.7) [220]	377 (55.9) [210]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	446 (54.8) [245]	395 (57.3) [226]
$t_{1/2}$ (h)	9.14 (30.4) [2.78]	9.59 (29.7) [2.85]
CL/F (L/h)	1.38 (62.6) [0.866]	2.34 (154) [3.60]
V_z/F (L)	16.5 (50.2) [8.30]	26.6 (121) [32.1]

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

アシルグルクロン酸抱合体の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	Treatment A（血液透析開始 4 時間前投与）	Treatment B（血液透析終了 2 時間後投与）
N	12	12
t_{max} (h)	1.50 (1.0, 3.0)	1.00 (1.0, 3.0)
C_{max} (μg/mL)	0.109 (46.1) [0.0504]	0.080 (68.1) [0.0545]
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	0.221 (52.8) [0.117]	0.165 (59.5) [0.0982]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	0.219 (30.1) [0.0660] a)	0.257 (49.0) [0.126] b)
$t_{1/2}$ (h)	2.33 (110) [2.56] a)	4.20 (58.6) [2.46] b)
M/P C_{max} ratio	0.00193 (44.1) [0.000849]	0.00132 (47.5) [0.000626]
M/P $AUC_{0\text{-last}}$ ratio	0.000382 (46.0) [0.000176]	0.000284 (52.0) [0.000148]
M/P $AUC_{0\text{-}\infty}$ ratio	0.000413 (52.8) [0.000218] a)	0.000405 (53.7) [0.000218] b)
O-グルクロン酸抱合体抱合体の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	Treatment A（血液透析開始 4 時間前投与）	Treatment B（血液透析終了 2 時間後投与）
N	12	12
t_{max} (h)	4.00 (3.0, 16)	7.50 (5.0, 24)
C_{max} (μg/mL)	11.2 (67.3) [7.55]	13.0 (66.6) [8.66]
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	256 (87.8) [225]	309 (97.2) [300]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	212 (26.3) [55.9] c)	463 (164) [761]
$t_{1/2}$ (h)	11.4 (51.2) [5.82] c)	13.5 (81.6) [11.0]
M/P C_{max} ratio	0.196 (54.9) [0.108]	0.206 (35.4) [0.0729]
M/P $AUC_{0\text{-last}}$ ratio	0.407 (47.3) [0.193]	0.515 (42.8) [0.221]
M/P $AUC_{0\text{-}\infty}$ ratio	0.388 (37.2) [0.144] c)	0.642 (88.1) [0.566]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）；M／P：MT-6548 に対する代謝物の比

a) N=8；b) N=6；c) N=11

5.3.3.4―2 Table 14.2.10，Table 14.2.11 及び Table 14.2.12 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	A Phase 1, Single-Center, Partially Double-Blinded, Active and Placebo Controlled, Randomized 4-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of AKB-6548 on Cardiac Repolarization Intervals in Healthy Volunteers	
CI-0010／ 5.3.4.1—1	投与方法	投与量：MT-6548 600 mg 及び 1200 mg，モキシフロキサシン：400 mg 投与方法：少なくとも 8 時間絶食下 240 mL の室温の水と共に経口投与.
	目的	主目的： MT-6548 を臨床用量（600 mg）及び臨床用量を超える用量（1200 mg）で単回経口投与した際の Fridericia 補正式で補正した QTcF 間隔に及ぼす影響を評価する. 副次目的： MT-6548 の心拍数（HR），PR 間隔，QRS 間隔及び T 波形態に及ぼす影響を評価する. - 血漿中 MT-6548 濃度と QTcF 間隔との関係を評価する. - 健康被験者に MT-6548 を臨床用量及び臨床用量を超える用量で単回経口投与したときの PK を評価する. - 健康被験者に MT-6548 を臨床用量及び臨床用量を超える用量で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する. - 陽性対象としてモキシフロキサシン 400 mg を経口投与した際の QTcF 間隔に及ぼす影響を評価することにより，本治験の分析感度を立証する.
	試験デザイン	単施設，ランダム化，一部二重盲検，プラセボ及び陽性対照，単回投与，4 期 4 剤クロスオーバー試験
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 24 名，女性 26 名 年齢：38.5 歳，20～55 歳 体重：75.98±12.66 kg 人種：白人（70%），黒人（24%），ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島先住民（2%），その他（4%）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

MT-6548 の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	MT-6548（600 mg）	MT-6548（1200 mg）
N	49	49
t_{max} (h)	3.25 (1.25, 6.25)	4.25 (2.25, 8.25)
C_{max} (μg/mL)	55.3 (23.8) [13.2]	92.2 (24.4) [22.5]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	405 (33.6) [136]	852 (34.6) [295]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	420 (35.4)[a] [149]	906 (36.8)[b] [334]
$t_{1/2}$ (h)	5.01 (17.1)[a] [0.857]	5.64 (24.4)[b] [1.38]
CL/F (L/h)	1.62 (37.9)[a] [0.615]	1.51 (37.8)[b] [0.571]
V_z/F (L)	11.4 (33.9)[a] [3.86]	11.6 (29.1)[b] [3.38]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）

[a] N=48; Subject 100-039 excluded. No λz value was determined for this subject due to poor fit (Rsq. adjusted value was <0.70); therefore $AUC_{0\text{-}\infty}$, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F were not calculated.

[b] N=48; Subject 100-003 excluded. No λz value was determined for Subject 100-003 as doing so would have required inclusion of C_{max}; therefore, $AUC_{0\text{-}\infty}$, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F were not calculated.

5.3.4.1―1 Table 14.2.1-2 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	An Open-Label, Randomized, Single-Dose Study to Evaluate the Effects of 325 mg Ferrous Sulfate Tablet (65 mg Iron) on the Pharmacokinetics of 450 mg Dose of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers	
CI-0012／ 5.3.3.4—3	投与方法	投与量： MT-6548 450 mg，硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg） 投与方法： 絶食下，MT-6548 単独又は MT-6548 及び硫酸第一鉄を同時に経口投与
	目的	主目的： MT-6548 の PK に及ぼす硫酸第一鉄の影響を評価する． 副次目的： MT-6548 を単独又は硫酸第一鉄と併用したときの MT-6548 の PK パラメータを明らかにするとともに，安全性及び忍容性をモニターする．また，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の PK パラメータを明らかにする．
	試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，2 期 2 群クロスオーバー試験
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 10 名 年齢：32.5 歳，22～43 歳 体重：79.42±12.94 kg 人種：白人（60%），黒人：（30%），ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島先住民（10%）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	MT-6548		O-グルクロン酸抱合体	
	MT-6548 単独	MT-6548 及び硫酸第一鉄併用	MT-6548 単独	MT-6548 及び硫酸第一鉄併用
N	10	10	10	10
t_{max} (h)	3.00 (1.50, 5.00)	4.00 (1.50, 5.00)	4.00 (3.00, 6.00)	5.00 (3.00, 6.00)
C_{max} (µg/mL)	46.570 (23.8859) [11.1237]	23.730 (35.4222) [8.4057]	6.071 (20.5720) [1.2489]	2.828 (38.8777) [1.0995]
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL)	260.426 (22.7027) [59.1238]	122.549 (32.3528) [39.6478]	42.8152 (25.19176) [10.78590]	18.6125　(44.12936) [8.21356]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·h/mL)	270.571 (22.7422) [61.5337]	128.326 (32.8893) [42.2056]	44.5306 (25.66861) [11.43038]	19.7018 (45.83220) [9.02976]
$t_{1/2}$ (h)	5.1711 (15.16356) [0.78412]	5.0840 (18.78955) [0.95526]	5.0554 (18.25510) [0.92287]	5.5280 (23.95714) [1.32436]
CL/F (L/h)	1.7692 (30.45962) [0.53890]	3.9074 (38.13376) [1.49004]	NC	NC
V_z/F (L)	13.2695 (35.88012) [4.76110]	28.7322 (44.75637) [12.85947]	NC	NC
MR $AUC_{0\text{-last}}$	NC	NC	0.104409 (11.5325053) [0.0120409]	0.093490 (14.8315928) [0.0138661]
MR $AUC_{0\text{-}\infty}$	NC	NC	0.104470 (11.6181409) [0.0121375]	0.094335 (14.6221221) [0.0137938]
MR C_{max}	NC	NC	0.084818 (20.3599964) [0.0172689]	0.074793 (15.6654566) [0.0117166]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）；MR：MT-6548 に対する代謝物の比；NC：算出せず
5.3.3.4—3 Table 14.2.4 及び Table 14.2.5 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	An Open-Label Study in Healthy Subjects to Assess the Effect of Once-Daily Multiple Dosing of Vadadustat (AKB-6548) on the Pharmacokinetics of the CYP2C9 Substrate Celecoxib	
CI-0019／ 5.3.3.4—4	投与方法	投与量： MT-6548 600 mg，セレコキシブ 200 mg 投与方法 Day 1：セレコキシブ 200 mg を単回投与，Day 3～9：MT-6548 を 600 mg／日で投与，Day 8：MT-6548 600 mg と共にセレコキシブ 200 mg を単回投与. Day 1 及び Day 8 では治験薬を絶食下投与した．Day 3～7 及び Day 9 では治験薬投与 2 時間前までに朝食を摂取した.
	目的	主目的： CYP2C9 の extensive metabolizer の健康被験者を対象に，セレコキシブ 200 mg を単回投与したときのセレコキシブの PK に及ぼす MT-6548 の影響を検討する. 副次目的： MT-6548 を 600 mg/日で 7 日間反復投与したとき及び MT-6548 の反復投与前後（Day 1 及び Day 8）にセレコキシブ 200 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する.
	試験デザイン	単施設，非盲検，上乗せ試験
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 12 名 年齢：36.8 歳，23～54 歳 体重：81.4±12.5 kg 人種：白人（50%），黒人（33.3%），その他（16.7%）

セレコキシブの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	セレコキシブ単独	セレコキシブ及び MT-6548 併用
N	12	12
t_{max} (h)	3.00 (1.00, 5.00)	2.750 (1.50, 5.00)
C_{max} (ng/mL)	516.516 (36.817) [190.166]	799.570 (32.591) [260.589]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	4804 (21.42) [1028.77]	5471.7 (28.32) [1549.42]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	5160 (21.50) [1109.16]	5755.3 (25.71) [1479.80]
$t_{1/2}$ (h)	10.825 (48.4347) [5.2433]	10.333 (54.8690) [5.6699]
CL/F (L/h)	40.71 (24.624) [10.024]	37.21 (29.166) [10.854]
V_z/F (L)	612.8 (50.98) [312.43]	600.1 (82.82) [496.98]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）
5.3.3.4—4 Table 14.2.2 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／添付資料番号	A Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vadadustat (AKB-6548) in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	
CI-0020／5.3.3.3—1	投与方法	投与量：プラセボ，150，300 又は 600 mg 投与方法：絶食下 1 日 1 回 10 日間経口投与.
	目的	日本人及び白人の健康成人における MT-6548 を反復投与したときの PK 及び PD を検討する．また，安全性及び忍容性を評価する.
	試験デザイン	単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，漸増投与試験
	性別，年齢（最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 42 名，女性 6 名 年齢：25～47 歳（日本人），23～52 歳（白人） 体重：67.63±9.708 kg（日本人，プラセボ群），73.30±12.018 kg（白人，プラセボ群）66.5±13.234 kg（日本人，150 mg 群），81.53±12.308 kg（白人，150 mg），61.73±9.088 kg（日本人，300 mg 群），79.97±8.214 kg（白人，300 mg 群），64.08±10.153 kg（日本人，600 mg 群），71.90±9.226 kg（白人，600 mg 群） 人種：日本人（50%），白人（50%）

単回投与時の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

Race	Dose (mg)	N	$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	MR O-グルクロン酸抱合体	MR アシルグルクロン酸抱合体
Caucasian	150	6	94.6 (14.3) [13.5]	94.8 (14.4) [13.6]	17.0 (5.27) [0.894)	2.00 (1.00, 4.03)	0.0779 (17.5) [0.0137]	NC
	300	6	198 (21.5) [42.6]	199 (21.5) [42.7]	35.1 (24.3) [8.55]	1.95 (1.00, 4.02)	0.106 (24.1) [0.0254]	NC
	600	6	525 (22.5) [118]	526 (22.5) [118]	83.1 (17.9) [14.9]	1.98 (0.97, 5.93)	0.0854 (21.8) [0.0186]	NC
Japanese	150	6	113 (33.9) [38.2]	113 (33.9) [38.3]	17.9 (28.8) [5.16]	1.52 (1.00, 6.12)	0.0821 (28.6) [0.0234]	NC
	300	6	241 (12.3) [29.7]	241 (12.4) [29.8]	39.6 (17.5) [6.94]	2.28 (0.97, 3.95)	0.0838 (17.6) [0.0148]	NC
	600	6	512 (19.8) [101]	513 (19.8) [101]	69.0 (16.3) [11.2]	2.00 (1.98, 4.02)	0.0863 (10.0) [0.00865]	0.0006 (26.8) [0.0002] [a)]

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

反復投与時の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

Race	Dose (mg)	N	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	MR O-グルクロン酸抱合体	MR アシルグルクロン酸抱合体
Caucasian	150	6	102 (22.0) [22.3]	18.0 (9.29) [1.67]	2.0 (1.0, 4.03)	6.05 (14.0) [0.848]	1.54 (24.1) [0.372]	13.6 (29.1) [3.95]	0.0704 (14.4) [0.0102]	NC
	300	6	226 (21.0) [47.3]	40.4 (13.5) [5.46]	2.02 (1.95, 2.05)	5.55 (13.2) [0.735]	1.39 (23.7) [0.328]	11.0 (22.5) [2.48]	0.105 (22.4) [0.0235]	NC
	600	6	556 (27.7) [154]	79.0 (18.2) [14.4]	1.53 (0.970, 4.02)	5.64 (15.3) [0.863]	1.16 (31.0) [0.360]	9.23 (23.7) [2.18]	0.0845 (22.5) [0.0190]	0.000627 (15.3) [0.0000961]
Japanese	150	6	123 (24.8) [30.5]	24.2 (20.6) [5.0]	0.750 (0.450, 3.93)	5.96 (15.4) [0.914]	1.29 (27.4) [0.355]	10.8 (19.2) [2.09]	0.0803 (23.2) [0.0186]	NC
	300	6	289 (26.1) [75.3]	44.3 (24.5) [10.8]	1.99 (1.95, 4.00)	6.14 (12.4) [0.763]	1.1 (26.6) [0.293]	9.73 (26.0) [2.53]	0.0779 (20.4) [0.0159]	NC
	600	6	624 (32.9) [205]	84.8 (26.3) [22.3]	1.98 (0.98, 4.00)	6.07 (6.90) [0.419]	1.04 (28.3) [0.294]	9.16 (30.3) [2.78]	0.0829 (26.1) [0.0217]	0.000775 (NC) [NC]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）；MR：MT-6548 に対する代謝物の比；NC：Not Calculated

a) N=2

5.3.3.3―1 Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.4，Table 14.2.2.7 及び Table 14.2.2.8 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Pharmacokinetic Single Dose Study of Oral Vadadustat in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function	
CI-0024／ 5.3.3.3—2	投与方法	絶食下 MT-6548 450 mg を経口投与
	目的	主目的： 肝機能障害を有する被験者に，MT-6548 450 mg を単回経口投与したときの PK を，肝機能が正常な被験者と比較して評価する． 副次目的： 肝機能障害を有する被験者に，MT-6548 450 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を，肝機能が正常な被験者と比較して検討する．
	試験デザイン	非盲検，並行群間，単回投与
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 3 名，女性 5 名（中等度肝機能障害者，Group 1），男性 3 名，女性 5 名（正常肝機能，Group 2） 年齢：59.5，48～66 歳（中等度肝機能障害者），58.9 歳，44～69 歳（正常肝機能） 体重：82.09±9.38 kg 人種：白人（100%）

MT-6548 の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	中等度肝機能障害群	正常肝機能群
N	8	8
t_{max} (h)	2.00 (1.00, 4.00)	2.50 (1.50, 6.00)
C_{max} (µg/mL)	52.9 (22.2) [11.73]	52.6 (28.0) [14.74]
$AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL)	432 (35.4) [153.1]	395 (18.2) [71.87]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·h/mL)	436 (35.6) [155.5]	397 (18.1) [72.01]
$C_{max,\ unbound}$ (µg/mL)	0.451 (29.6) [0.1332]	0.378 (29.9) [0.1131]
$AUC_{0\text{-last},\ unbound}$ (µg·h/mL)	3.75 (45.6) [1.709]	2.90 (31.1) [0.9001]
$AUC_{0\text{-}\infty,\ unbound}$ (µg·h/mL)	3.78 (45.9)[1.738]	2.91 (31.1) [0.9049]
k_{el} (h^{-1})	0.0961 (32.6) [0.02363]	0.126 (23.5) [0.02951]
$t_{1/2}$ (h)	7.75 (32.6) [2.529]	5.81 (24.5) [1.423]
CL/F (L/h)	1.15 (33.8) [0.3869]	1.17 (22.0) [0.2579]
V_z/F (L)	12.3 (32.6) [4.022]	9.57 (19.6) [1.876]

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	中等度肝機能障害群	正常肝機能群
$t_{1/2}$ (h)	6.01 (34.9) [2.097]	4.74 (28.2) [1.340]
C_{max} (μg/mL)	5.85 (25.6) [1.500]	6.65 (35.4) [2.355]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	68.9 (35.2) [24.24]	62.5 (34.1) [21.31]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	70.9 (34.3) [24.29]	63.8 (33.4) [21.31]
アシルグルクロン酸抱合体の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	中等度肝機能障害群	正常肝機能群
$t_{1/2}$ (h)	12.6 (69.80) [8.764]	3.38 (79.4) [2.686]
C_{max} (μg/mL)	0.187 (63.2) [0.1180]	0.189 (65.3) [0.1232]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	1.53 (113.2) [1.732]	0.776 (0.7276) [93.8]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	3.48 (53.6) [1.867]	0.867 (94.0) [0.8151]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）

5.3.3.3—2 Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.2 及び Table 14.2.2.3 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	A Phase 1, Two-Part, Open-Label, Study in Healthy Adult Volunteers to Assess a Single Dose of Vadadustat as a Victim in Drug-Drug Interactions with Cyclosporine, Probenecid and Rifampin	
CI-0029／ 5.3.3.4—5	投与方法	パート 1，アーム 1 （シクロスポリン） 絶食下，MT-6548 300 mg（150 mg 2 錠）単回経口投与（投与条件 A）又は 絶食下 MT-6548 300 mg（150 mg 2 錠）単回経口投与とシクロスポリン 500 mg（100 mg 5 カプセル）単回経口投与を併用（投与条件 B） Day 1 の朝に 1 回目の投与（投与条件 A 又は B）を行い，7 日間の Wash-out 後，Day 8 に 2 回目の投与（投与条件 A 又は B）を行った． パート 1，アーム 2（プロベネシド） Day 1：絶食下 MT-6548 300 mg を単回経口投与した． Day 1～2：2 日間 Wash-out Day 3～6：プロベネシド 500 mg を 12 時間ごと反復経口投与した． Day 5：絶食下，プロベネシドと共に MT-6548 300 mg を単回投与した． パート 2（リファンピン）： 実施せず
	目的	主目的： パート 1，アーム 1（シクロスポリン） MT-6548 300 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼすシクロスポリン 500 mg 単回経口投与の影響を検討する． パート 1，アーム 2（プロベネシド） MT-6548 300 mg を単回経口投与したときの血漿中 PK に及ぼすプロベネシド 500 mg 12 時間ごとの反復経口投与の影響を検討する． パート 2（リファンピン） - MT-6548 300 mg を単回経口投与したときの血漿中 PK に及ぼすリファンピン 600 mg 単回静脈内投与の影響を検討する．ただし，パート 2 は実施しなかった． 副次目的： - O-グルクロン酸抱合体の血漿中 PK プロファイルに及ぼすシクロスポリン 500 mg 単回経口投与の影響を検討する． - O-グルクロン酸抱合体の血漿中 PK プロファイルに及ぼすプロベネシド 500 mg Q12h 反復経口投与の影響を検討する． - MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中 PK プロファイルに及ぼすプロベネシド 500 mg Q12h 反復経口投与の影響を検討する． - O-グルクロン酸抱合体の PK に及ぼすリファンピシン 600 mg 単回静脈内投与の影響を検討する． - MT-6548 300 mg 単回経口投与にシクロスポリン（500 mg），プロベネシド（500 mg Q12h）及びリファンピン（600 mg）を併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する．

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

CI-0029／5.3.3.4―5	試験デザイン	単施設，非盲検試験 パート 1，アーム 1（シクロスポリン）：2 群 2 期クロスオーバー パート 1，アーム 2（プロベネシド）：上乗せ試験 パート 2（リファンピン）：2 群 2 期クロスオーバー試験
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	パート 1，アーム 1（シクロスポリン） 性別：男性 12 名，女性 8 名 年齢：38.9 歳，20～55 歳，体重：71.69±10.38 kg，人種：白人（85%），黒人（15%） パート 1，アーム 2（プロベネシド） 性別：男性 11 名，女性 7 名 年齢：36.1 歳，18～55 歳，体重：72.60±10.37，人種：白人（94%），黒人（6%）

パート 1，アーム 1（シクロスポリン）：MT-6548 の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	MT-6548 単独投与	MT-6548 及びシクロスポリン併用
N	20	20
t_{max} (h)	1.76 (0.996, 4.11)	3.53 (1.50, 6.00)
C_{max} (μg/mL)	46.6 (23.8) [11.10]	38.7 (31.0) [11.98]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	257(26.7) [65.8]	302 (28.2) [85.2]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	258(26.6) [68.7]	304 (28.1) [85.4]
k_{el} (h^{-1})	0.123 (14.4) [0.0177]	0.129 (12.5) [0.0160]
$t_{1/2}$ (h)	5.75 (15.1) [0.865]	5.46 (12.2) [0.666]
CL/F (L/h)	1.23 (22.6) [0.277]	1.06 (25.6) [0.271]

パート 1，アーム 1（シクロスポリン）：O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	MT-6548 単独投与	MT-6548 及びシクロスポリン併用
N	20	20
C_{max} (μg/mL)	4.58 (18.5) [0.846]	3.97 (20.0) [0.796]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	34.3 (22.2) [7.59]	39.3 (24.8) [9.75]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	35.3 (21.9) [7.74]	40.3 (24.2) [9.77]

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

パート 1，アーム 2（プロベネシド）：MT-6548 の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	MT-6548 単独投与	MT-6548 及びプロベネシド併用
N	18	18
t_{max} (h)	2.00 (0.996, 3.00)	2.00 (0.995, 4.01)
C_{max} (μg/mL)	49.2 (27.1) [13.33]	49.9 (22.2) [11.09]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	247 (40.2) [99.3]	458 (54.8) [250.8]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	248 (40.1) [99.6]	478 (63.8) [305.2]
k_{el} (h^{-1})	0.142 (19.8) [0.0281]	0.0831 (21.7) [0.01801]
$t_{1/2}$ (h)	5.04 (17.7) [0.892]	8.83 (29.8) [2.630]
CL/F (L/h)	1.34 (27.6) [0.370]	0.758 (34.1) [0.2589]
パート 1，アーム 2（プロベネシド）：O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	MT-6548 単独投与	MT-6548 及びプロベネシド併用
N	18	18
C_{max} (μg/mL)	5.75 (23.6) [1.356]	6.35 (23.4) [1.488]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	38.5 (23.8) [9.16]	88.5 (34.2) [30.27]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	39.3 (23.6) [9.28]	91.7 (35.1) [32.19]
パート 1，アーム 2（プロベネシド）：MT-6548 の尿中 PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	MT-6548 単独投与	MT-6548 及びプロベネシド併用
N	18	18
$Ae_{0\text{-}t}$(mg)	2.43 (35.6) [0.864]	1.39 (46.2) [0.643]
CL_R (L/h)	0.0114 (52.6) [0.00598]	0.00371 (57.8) [0.002144]
$Ae\%_{0\text{-}t}$ (%)	0.809 (35.6) [0.2880]	0.464 (46.2) [0.2142]
パート 1，アーム 2（プロベネシド）：O-グルクロン酸抱合体の尿中 PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	MT-6548 単独投与	MT-6548 及びプロベネシド併用
N	18	18
$Ae_{0\text{-}t}$(mg)	364 (13.0) [47.5]	264 (22.7) [59.9]
$Ae\%_{0\text{-}t}$ (%)	77.3 (13.0) [10.08]	56.1 (22.7) [12.71]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）

5.3.3.4―5 Table 14.2.1-2，Table 14.2.1-6，Table 14.2.1-10，Table 14.2.1-17，Table 14.2.1-15 及び Table 14.2.1-22 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／添付資料番号	A Phase 1, Three-Part, Open-Label Study in Healthy Adult Volunteers to Assess Vadadustat as a Perpetrator in Drug-Drug Interactions with Rosuvastatin, Sulfasalazine, Pravastatin, Atorvastatin, and Simvastatin	
CI-0030／5.3.3.4—6	投与方法	パート 1（ロスバスタチン） Day 1：絶食下ロスバスタチン 20 mg を単回経口投与 Day 1～6：6 日間 Wash-out Day 7～14：MT-6548 600 mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与 Day 10：絶食下 MT-6548 600 mg と共にロスバスタチン 20 mg を単回経口投与 パート 2，アーム 1（スルファサラジン） Day 1：絶食下スルファサラジン 500 mg を単回経口投与 Day 1～5：5 日間 Wash-out Day 6～12：MT-6548 600 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与 Day 9：絶食下 MT-6548 600 mg と共にスルファサラジン 500 mg を単回経口投与 パート 2，アーム 2（プラバスタチン） Day 1：絶食下プラバスタチン 40 mg を単回経口投与 Day 1～2：2 日間 Wash-out Day 3～6：MT-6548 600 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与 Day 6：絶食下 MT-6548 600 mg と共にプラバスタチン 40 mg を単回経口投与 パート 3，アーム 1（アトルバスタチン） Day 1～4：アトルバスタチン 40 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与 Day 4：絶食下アトルバスタチン 40 mg を単回経口投与 Day 5～8：MT-6548 600 mg と共にアトルバスタチン 40 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与 Day 8：絶食下 MT-6548 600 mg と共にアトルバスタチン 40 mg を経口投与 パート 3，アーム 2（シンバスタチン） Day 1：絶食下シンバスタチン 40 mg を単回経口投与 Day 1：1 日 Wash-out Day 2～4：MT-6548 600 mg を 1 日 1 回 3 日間反復投与 Day 5：絶食下 MT-6548 600 mg と共にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

CI-0030／ 5.3.3.4―6	目的	主目的： パート 1，（ロスバスタチン） ロスバスタチン単回投与の PK に及ぼす MT-6548 反復投与の影響を検討する． パート 2，アーム 1（スルファサラジン） スルファサラジン単回投与の PK に及ぼす MT-6548 反復投与の影響を検討する． パート 2，アーム 2（プラバスタチン） プラバスタチン単回投与の PK に及ぼす MT-6548 反復投与の影響を検討する． パート 3，アーム 1（アトルバスタチン） アトルバスタチン反復投与の PK に及ぼす MT-6548 反復投与の影響を検討する． パート 3，アーム 2（シンバスタチン） シンバスタチン単回投与の PK に及ぼす MT-6548 反復投与の影響を検討する． 副次目的： - ロスバスタチン（20 mg 単回経口投与），スルファサラジン（500 mg 単回経口投与），プラバスタチン（40 mg 単回経口投与），アトルバスタチン(40 mg 反復経口投与)及びシンバスタチン(40 mg 単回経口投与)の副次評価 PK パラメータに及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． - スルファサラジンの代謝物｛スルファピリジン及び 5-アミノサリチル酸（以下，メサラミン)｝の PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． -アトルバスタチンの代謝物（o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチン）の PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． - β-ヒドロキシシンバスタチンアシド体の PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． - MT-6548 をロスバスタチン，スルファサラジン，プラバスタチン，アトルバスタチン及びシンバスタチンと併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する．
	試験デザイン	単施設，非盲検，上乗せ試験

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

CI-0030／5.3.3.4―6	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	パート 1（ロスバスタチン）： 性別：男性 23 名，女性 10 名， 年齢：38.7 歳，24～55 歳，体重：73.23±12.61 kg，人種：白人（81.8%），黒人（15.2%），アジア人（3.0%） パート 2，アーム 1（スルファサラジン）： 性別：男性 17 名，女性 9 名 年齢：35.5 歳，20～55 歳，体重：70.43±9.02 kg，人種：白人（88.5%），黒人（11.5%） パート 2，アーム 2（プラバスタチン）： 性別：男性 13 名，女性 12 名 年齢：37.9 歳，21～52 歳，体重：72.30±12.59 kg，人種：白人（84.0%），黒人（12.0%），アジア人（4.0%） パート 3，アーム 1（アトルバスタチン）： 性別：男性 16 名，女性 8 名 年齢：41.6 歳，23～55 歳，体重：74.53±13.13 kg，人種：白人（79.2%），黒人（12.5%），アジア人（8.3%） パート 3，アーム 2（シンバスタチン）： 性別：男性 14 名，女性 10 名 年齢：42.1 歳，25～54 歳，体重：74.35±12.99 kg，人種：白人（95.8%），黒人（4.2%）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

パート 1：ロスバスタチンの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	ロスバスタチン単独	ロスバスタチン及び MT-6548 併用
N	33	33
t_{max} (h)	4.50 (0.995, 5.01)	4.49 (2.01, 4.99)
C_{max} (ng/mL)	11.3 (42.7) [4.82]	30.6 (45.2) [13.83]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	108 (39.3) [42.3]	262 (32.4) [85.0]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	112 (38.5) [43.1]	267 (31.8) [84.8]
k_{el} (h^{-1})	0.0414 (50.3) [0.02078]	0.0434 (31.8) [0.01379]
$t_{1/2}$ (h)	23.3 (81.1) [18.92]	20.9 (95.0) [19.85]
CL/F (L/h)	217 (55.0) [119.3]	82.9 (32.7) [27.11]
パート 2，アーム 1：スルファサラジンの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	スルファサラジン単独	スルファサラジン及び MT-6548 併用
N	26	26
t_{max} (h)	5.00 (2.00, 7.99)	3.99 (2.01, 6.00)
C_{max} (μg/mL)	11.2 (54.7) [6.12]	29.2 (42.6) [12.44]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	97.2 (61.1) [59.36]	424 (49.7) [210.5]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	97.7 (60.9) [59.49]	432 (50.5) [217.9]
k_{el} (h^{-1})	0.0629 (22.2) [0.01395]	0.0416 (16.9) [0.00702]
$t_{1/2}$ (h)	11.5 (21.8) [2.52]	17.2 (19.2) [3.29]
CL/F (L/h)	7.32 (74.8) [5.475]	1.56 (72.1) [1.125]
パート 2，アーム 1：スルファピリジンの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	スルファサラジン単独	スルファサラジン及び MT-6548 併用
N	26	26
t_{max} (h)	10.0 (6.00, 18.0)	7.01 (4.00, 12.0)
C_{max} (μg/mL)	2.87 (44.5) [1.278]	2.41 (43.8) [1.054]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	55.0 (74.2) [40.77]	51.3 (70.5) [36.17]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	55.6 (74.7) [41.56]	52.5 (72.3) [37.96]
k_{el} (h^{-1})	0.0996 (48.1) [0.04081]	0.0608 (37.4) [0.02274]
$t_{1/2}$ (h)	8.41 (48.1) [4.042]	12.8 (34.5) [4.43]

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

パート 2，アーム 1：メサラジンの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	スルファサラジン単独	スルファサラジン及び MT-6548 併用
N	26	26
t_{max} (h)	8.00 (6.00, 18.0)	7.99 (5.00, 12.0)
C_{max} (μg/mL)	0.0366 (97.2) [0.03558]	0.0348 (70.7) [0.02462]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	0.267 (62.0) [0.1652]	0.359 (45.5) [0.1643]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	0.292 (61.1) [0.1783] [a)]	0.386 (45.9) [0.1769]
k_{el} (h^{-1})	0.0479 (60.1) [0.02879] [a)]	0.0308 (42.9) [0.01319]
$t_{1/2}$ (h)	24.0 (83.2) [19.94] [a)]	26.5 (40.9) [10.84]
パート 2，アーム 2：プラバスタチンの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	プラバスタチン単独	プラバスタチン及び MT-6548 併用
N	25	25
t_{max} (h)	0.995 (0.496, 1.50)	1.50 (0.998, 2.00)
C_{max} (ng/mL)	62.9 (51.7) [32.49]	49.9 (47.7) [23.79]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	151 (50.6) [76.3]	153 (50.4) [77.3]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	153 (53.3) [81.5] [a)]	152 (46.7) [70.9] [b)]
k_{el} (h^{-1})	0.316 (33.0) [0.1040] [a)]	0.295 (30.1) [0.0889] [b)]
$t_{1/2}$ (h)	2.82 (86.6) [2.444] [a)]	2.61 (37.4) [0.977] [b)]
CL/F (L/h)	361 (64.3) [231.8] [a)]	338 (55.7) [188.1] [b)]
パート 3，アーム 1：アトルバスタチンの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	アトルバスタチン単独	アトルバスタチン及び MT-6548 併用
N	24	24
t_{max} (h)	0.667 (0.328, 4.00)	2.00 (0.661, 4.02)
C_{max} (ng/mL)	19.6 (35.9) [7.01]	20.1 (50.1) [10.10]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	74.4 (39.4) [29.34]	108 (44.3) [47.9]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	78.0 (40.0) [31.19]	112 (43.6) [48.9]
k_{el} (h^{-1})	0.140 (12.6) [0.0177]	0.136 (16.2) [0.0221]
$t_{1/2}$ (h)	5.03 (12.8) [0.645]	5.22 (17.3) [0.904]
CL/F (L/h)	580 (32.2) [186.8]	415 (37.8) [156.5]

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

パート 3，アーム 1：o-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	アトルバスタチン単独	アトルバスタチン及び MT-6548 併用
N	24	24
C_{max} (ng/mL)	16.7 (43.6) [7.28]	14.7 (37.9) [5.56]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	101 (32.2) [32.6]	113 (34.4) [38.9]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	108 (32.4) [34.9]	121 (33.1) [39.9]
パート 3，アーム 1：p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	アトルバスタチン単独	アトルバスタチン及び MT-6548 併用
N	24	24
C_{max} (ng/mL)	0.729 (64.1) [0.4674]	1.830 (70.2) [1.283]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	10.1 (53.1) [5.36]	17.8 (54.1) [9.63]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	13.0 (52.3) [6.78]	21.6 (51.5) [11.12] [b)]
パート 3，アーム 2：シンバスタチンの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	シンバスタチン単独	シンバスタチン及び MT-6548 併用
N	23	23
t_{max} (h)	0.994 (0.328, 2.99)	2.00 (0.662, 7.99)
C_{max} (ng/mL)	11.1 (74.7) [8.32]	12.4 (45.6) [5.67]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	34.3 (51.6) [17.67]	64.3 (41.3) [26.57]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	37.5 (53.1) [19.92]	68.9 (41.1) [28.36]
k_{el} (h^{-1})	0.146 (45.9) [0.0671]	0.123 (30.0) [0.0370]
$t_{1/2}$ (h)	6.02 (56.1) [3.373]	6.22 (35.1) [2.181]
CL/F (L/h)	1450 (67.6) [982.1]	693 (44.6) [309.1]
パート 3，アーム 2：β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	シンバスタチン単独	シンバスタチン及び MT-6548 併用
N	23	23
C_{max} (ng/mL)	2.30 (79.5) [1.828]	6.95 (74.6) [5.189]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	21.9 (81.2) [17.78]	57.9 (75.1) [43.44]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	24.9 (77.3) [19.25] [c)]	61.3 (71.3) [43.75] [c)]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）

a) N=24；b) N=23；c) N=22

5.3.3.4—6 Table 11.4.2.3-1，Table 11.4.2.3-3，Table 11.4.2.3-5，Table 11.4.2.3-7，Table 11.4.2.3-9，Table 11.4.2.3-11，Table 11.4.2.3-13，Table11.4.2.3-15，Table 11.4.2.3-17，Table 11.4.2.3-19 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／添付資料番号	A Phase 1 Open-Label, Three Arm Study in Healthy Adult Volunteers to Assess Vadadustat as a Perpetrator in Drug-Drug Interactions with Digoxin, Adeforvir and Furosemide	
CI-0031／5.3.3.4—7	投与方法	パート 1（ジゴキシン） Day 1：絶食下ジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与 Day 1～12：12 日間 Wash-out Day 13～19：MT-6548 600 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与 Day 16：絶食下 MT-6548 600 mg と共にジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与 パート 2（アデホビル） Day 1：絶食下アデホビル 10 mg を単回経口投与 Day 1～3：3 日間 Wash-out Day 4～8：MT-6548 600 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与 Day 7：絶食下 MT-6548 600 mg と共にアデホビル 10 mg を単回経口投与 パート 3（フロセミド） Day 1：絶食下フロセミド 40 mg を単回経口投与 Day 1～2：2 日間 Wash-out Day 3～6：MT-6548 600 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与 Day 6：絶食下 MT-6548 600 mg と共にフロセミド 40 mg を単回経口投与
	目的	主目的： パート 1（ジゴキシン） ジゴキシン単回投与の PK に及ぼす MT-6548 反復投与の影響を検討する． パート 2（アデホビル） アデホビル単回投与の PK に及ぼす MT-6548 反復投与の影響を検討する． パート 3（フロセミド） フロセミド単回投与の PK に及ぼす MT-6548 反復投与の影響を検討する． 副次目的： - MT-6548 反復投与のジゴキシン，アデホビル及びフロセミドの副次的 PK パラメータへの影響を検討する． - MT-6548 をジゴキシン，アデホビル及びフロセミドと併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する．
	試験デザイン	単施設，非盲検，上乗せ試験

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

CI-0031／ 5.3.3.4―7	性別．年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	パート 1（ジゴキシン） 性別：男性 13 名，女性 5 名 年齢 41.8 歳，25～55 歳，体重：70.96±9.72 kg，人種：白人（83.3%），黒人（11.1%），アジア人（6%） パート 2（アデホビル） 性別：男性 8 名，女性 6 名 年齢：34.4 歳，20～55 歳，体重：73.33±10.32 kg，人種：白人（92.9%），黒人（7.1%） パート 3（フロセミド） 性別：男性 12 名，女性 10 名 年齢 42.7 歳，23～53 歳，体重：70.97±13.19 kg，人種：白人（86.4%），黒人（13.6%）

パート 1：ジゴキシンの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	ジゴキシン単独	ジゴキシン及び MT-6548 併用
N	17	17
t_{max} (h)	0.995 (0.497, 1.49)	0.997 (0.747, 2.00)
C_{max} (ng/mL)	2.64 (39.2) [1.035] [a)]	1.79 (40.0) [0.717] [a)]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	36.2 (30.7) [11.10]	33.1 (30.5) [10.08]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	38.0 (30.7) [11.66]	34.7 (30.5) [10.55]
k_{el} (h^{-1})	0.0182 (10.8) [0.00197]	0.0191 (13.6) [0.00259]
$t_{1/2}$ (h)	38.6 (12.0) [4.65]	36.8 (12.4) [4.58]
CL/F (L/h)	14.4 (30.7) [4.42]	15.7 (30.4) [4.78]

パート 2：アデホビルの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	アデホビル単独	アデホビル及び MT-6548 併用
N	14	14
t_{max} (h)	1.01 (0.496, 3.01)	1.50 (0.495, 2.50)
C_{max} (ng/mL)	18.2 (18.9) [3.44]	17.3 (18.9) [3.28]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	200 (16.8) [33.6]	231 (19.7) [45.3]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	203 (16.9) [34.3]	234 (19.8) [46.4]
k_{el} (h^{-1})	0.0897 (9.1) [0.00816]	0.0890 (7.7) [0.00689]
$t_{1/2}$ (h)	7.79 (8.8) [0.682]	7.83 (7. 8) [0.610]
CL/F (L/h)	50.5 (16.0) [8.10]	44.2 (18.1) [7.99]

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

パート 3：フロセミドの PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	フロセミド単独	フロセミド及び MT-6548 併用
N	22	22
t_{max} (h)	1.75 (0.994, 5.00)	2.50 (1.51, 4.00)
C_{max} (ng/mL)	1040 (63.1) [654.9]	1500(21.5) [323.3]
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	2710(48.2) [1306.1]	5540(23.6) [1306.5]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	2800(45.5) [1276.2]	5600 (23.5) [1313.1]
k_{el} (h^{-1})	0.145 (66.7) [0.0969]	0.192 (42.7) [0.0820]
$t_{1/2}$ (h)	6.57 (49.0) [3.220]	4.01 (26.1) [1.047]
CL/F (L/h)	16.3 (32.6) [5.33]	7.57 (26.2) [1.984]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）

a) N=18

5.3.3.4―7 Table 14.2.1-2，Table 14.2.1-4 及び Table 14.2.1-6 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	A Phase 1, Fixed-Sequence, Open-Label Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Rabeprazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Vadadustat	
CI-0033／ 5.3.3.4―8	投与方法	Day 1：絶食下 MT-6548 300 mg を単回経口投与 Day 2～5：ラベプラゾール 20 mg を 1 日 1 回反復投与 Day 6：絶食下ラベプラゾール 20 mg を単回経口投与の 2 時間後 MT-6548 300 mg を単回経口投与
	目的	主目的 MT-6548 を単回経口投与したときの PK に及ぼすラベプラゾール反復経口投与の影響を検討する. 副次目的 MT-6548 300 mg 及びラベプラゾールを併用したときの安全性及び忍容性を検討する.
	試験デザイン	単施設，非盲検，上乗せ試験
	性別．年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	性別：男性 7 名，女性 12 名 年齢：35.2 歳，22～55 歳，74.3±12.23kg，人種：白人（78.9%），黒人（21%）

MT-6548 の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	MT-6548 単独	MT-6548 及びラベプラゾール併用
N	19	19
t_{max} (h)	2.00 (1.00, 3.51)	2.49 (0.995, 3.51)
C_{max} (μg/mL)	47.3 (11.3) [5.33]	46.2 (12.3) [5.69]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	254 (13.1) [33.3]	245 (13.9) [34.2]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	256 (13.1) [33.5]	247 (13.9) [34.3]
k_{el} (h^{-1})	0.135 (15.0) [0.0203]	0.118 (14.8) [0.0174]
$t_{1/2}$ (h)	5.23 (15.0) [0.784]	6.01 (14.1) [0.846]
CL/F (L/h)	1.19 (12.5) [0.149]	1.23 (11.9) [0.146]

O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	MT-6548 単独	MT-6548 及びラベプラゾール併用
N	19	19
C_{max} (μg/mL)	4.71 (12.0) [0.565]	4.41 (21.5) [0.947]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	34.6 (19.0) [6.57]	32.7 (20.9) [6.83]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	35.7 (18.6) [6.64]	33.6 (20.3) [6.82]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）
5.3.3.4―8 Table 14.2.1-2 及び Table 14.2.1-6 より引用（一部改変）

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号／ 添付資料番号	A Clinical Pharmacological Study to Evaluate the Effects of Oral Irons and Iron-containing Phosphate Binders on the Pharmacokinetics of MT-6548 in Healthy Male Volunteers	
MT-6548-J05／ 5.3.3.4—1	投与方法	コホート 1（クエン酸第一鉄ナトリウム及びクエン酸第二鉄水和物） MT-6548 150 mg 単独，MT-6548 150 mg 及びクエン酸第一鉄ナトリウム（鉄として 200 mg）の併用又は MT-6548 150 mg 及びクエン酸第二鉄水和物（クエン酸第二鉄として 2,000 mg）を併用投与を 3 群 3 期クロスオーバー試験として投与した．MT-6548 及びクエン酸第一鉄ナトリウムは単回投与，クエン酸第二鉄水和物は 1 日 3 回いずれも食後に経口投与し，各投与期間の間隔（Wash-out 期間）は 3 日間とした． コホート 2（スクロオキシ水酸化鉄） MT-6548 150 mg 単独又は MT-6548 150 mg 及びスクロオキシ水酸化鉄（鉄として 1,000 mg）を 2 群 2 期クロスオーバー試験として投与した．MT-6548 は単回投与，スクロオキシ水酸化鉄は 1 日 3 回いずれも食事直前に経口投与し，各投与期間の間隔（Wash-out 期間）は 3 日間とした． コホート 3（硫酸鉄徐放錠） MT-6548 150 mg 単独又は MT-6548 150 mg 及び硫酸鉄徐放錠（鉄として 210 mg）を 2 群 2 期クロスオーバー試験として投与した．いずれも絶食下単回経口投与され，各投与期間の間隔（Wash-out 期間）は 3 日間とした．
	目的	健康成人男性を対象に，MT-6548 と経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を併用投与した際の MT-6548 の PK 及び安全性について検討した．
	試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，クロスオーバー試験
	性別，年齢（平均値，最小値～最大値），体重（平均値±SD），人種	コホート 1（クエン酸第一鉄ナトリウム及びクエン酸第二鉄水和物） 性別：男性 21 名，年齢：30.0 歳，20～44 歳，体重：64.43±6.85 kg，人種：日本人（100%） コホート 2（スクロオキシ水酸化鉄） 性別：男性 20 名，年齢 29.8 歳，20～44 歳，体重：62.91±6.76 kg，人種：日本人（100%） コホート 3（硫酸鉄徐放錠） 性別：男性 20 名，年齢 27.8 歳，20～42 歳，体重：63.09±4.83 kg，人種：日本人（100%）

コホート 1（クエン酸第一鉄ナトリウム及びクエン酸第二鉄水和物）：MT-6548 の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]

パラメータ	MT-6548 単独	MT-6548 及びクエン酸第一鉄ナトリウム併用	MT-6548 及びクエン酸第二鉄水和物併用
N	21	20	20
t_{max} (h)	3.00 (1.50, 5.00)	3.00 (1.00, 6.00)	4.00 (1.00, 5.00)
C_{max} (μg/mL)	14.5 (17.9) [2.61]	7.76 (50.6) [3.93]	5.96 (51.9) [3.09]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	100.4 (16.0) [16.1]	47.0 (35.2) [16.6]	36.0 (53.1) [19.1]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	105.3 (16.2) [17.0]	49.2 (34.4) [16.9]	37.2 (52.5) [19.5]
k_{el} (h^{-1})	0.1314 (13.7838) [0.0181]	0.1302 (11.2268) [0.0146]	0.1647 (17.9123) [0.0295]
$t_{1/2}$ (h)	5.38 (14.88) [0.80]	5.39 (11.33) [0.61]	4.33 (16.44) [0.71]

表 2.7.2.5－1　臨床薬理試験の要約（続き）

コホート 2（スクロオキシ水酸化鉄）：MT-6548 の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	MT-6548 単独	MT-6548 及びスクロオキシ水酸化鉄併用
N	20	20
t_{max} (h)	1.00 (0.50, 5.00)	1.00 (0.50, 3.00)
C_{max} (μg/mL)	15.5 (18.3) [2.83]	9.37 (34.3) [3.21]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	96.3 (12.1) [11.7]	46.4 (29.3) [13.6]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	100.2 (12.3) [12.4]	47.7 (29.2) [13.9]
k_{el} (h^{-1})	0.1356 (15.9333) [0.0216]	0.1629 (19.0113) [0.0310]
$t_{1/2}$ (h)	5.22 (14.38) [0.75]	4.40 (19.45) [0.86]
コホート 3（硫酸鉄徐放錠）：MT-6548 の PK パラメータ，平均値（%CV）[SD]		
パラメータ	MT-6548 単独	MT-6548 及び硫酸鉄徐放錠併用
N	20	20
t_{max} (h)	2.00 (1.00, 3.00)	3.00 (0.50, 5.00)
C_{max} (μg/mL)	27.1 (21.9) [5.93]	2.65 (73.4) [1.95]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	125.0 (13.8) [17.2]	14.9 (69.8) [10.4]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	129.3 (14.0) [18.1]	16.0 (66.7) [10.7]
k_{el} (h^{-1})	0.1354 (14.3433) [0.0194]	0.1518 (32.8768) [0.0499]
$t_{1/2}$ (h)	5.23 (15.90) [0.83]	5.05 (32.24) [1.63]

%CV：変動係数；SD：標準偏差；t_{max}：中央値（最小値，最大値）

5.3.3.4—1 Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.2，Table 14.2.2.3 及び Table 14.2.2.4 より引用（一部改変）

バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg
製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　試験対象患者集団及び検討する効果 9
2.7.3.1.2　対照薬 10
2.7.3.1.3　Hb 値の目標範囲 11
2.7.3.1.4　用量調節 11
2.7.3.1.5　前治療 ESA 製剤 13
2.7.3.1.6　有効性の評価項目 14
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 16
2.7.3.2.1　国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験） 16
2.7.3.2.2　国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J02 試験） 18
2.7.3.2.3　国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験） 18
2.7.3.2.4　国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J04 試験） 19
2.7.3.2.5　国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0021 試験） 20
2.7.3.2.6　国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0022 試験） 21
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.3.3.1　試験対象集団 22
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 38
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 191
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 265
2.7.3.4.1　用法 265
2.7.3.4.2　用量 266
2.7.3.4.3　特殊集団における用量 310
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 313
2.7.3.6　付録 317
2.7.3.7　長期有効性データ 330
2.7.3.7.1　効果の持続，耐薬性 330

2.7.3.7.2　主要有効性評価期間を 24 週間とした妥当性..... 339
2.7.3.7.3　維持用量の妥当性 339
2.7.3.7.4　高用量の ESA 製剤使用中の患者が本剤に切り替えることの妥当性 ... 377

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BMI	body mass index	ボディマス指数
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HD-CKD	hemodialysis dependent chronic kidney disease	血液透析を実施中の慢性腎臓病
LSMean	least squares mean	最小二乗平均
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MITT	modified intent-to-treat	-
MMRM	mixed model repeated measures	反復測定混合モデル
NDD-CKD	nondialysis dependent chronic kidney disease	保存期慢性腎臓病
PD	pharmacodynamics	薬力学的作用
PD-CKD	peritoneal dialysis chronic kidney disease	腹膜透析を実施中の慢性腎臓病
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
TIBC	total iron binding capacity	総鉄結合能
TSAT	transferrin saturation	トランスフェリン飽和度

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

MT-6548 の有効性評価に用いた治験の要約を表 2.7.3.1－1 に示した．なお，治験の詳細は 2.7.6 に示した．

MT-6548 の腎性貧血治療薬としての有効性を評価するにあたり，国内で実施した試験は，主として「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付　薬食審査発 0930 第 1 号）を参考に，試験デザインを設定した．主な試験デザインについて，以降の項に説明した．

表 2.7.3.1－1　有効性評価に用いた治験の要約

試験番号	施設数 場所	試験開始日 登録状況 試験終了日 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬 比較対照薬 投与量 投与方法 投与経路	試験の目的	登録時/ 完了時の 被験者数	試験期間	男性/女性 年齢の 中央値 (範囲)[b]	対象 選択基準	主たるエンドポイント	添付資料番号 (評価/参考)
MT-6548-J01	86 施設 国内	2017/10/30 完了 2019/1/8 304/300	多施設共同, ランダム化, 非盲検, 実薬対照, 並行群間比較	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回, 経口投与 比較対照薬: ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え) 15-180 μg, 1 週若しくは 2 週若しくは 4 週に 1 回, 皮下投与	有効性 安全性	MT-6548 群: 151/130 darbepoetin 群: 153/141	52 週 (治療期間 I 期:24 週, 治療期間 II 期:28 週)	MT-6548 群: 75/76, 73.0 (33, 94) darbepoetin 群: 73/80, 74.0 (33, 93)	NDD-CKD に伴う貧血患者(Conversion 集団[c], Correction 集団[d]) Hb 値: Correction 集団 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満 Conversion 集団 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下	20 週及び 24 週の平均 Hb 値	5.3.5.1—6 (治療期間 24 週固定データ) 5.3.5.1—8 (最終固定データ) (評価)
MT-6548-J02	25 施設 国内	2018/1/3 完了 2018/12/6 42/40	多施設共同, 非盲検, 非対照	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回, 経口投与	有効性 安全性	42/36	24 週	30/12, 66.0 (25, 82)	PD-CKD に伴う貧血患者(Conversion 集団[c], Correction 集団[d]) Hb 値: Correction 集団 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満 Conversion 集団 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下	20 週及び 24 週の平均 Hb 値	5.3.5.2—1 (評価)

表 2.7.3.1－1　有効性評価に用いた治験の要約（続き）

試験番号	施設数 場所	試験開始日 登録状況 試験終了日 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬 比較対照薬 投与量 投与方法 投与経路	試験の目的	登録時/ 完了時の被験者数	試験期間	男性/女性 年齢の 中央値 (範囲)[b]	対象 選択基準	主たる エンドポイント	添付資料番号 (評価/参考)
MT-6548-J03	115 施設 国内	2018/2/14 完了 2018/12/12 323/300	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回, 経口投与 比較対照薬: ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え) 5-180 μg, 1 週若しくは 2 週若しくは 4 週に 1 回,静脈内投与	有効性 安全性	MT-6548 群: 162/136 darbepoetin 群: 161/152	52 週 (治療期間 I 期:24 週, 治療期間 II 期:28 週)	MT-6548 群: 104/58, 68.0 (29, 83) darbepoetin 群: 109/52, 67.0 (30, 89)	HD-CKD に伴う貧血患者 (Conversion 集団[c]) Hb 値: 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	20 週及び 24 週の平均 Hb 値	5.3.5.1—7 (治療期間 24 週固定データ) 5.3.5.1—9 (最終固定データ) (評価)
MT-6548-J04	25 施設 国内	2018/3/5 完了 2018/12/17 24/20	多施設共同, 非盲検, 非対照	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回, 経口投与	有効性 安全性	24/21	24 週	19/5, 66.0 (36, 82)	HD-CKD に伴う貧血患者 (Correction 集団[d]) Hb 値: 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満	20 週及び 24 週の平均 Hb 値	5.3.5.2—2 (評価)
CI-0021	30 施設 国内	2016/10/27 完了 2017/7/4 51/48	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較, 用量設定	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回, 経口投与 比較対照薬: プラセボ, 1 日 1 回, 経口投与	有効性 安全性	MT-6548 群: 37/33 プラセボ群[a]: 14/13	16 週 (主要有効性評価期間:6 週, 用量調節維持期間[a]:10 週)	MT-6548 群: 19/18, 70.0 (35, 87) プラセボ群: 10/4, 71.5 (42, 89)	NDD-CKD に伴う貧血患者(Correction 集団[d]) Hb 値: 10 5 g/dL 以下	投与前平均値から 6 週後までの Hb 値の変化量	5.3.5.1—1 (評価)

表 2.7.3.1－1　有効性評価に用いた治験の要約（続き）

試験番号	施設数 場所	試験開始日 登録状況 試験終了日 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬 比較対照薬 投与量 投与方法 投与経路	試験の目的	登録時/ 完了時の被験者数	試験期間	男性/女性 年齢の 中央値 (範囲)[b]	対象 選択基準	主たる エンドポイント	添付資料番号 (評価/参考)
CI-0022	31 施設 国内	2016/12/19 完了 2017/10/24 60/48	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較, 用量設定	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回, 経口投与 比較対照薬: プラセボ, 1 日 1 回, 経口投与	有効性 安全性	MT-6548 群: 45/35 プラセボ群[a]: 15/5	16 週 (主要有効性評価期間:6 週, 用量調節維持期間:10 週)	MT-6548 群: 32/12, 64.5 (45, 77) プラセボ群: 8/6, 69.0 (46, 78)	HD-CKD に伴う貧血患者 (Correction 集団[d]) Hb 値: 10.0 g/dL 未満	投与前平均値から 6 週後までの Hb 値の変化量	5.3.5.1—2 (評価)

a.　プラセボ群は用量調節維持期間の開始時から全例 MT-6548 錠の投与に切り替えた
b.　ベースラインにおける年齢を示す
c.　既承認の腎性貧血治療薬で治療されている患者集団
d.　未治療又は既承認薬を一定期間 Wash-out した患者集団
NDD-CKD：保存期慢性腎臓病；PD-CKD：腹膜透析を実施中の慢性腎臓病；HD-CKD：血液透析を実施中の慢性腎臓病

2.7.3.1.1　試験対象患者集団及び検討する効果

腎性貧血治療薬の有効性を評価するにあたり，「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付　薬食審査発 0930 第 1 号）では，腎性貧血を透析（血液透析又は腹膜透析）施行中の患者と保存期慢性腎臓病（以下，NDD-CKD）の患者に分けて考えることとされている．更に，透析療法の中でも，血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下，HD-CKD）患者と腹膜透析を実施中の慢性腎臓病（以下，PD-CKD）患者では，腎性貧血治療の目標 Hb 値が異なる（1）．これらのことから，MT-6548 の有効性は，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者についてそれぞれ評価した．

また，「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付　薬食審査発 0930 第 1 号）では，腎性貧血患者では既承認の腎性貧血治療薬で治療されている患者が多いことから，腎性貧血治療薬により Hb 値が安定して維持されている患者を対象に，既承認薬から被験薬に切り替えた後の Hb 値が，切り替える前と同様に目標の範囲内に安定して維持されるか（以降，切替え維持効果と記載）を検討する必要があり，更に，未治療又は既承認薬を一定期間 Wash-out した患者を対象に被験薬の使用を開始し，Hb 値が上昇し，目標範囲に維持されるか（以降，改善維持効果と記載）を検討する必要があるとされている．以上から，MT-6548 の有効性は，既承認の腎性貧血治療薬からの切替え維持効果と，未治療又は既承認薬を一定期間 Wash-out した患者に対する改善維持効果についてそれぞれ評価した．主要有効性評価期間は，切替え維持効果及び改善維持効果の評価が可能な 24 週間を設定した．また，NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者の中には，腎性貧血治療薬の治療によって Hb 値をコントロールできるにもかかわらず，投薬アドヒアランスの低さや，経済的事情等により腎性貧血治療薬の十分な投与が受けられないために，Hb 値を目標範囲にコントロールできない患者も存在すると考えられる．そのため，NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者を対象とした治験では，腎性貧血治療薬で治療していても Hb 値が目標範囲に達していない患者に対する切替え維持効果についても評価した．以降，既承認の腎性貧血治療薬で治療されている患者集団を Conversion 集団，Conversion 集団のうち，スクリーニング期間の平均 Hb 値（最新 2 回の平均値）が，NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者の目標 Hb 範囲の下限である 11.0 g/dL 以上の集団及び 11.0 g/dL 未満の集団を，それぞれ Conversion（Hb≥11.0）集団及び Conversion（Hb<11.0）集団，未治療又は既承認薬を一定期間 Wash-out した患者集団を Correction 集団と記載した．各治験において評価した対象集団（NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者又は HD-CKD 患者）及び効果（切替え維持効果及び改善維持効果）を表した有効性評価の概観を図 2.7.3.1－1 に示した．

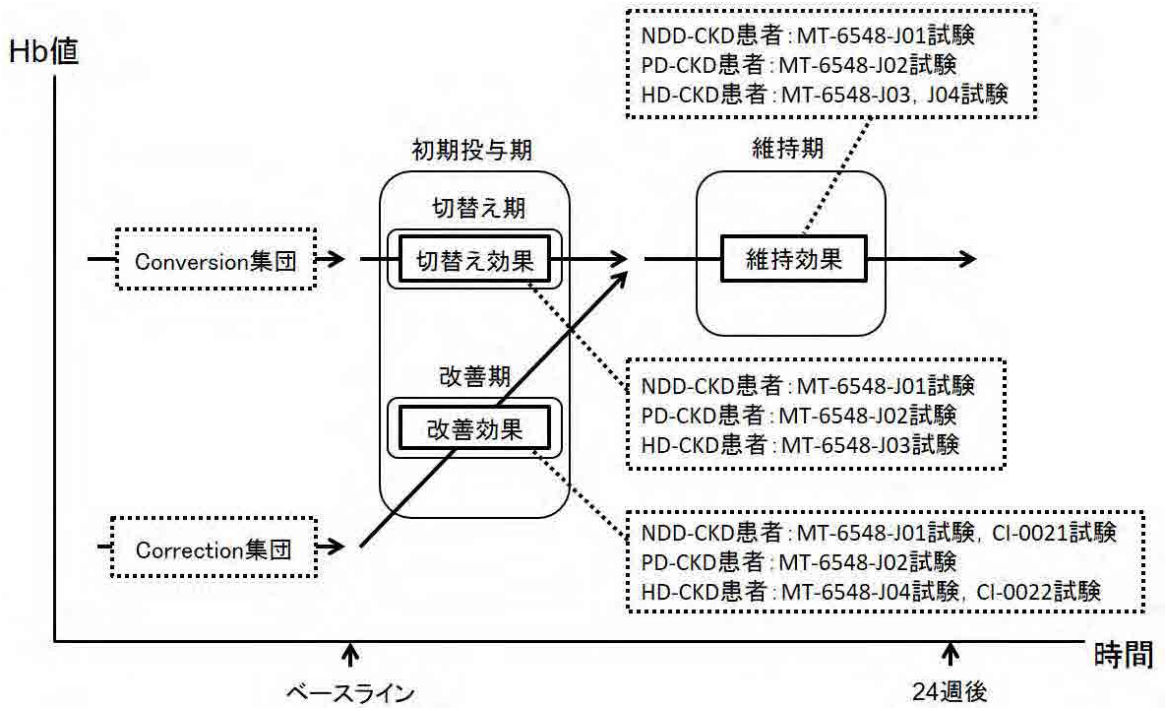


図 2.7.3.1－1　有効性評価の概観

2.7.3.1.2　対照薬

「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付　薬食審査発 0930 第 1 号）では，第 III 相試験では原則として標準薬に対する非劣性若しくは同等性，又はプラセボに対する優越性を検証することとされている．MT-6548 の有効性評価では，標準薬であるダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性を検証した．なお，PD-CKD 患者は少ないことが想定されたため，治験の実施可能性を考慮し，対照群は設定しなかった．NDD-CKD 患者を対象とした MT-6548-J01 試験は，非盲検試験として実施した．二重盲検下で実施する場合は，ダブルダミー法を用いて注射によってプラセボを投与しなければならず，注射剤による治療が必要でない被験者に対しても，注射による治験薬投与が必要となる．このことから，被験者への侵襲性及び倫理性を考慮し，NDD-CKD 患者を対象とした MT-6548-J01 試験は，非盲検試験とした．なお，本治験の有効性は Hb 値等の客観的指標を用いていること，治験薬の用量調節は治験実施計画書で定めたガイドラインに従い Hb 値の変動に基づいて実施することから，有効性評価に対して主観的評価によるバイアスが生じる可能性は小さい．一方，HD-CKD 患者を対象とした MT-6548-J03 試験は，既存の透析回路を通して対照薬又は対照薬のプラセボの静脈内投与が可能であり，被験者への新たな侵襲が必要ないことからダブルダミー法による二重盲検下で実施した．

2.7.3.1.3　Hb 値の目標範囲

国内第 III 相試験及び第 II 相試験では，Hb 値を目標範囲内にコントロールするよう用量調節を行った．Hb 値の目標範囲は，国内第 III 相試験では，日本透析医学会による「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」（1）を参考に，NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者で 11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満，HD-CKD 患者で 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満とした．また，国内第 II 相試験については, 試験立案時に国際共同第 III 相試験への参加を検討していたため, NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれも 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を目標範囲とした．

2.7.3.1.4　用量調節

国内第 III 相試験及び第 II 相試験では，各治験で設定した用量調節アルゴリズムに従い，用量調節を行った．

MT-6548 錠の維持用量は，1 日 1 回 150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg で調節した．

ダルベポエチンアルファ注の維持用量は，ネスプ®の添付文書を参考に，NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験（MT-6548-J01 試験）では皮下投与とし，15 μg，30 μg，60 μg，90 μg，120 μg 及び 180 μg で，HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験（MT-6548-J03 試験）では静脈内投与とし，5 μg，10 μg，15 μg，20 μg，30 μg，40 μg，50 μg，60 μg，80 μg，100 μg，120 μg，140 μg，160 μg 及び 180 μg で調節した．また，投与間隔は 1 週に 1 回，2 週に 1 回又は 4 週に 1 回とした．

国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験）及び国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J02 試験）の用量調節アルゴリズムは以下のとおりである．

- 増量の間隔は原則 4 週間以上とし，減量の間隔には規定を設けないが，頻繁な用量調節は避けることとした．
- Hb 値が急速に上昇した場合（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合），1 段階減量とした．
- Hb 値が 11.0 g/dL 未満の場合，1 段階増量した．ただし，Hb 値の急速な上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合）を伴っている場合は増量せず，1 段階減量した．
- Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合，1 段階減量した．
- Hb 値が 13.0 g/dL を超え 13.5 g/dL 以下となり，かつ Hb 値が急速に上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合）した場合は，治験薬の投与を中断し，13.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で治験薬の投与を再開した．
- Hb 値が 13.5 g/dL を超えた場合は，治験薬の投与を中断し，13.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で治験薬の投与を再開した．

上記に加えて，MT-6548-J01 試験ではダルベポエチンアルファ注について以下の基準を設定

した.

- ダルベポエチンアルファ注の増量の間隔は原則 2 週間以上とし，減量の間隔には規定を設けないが，頻繁な用量調節は避けることとした.
- Hb 値が 11.0～12.5 g/dL で維持されている場合，用量をその時点での 1 回の用量の 2 倍とし，投与間隔を週 1 回から 2 週に 1 回又は 2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更することを可能とした.
- 1 回あたり 180 μg を投与しても目標 Hb 値に達しない場合には，用量をその時点での 1 回の用量の 1/2 とし，投与間隔を 4 週に 1 回から 2 週に 1 回又は 2 週に 1 回から週 1 回に変更することとした.

国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）及び国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J04 試験）の用量調節アルゴリズムは以下のとおりである.

- MT-6548 錠の増量の間隔は原則 4 週間以上，減量の間隔は原則 2 週間以上とした.
- Hb 値が急速に上昇した場合（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合），1 段階減量とした.
- Hb 値が 10.0 g/dL 未満の場合，1 段階増量した．ただし，Hb 値の急速な上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合）を伴っている場合は増量せず，1 段階減量した.
- Hb 値が 11.5 g/dL を超えた場合，1 段階減量した.
- Hb 値が 12.0 g/dL を超え 13.0 g/dL 以下となり，かつ Hb 値が急速に上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合）した場合は，治験薬の投与を中断し，12.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で治験薬の投与を再開した.
- Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合は，治験薬の投与を中断し，12.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で治験薬の投与を再開した.

上記に加えて，MT-6548-J03 試験ではダルベポエチンアルファ注について以下の基準を設定した.

- ダルベポエチンアルファ注の増量及び減量の間隔は原則 2 週間以上とした.
- Hb 値が 10.0～11.5 g/dL で維持されている場合，用量をその時点での 1 回の用量の 2 倍とし，投与間隔を週 1 回から 2 週に 1 回又は 2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更することを可能とした.
- 1 回あたり 180 μg を投与しても目標 Hb 値に達しない場合には，用量を 1 回あたり 80 μg 又は 100 μg とし，投与間隔を 4 週に 1 回から 2 週に 1 回又は 2 週に 1 回から週 1 回に変更することとした．用量を 1 回あたり 80 μg とするか 100 μg とするかは，治験責任（分担）医師の判断で決定することとした.

国内第 II 相試験である国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験

（CI-0021 試験）及び国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0022 試験）の用量調節方法は以下のとおりである．

主要有効性評価期間（1～6 週後）では，1 日あたり 150 mg（150 mg の MT-6548 又はプラセボを 1 錠），300 mg（150 mg の MT-6548 又はプラセボを 2 錠）又は 600 mg（150 mg の MT-6548 又はプラセボを 4 錠）の固定用量で，治験薬を投与した．治験薬の増量は不可としたが，以下の場合は治験薬の減量又は休薬を可能とした．

- Hb 値が急速に上昇した場合（例えば，2 週間の変化量が 1 g/dL を超えた場合），1 錠減量する．
- Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合，Hb 値が 12.5 g/dL 以下になるまで治験薬の投与を中断し，その後 1 錠減量したうえで投与を再開する．

用量調節維持期（7～16 週後）では，プラセボを投与されていた被験者は，6 週後の来院時に MT-6548 に切り替えた．各被験者は，6 週後の来院前と同じ錠数で 6 週後の来院後の投与を開始した（例えば，6 週後の来院前に MT-6548 又はプラセボを 2 錠投与していた被験者は，6 週後の来院後は MT-6548 を 2 錠投与した）．その後，以下の用量調節ガイドラインに従い，目標 Hb 値 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下が達成できるように治験薬の用量を調節した．6，8，10，12 及び 14 週後に中央検査機関で測定した Hb 値に基づき，用量調節を行った．

- 4 週間に 1 回を超える頻度での増量は行わない．減量はこれより多い頻度で行ってもよい．頻繁な用量調節は避ける．
- 最初の 6 週間の治療後，Hb 値のベースラインからの上昇が 0.5 g/dL 以下の場合，1 錠増量する．
- Hb 値が 10.0 g/dL を超えるまで，4 週間ごとに 1 錠増量する．（ただし，最大用量は 4 錠とする．）
- Hb 値が急速に上昇した場合（例えば，2 週間の変化量が 1 g/dL を超えた場合），1 錠減量する．
- Hb 値が 10.0 g/dL 未満の場合，1 錠増量する．
- Hb 値が 12.0 g/dL を超えた場合，1 錠減量する．
- Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合，Hb 値が 12.5 g/dL 以下になるまで治験薬の投与を中断し，その後 1 錠減量した上で投与を再開する．
- Hb 値を望ましい値に維持するために用量調節が必要な場合，1 錠ずつ調節する．

2.7.3.1.5　前治療 ESA 製剤

国内第 III 相試験のうち，赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤から治験薬に切り替える Conversion 集団を対象に含む治験では，各治験で設定した前治療 ESA 製剤の種類及び用量に関する選択基準に基づいて被験者を組み入れた．なお，国内第 II 相試験（CI-0021 試験及び CI-0022 試験）は，Conversion 集団を対象に含まなかった．

国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験）及び国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J02 試験）で設定した前治療 ESA 製剤の種類及び用量に関する選択基準は以下のとおりである.

- エポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータ（遺伝子組換え）: 2 週あたり 12000 国際単位以下
- ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）: 2 週あたり 120 μg 以下
- エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）: 4 週あたり 250 μg 以下

国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）で設定した前治療 ESA 製剤の種類及び用量に関する選択基準は以下のとおりである.

- 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）及びエポエチンカッパ（遺伝子組換え）: 週あたり 9000 国際単位以下
- ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）: 週あたり 60 μg 以下
- エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）: 4 週あたり 250 μg 以下

2.7.3.1.6　有効性の評価項目

有効性評価に用いた治験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験，MT-6548-J04 試験，CI-0021 試験及び CI-0022 試験）における有効性の評価項目のうち，本 CTD で評価に用いた有効性評価項目を表 2.7.3.1－2 に示した.「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付　薬食審査発 0930 第 1 号）では，腎性貧血治療における真の最終目標は生命予後や生活の質の改善であるが，これらの評価には長期間の観察を必要とするため，Hb 値等を用いることが多いとあり，国内第 III 相試験及び第 II 相試験ではこれに準じて，主要評価項目を Hb 値とした．Hb 値は個体内変動が大きいことが知られていることから，国内第 III 相試験では，主要評価項目の Hb 値は 20 週及び 24 週後の 2 時点の平均値で評価した．更に，鉄代謝関連指標及び血圧等の評価を実施した.

表 2.7.3.1－2　有効性評価に用いた主な有効性評価項目一覧

	MT-6548-J01	MT-6548-J02	MT-6548-J03	MT-6548-J04	CI-0021	CI-0022
20 週及び 24 週後の平均 Hb 値	◎	○	◎	○	－	－
Hb 値の推移	○	○	○	○	－	－
Hb 値が目標範囲内の被験者の割合	○	○	○	○	－	－
Hb 値の上昇速度	○	－	－	○	○	○
Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合 [a]	○	○	○	○	－	－
投与初期に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合 [a]	○	－	－	○	○	○
Hb 値が目標範囲内に到達するまでの日数	○	－	－	○	－	－
Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合 [a]	－	－	○	○	－	－
Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合 [a]	○	○	－	－	－	－
Hb 値の投与前平均値から 6 週後までの平均変化量の群間差	－	－	－	－	◎	◎
Hb 値の投与前平均値からの平均変化量の推移	－	－	－	－	○	○
治験薬の平均投与量	○	○	○	○	－	－
治験薬の投与量の分布	○	○	○	○	－	－
治験薬の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合	○	○	○	○	－	－
救済治療を受けた被験者の割合	○	○	○	○	－	－
血清鉄のベースラインからの変化量	○	○	○	－	－	－
TIBC のベースラインからの変化量	○	○	○	－	－	－
TSAT のベースラインからの変化量	○	○	○	－	－	－
血清フェリチン値のベースラインからの変化量	○	○	○	－	－	－
ヘプシジンのベースラインからの変化量	○	○	○	－	－	－
平均赤血球容積のベースラインからの変化量	○	○	○	－	－	－
平均赤血球ヘモグロビン量のベースラインからの変化量	○	○	○	－	－	－
鉄剤の月あたりの平均投与量	○	○	○	－	－	－
エリスロポエチンのベースラインからの変化量	○	○	○	－	－	－
収縮期血圧のベースラインからの変化量	○	○	○	－	－	－
拡張期血圧のベースラインからの変化量	○	○	○	－	－	－

◎：主要評価項目，○：主要評価項目以外の評価項目，－：該当せず
a. 安全性評価項目として設定しているが，有効性評価の際に検討したため，本表に含めた
TIBC：総鉄結合能；TSAT：トランスフェリン飽和度

ダルベポエチンアルファとの非劣性を検証する試験（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験）における主要評価項目は，20 週及び 24 週後の平均 Hb 値とした．国内第 III 相検証的試験（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験）の主要有効性評価項目は，反復測定混合モデル（以下，MMRM）を用いて求めた MT-6548 群の 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI が目標範囲内に含まれることを確認した後に，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性を検証した．非劣性マージンは -0.75 g/dL（MT-6548 群 - darbepoetin 群）と設定した．

また，切替え維持効果及び改善維持効果を経時的な Hb 値の変動から検討するため，治療期間各評価時期の Hb 値を評価した．

更に，「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」（1）で設定されている目標 Hb 値に基づいて貧血治療効果を検討するため，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD に伴う貧血患者で設定されている目標 Hb 値の範囲内の被験者割合を評価した．

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

MT-6548 の有効性評価に用いた治験の要約を表 2.7.3.1－1 に示した．

MT-6548 の有効性は，国内治験である MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験，MT-6548-J04 試験，CI-0021 試験及び CI-0022 試験より評価した．

2.7.3.2.1　国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験）

資料番号：5.3.5.1—6（評価資料）

NDD-CKD に伴う貧血患者を対象に，Hb 値を指標とし，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬として MT-6548 の非劣性を検証すると共に，MT-6548 の長期投与時の安全性を検討することを目的に試験を実施した．また，ESA 製剤による治療を受けていない患者集団における MT-6548 による Hb 値の改善維持効果を検討するとともに，ESA 製剤による治療を受けている患者集団における MT-6548 による Hb 値の切替え維持効果を検討した．本治験は多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間比較試験とした．

選択基準として，20 歳以上，性別は不問，同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）（2）に基づき慢性腎臓病（以下，CKD）と診断されている患者，スクリーニング期間の推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）が 60 mL/min/1.73m^2 未満で，透析治療を実施していない患者などを設定した．また，Correction 集団はスクリーニング期間開始日前 8 週以降 ESA 製剤の投与を受けていない又は同意取得時に ESA 製剤を使用している場合は，同意取得後に使用を中止し，8 週間以上の Wash-out を実施した患者，スクリーニング期間の平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の患者とし，Conversion 集団はスクリーニング期間開始日前 8 週以降，同一の ESA 製剤を同一経路，同一間隔，規定の用量で投与を受け，スクリーニング期間の平均 Hb 値が 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下の患者とした．

対象としての適格性を確認後，MT-6548 群又は darbepoetin 群に 1：1 の割付比にて非盲検下

でランダムに割付けた．MT-6548 群は MT-6548 錠を初回用量として 1 日 1 回 300 mg，維持用量として 1 日 1 回 150～600 mg を投与した．darbepoetin 群はダルベポエチンアルファ注を，Correction 集団では初回用量として 2 週に 1 回 30 μg を，Conversion 集団では初回用量として切替え前の ESA 製剤によって規定された用量を投与し，維持用量として両集団ともに 1 週に 1 回，2 週に 1 回又は 4 週に 1 回の投与間隔で 1 回 15～180 μg を投与した．両群とも維持用量は，目標 Hb 値の 11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満が達成できるように規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減することとした．鉄剤は，血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又はトランスフェリン飽和度（以下，TSAT）20%以上を目安とし，これを維持できるよう，投与することとした．鉄含有リン吸着剤の新たな使用は原則禁止とした．治療期間は治療期間開始から 24 週後までの治療期間 I 期と 24 週後から 52 週後までの治療期間 II 期とした．有効性は主に治療期間 I 期の結果を用いて評価した．本治験の目標被験者数は，合計 300 名とし，各集団の目標被験者数は，Correction 集団を 100 名，Conversion 集団を 200 名とした．なお，Conversion 集団のうち，Conversion（Hb≥11.0）集団及び Conversion（Hb<11.0）集団の被験者数の上限は 120 名とした．

MT-6548-J01 試験の開始時は, MT-6548 の維持用量を, 1 日 1 回 150～750 mg と設定したが，その後，1 日 1 回 150～600 mg へ変更した．これは，過去に実施した非臨床試験の再評価において，ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.1 及び 2.6.6.3.1.2）で認められた死亡／瀕死が血管内溶血に起因する可能性が示唆されたことによる変更である. 当該血管内溶血の可能性を踏まえて，上限用量は国内外の治験において投与経験が多く，患者に対する安全性及び忍容性が広く確認されている 600 mg へ変更した．ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験で認められた死亡／瀕死が血管内溶血に起因する可能性を検証するために追加の非臨床試験を実施した結果（2.6.6.8.2.1 及び 2.6.6.8.2.2），当該死亡は血管内溶血に起因したものではなく，MT-6548 が溶血を引き起こすリスクは低いと判断され，国内第 III 相試験で 750 mg を上限用量として設定することは安全性上問題ないと考えられた．しかしながら，治験の進捗を考慮した結果，再度治験実施計画書を改訂し，上限用量を 750 mg とした場合でも，750 mg に増量可能となる被験者は少数となることが想定されたこと，被験者によって 750 mg へ増量可能となるタイミング（MT-6548 投与開始後の経過日数）が異なるため，結果の解釈が困難となる可能性が考えられたことから，上限用量を 750 mg に戻さず，600 mg として治験を継続した．

なお，上限用量の変更は治験開始の約 3 か月後に実施されており，この期間に MT-6548 750 mg を投与された被験者はいなかったことから，当該上限用量の変更が，治験の結果の解釈に影響を与えることはないと考えた．

有効性の解析は最大の解析対象集団（以下，FAS）を対象とし，治療期間 I 期に移行した 304 名（MT-6548 群 151 名，darbepoetin 群 153 名）すべてが FAS に含まれた．

主要評価項目である MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 11.66 g/dL 及び 11.49～11.84 g/dL，darbepoetin 群で 11.93 g/dL 及び 11.76～12.10 g/dL であった. いずれの群も 95%CI は目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）

であった.

また，MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は，-0.26 g/dL 及び -0.50～ -0.02 g/dL であった．群間差（MT-6548 群 - darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された.

2.7.3.2.2　国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J02 試験）

資料番号：5.3.5.2—1（評価資料）

PD-CKD に伴う貧血患者を対象とし，MT-6548 の有効性及び安全性を検討することを目的に試験を実施した．また，ESA 製剤による治療を受けていない患者集団における MT-6548 による Hb 値の改善維持効果を検討すると共に，ESA 製剤による治療を受けている患者集団における MT-6548 による Hb 値の切替え維持効果を検討した．本治験は多施設共同，非対照，非盲検試験とした.

選択基準として，20 歳以上，性別は不問，同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）(2) に基づき CKD と診断されている患者，腹膜透析治療を受けている患者などを設定した．また，Correction 集団はスクリーニング期間開始日前 8 週以降 ESA 製剤の投与を受けておらず，スクリーニング期間の平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の患者とし，Conversion 集団はスクリーニング期間開始日前 8 週以降，同一の ESA 製剤を同一経路，同一間隔，規定の用量で投与を受け，スクリーニング期間の平均 Hb 値が 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下の患者とした.

対象としての適格性を確認後，MT-6548 錠を初回用量として 1 日 1 回 300 mg，維持用量として 1 日 1 回 150～600 mg を投与した．維持用量は，目標 Hb 値の 11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満が達成できるように規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減することとした．鉄剤は，血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上を目安とし，これを維持できるよう，投与することとした．鉄含有リン吸着剤の新たな使用は原則禁止とした．治療期間は治療期間開始から 24 週後までとした．本治験の対象となる患者は少ないことが想定されたため，治験の実施可能性を考慮し，目標被験者数を 40 名とした.

有効性の解析は FAS を対象とし，治療期間に移行した 42 名すべてが FAS に含まれた.

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，11.35 g/dL 及び 10.99～11.70 g/dL であり，LSMean は目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった.

2.7.3.2.3　国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）

資料番号：5.3.5.1—7（評価資料）

HD-CKD に伴う貧血を有し，ESA 製剤による治療を受けている患者を対象に，Hb 値を指標

とし，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬として MT-6548 の非劣性を検証すると共に，MT-6548 の長期投与時の安全性を検討することを目的に試験を実施した．また，ESA 製剤による治療を受けている患者集団における MT-6548 による Hb 値の切替え維持効果を検討した．本治験は多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，並行群間比較試験とした．

選択基準として，20 歳以上，性別は不問，同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）（2）に基づき CKD と診断されている患者，週 3 回の血液透析又は血液透析ろ過のいずれか一方を受けている患者，スクリーニング期間開始日前 8 週以降，同一の ESA 製剤を同一経路，同一間隔，規定の用量で投与を受け，スクリーニング期間の平均 Hb 値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者などを設定した．

対象としての適格性を確認後，MT-6548 群又は darbepoetin 群に 1 : 1 の割付比にてランダムに割付けた．MT-6548 群は MT-6548 錠とダルベポエチンアルファ注プラセボを投与した．darbepoetin 群は MT-6548 錠プラセボとダルベポエチンアルファ注を投与した．MT-6548 錠は初回用量として 1 日 1 回 300 mg，維持用量として 1 日 1 回 150～600 mg を投与した．ダルベポエチンアルファ注は，初回用量として切替え前の ESA 製剤によって規定された用量を投与し，維持用量として 1 週に 1 回，2 週に 1 回又は 4 週に 1 回の投与間隔で 1 回 5～180 μg を投与した．両群とも維持用量は，目標 Hb 値の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満が達成できるように規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減することとした．鉄剤は，血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上を目安とし，これを維持できるよう，投与することとした．鉄含有リン吸着剤の新たな使用は原則禁止とした．治療期間は治療期間開始から 24 週後までの治療期間 I 期と 24 週後から 52 週後までの治療期間 II 期とした．有効性は主に治療期間 I 期の結果を用いて評価した．本治験の目標被験者数は，合計 300 名とした．

有効性の解析は FAS を対象とし，治療期間 I 期に移行した 323 名（MT-6548 群 162 名，darbepoetin 群 161 名）すべてが FAS に含まれた．

主要評価項目である MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 10.61 g/dL 及び 10.45～10.76 g/dL，darbepoetin 群で 10.65 g/dL 及び 10.50～10.80 g/dL であった．いずれの群も 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の 95%CI は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった．

また，MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は -0.05 g/dL 及び -0.26～0.17 g/dL であった．群間差（MT-6548 群 - darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された．

2.7.3.2.4　国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J04 試験）

資料番号：5.3.5.2—2（評価資料）

HD-CKD に伴う貧血を有し，ESA 製剤による治療を受けていない患者を対象に，MT-6548 による Hb 値の改善維持効果及び安全性を検討することを目的に試験を実施した．本治験は多施設共同，非対照，非盲検試験とした．

選択基準として，20 歳以上，性別は不問，同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）（2）に基づき CKD と診断されている患者，週 3 回の血液透析又は血液透析ろ過のいずれか一方を受けている患者，スクリーニング期間開始日前に少なくとも規定の期間 ESA 製剤の投与を受けていない又は同意取得時に ESA 製剤を使用している場合は，規定の期間 ESA 製剤の Wash-out を実施した患者，スクリーニング期間の平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の患者などを設定した．

対象としての適格性を確認後，MT-6548 錠を初回用量として 1 日 1 回 300 mg，維持用量として 1 日 1 回 150～600 mg を投与した．維持用量は，目標 Hb 値の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満が達成できるように規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減することとした．鉄剤は，血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上を目安とし，これを維持できるよう，投与することとした．鉄含有リン吸着剤の新たな使用は原則禁止とした．治療期間は治療期間開始から 24 週後までとした．本治験の対象となる患者は少ないことが想定されたため，治験の実施可能性を考慮し，目標被験者数を 20 名とした．

有効性の解析は FAS を対象とし，治療期間に移行した 24 名すべてが FAS に含まれた．

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，10.75 g/dL 及び 10.35～11.14 g/dL であり，95%CI は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった．

2.7.3.2.5　国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0021 試験）

資料番号：5.3.5.1—1（評価資料）

NDD-CKD に伴う貧血患者を対象に，1 日 1 回 6 週間の MT-6548 投与と Hb 値の変化量との用量反応関係を評価した．更に，MT-6548 を 1 日 1 回 6 週間経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態（以下，PK）及び薬力学的作用（以下，PD）を評価すると共に，10 週間の用量調節維持期間における用量調節の効果及び Hb 値に対する維持効果を評価した．本治験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験とした．

選択基準として，20 歳以上，性別は不問，eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以下で，透析治療を実施していない患者，Hb 値が 10.5 g/dL 以下の患者などを設定した．

対象としての適格性を確認後，治験薬を 1 錠（MT-6548 150 mg 又はプラセボ），2 錠（MT-6548 300 mg 又はプラセボ）又は 4 錠（MT-6548 600 mg 又はプラセボ）を投与する群のいずれかに，被験者を 1：1：1 の割付比でランダムに割付けた．治験薬の錠数で分けた各群で，MT-6548 群又はプラセボ群に，被験者を 3：1 の割付比でランダムに割付けた．MT-6548 又はプラセボを固定用量で投与する主要有効性評価期間（1～6 週後）と，すべての被験者に MT-6548 を投与し，目標 Hb 値の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下が達成できるように治験薬の用量を規定

の用量調節ガイドラインに従い適宜増減する，用量調節維持期間（7～16 週後）を設けた．プラセボを投与されていた被験者は，6 週後の来院時に MT-6548 に切り替えた．経口鉄剤は，スクリーニングの 28 日以上前から一定用量で投与されている場合は，主要有効性評価期間中（6 週後まで）同一用量で投与を継続することとし，スクリーニング開始時点で投与されていない場合は，主要有効性評価期間中（6 週後まで）の投与開始は禁止した．6 週後以降，血清フェリチン値 100 ng/mL 未満及び TSAT 20%未満の場合は，治験担当医師の判断により，経口鉄剤の用量を調節し，経口鉄剤を投与していない場合は投与開始することとした．本治験の目標被験者数は 48 名（MT-6548 150 mg 群 12 名，MT-6548 300 mg 群 12 名，MT-6548 600 mg 群 12 名及びプラセボ群 12 名）とした．

有効性の解析は Modified intent-to-treat（以下，MITT）を対象とし，治療期間に移行した 51 名（MT-6548 150 mg 群 12 名，MT-6548 300 mg 群 12 名，MT-6548 600 mg 群 13 名，プラセボ群 14 名）すべてが MITT に含まれた．

主要評価項目である，Hb 値の投与前平均値（スクリーニング時及びベースラインの 2 つの Hb 値の平均値）から主要有効性評価期間終了時（6 週後）までの平均変化量は，MT-6548 150 mg 群，MT-6548 300 mg 群及び MT-6548 600 mg 群でそれぞれ 0.438 g/dL（4.47%），1.121 g/dL（11.69%）及び 1.619 g/dL（17.20%）であった．また，プラセボ群では，Hb 値の平均変化量は -0.464 g/dL（-4.81%）であった．あらかじめ規定した主要有効性解析として，MITT 集団を対象に共分散分析（以下，ANCOVA）モデルを用いた解析を行った結果，主要有効性評価期間終了時の MT-6548 群の Hb 値は，投与前平均値から用量依存的に上昇し，この上昇はプラセボ群と比較して MT-6548 群で統計学的に有意であった（MT-6548 150 mg 群；$p = 0.0045$，MT-6548 300 mg 群；$p < 0.0001$，MT-6548 600 mg 群；$p < 0.0001$）．

2.7.3.2.6　国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0022 試験）

資料番号：5.3.5.1—2（評価資料）

HD-CKD に伴う貧血患者を対象に，1 日 1 回 6 週間の MT-6548 経口投与と Hb 値の変化量との用量反応関係を評価した．更に，MT-6548 を 1 日 1 回 6 週間経口投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD を評価すると共に，10 週間の用量調節維持期間における用量調節の効果及び Hb 値に対する維持効果を評価した．本治験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験とした．

選択基準として，20 歳以上，性別は不問，スクリーニングの 8 週間以上前から末期腎不全のため慢性維持血液透析を受けている患者，スクリーニング中に測定した 2 回の Hb 値の平均値が 10.0 g/dL 未満の患者などを設定した．

対象としての適格性を確認後，治験薬を 1 錠（MT-6548 150 mg 又はプラセボ），2 錠（MT-6548 300 mg 又はプラセボ）又は 4 錠（MT-6548 600 mg 又はプラセボ）を投与する群のいずれかに，被験者を 1：1：1 の割付比でランダムに割付けた．治験薬の錠数で分けた各群で，MT-6548 群又はプラセボ群に，被験者を 3：1 の割付比でランダムに割付けた．MT-6548 又はプラ

セボを固定用量で投与する主要有効性評価期間（1～6 週後）と，すべての被験者に MT-6548 を投与し，目標 Hb 値の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下が達成できるように治験薬の用量を規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減する，用量調節維持期間（7～16 週後）を設けた．経口又は静注鉄剤は，スクリーニングの 28 日以上前から一定用量で投与されている場合は，主要有効性評価期間中（6 週後まで）同一用量で投与を継続することとし，スクリーニング開始時点で投与されていない場合は，主要有効性評価期間中（6 週後まで）の投与開始は禁止した．6 週後以降，血清フェリチン値 100 ng/mL 未満及び TSAT 20%未満の場合は，治験担当医師の判断により，経口鉄剤の用量を調節することとした．本治験の目標被験者数は 48 名（MT-6548 150 mg 群 12 名，MT-6548 300 mg 群 12 名，MT-6548 600 mg 群 12 名，プラセボ群 12 名）とした．

有効性の解析は MITT を対象とし，治療期間に移行した 60 名（MT-6548 150 mg 群 15 名，MT-6548 300 mg 群 15 名，MT-6548 600 mg 群 15 名及びプラセボ群 15 名）のうち，2 名（MT-6548 600 mg 群 1 名及びプラセボ群 1 名）が MITT から除外された．

主要評価項目である，Hb 値の投与前平均値｛投与前の 3 つの Hb 値（スクリーニングの 2 時点及びベースライン）の平均値｝から主要有効性評価期間終了時（6 週後）までの平均変化量は，MT-6548 150 mg 群で-0.289 g/dL（-3.47%），MT-6548 300 mg 群で 0.033 g/dL（0.25%）及び MT-6548 600 mg 群で 0.476 g/dL（5.28%）であり，用量依存的であった．また，プラセボ群では，Hb 値の平均変化量は -1.486 g/dL（-16.75%）であった．あらかじめ規定した主要有効性解析として，MITT 集団を対象に ANCOVA モデルを用いた解析を行った結果，主要有効性評価期間終了時の MT-6548 群の Hb 値は，投与前平均値から用量依存的に上昇し，この上昇は，プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（MT-6548 150 mg 群；$p = 0.0004$，MT-6548 300 mg 群；$p<0.0001$，MT-6548 600 mg 群；$p<0.0001$）．

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　解析対象集団

有効性評価に用いた治験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験，MT-6548-J04 試験，CI-0021 試験及び CI-0022 試験）の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3－1 に示した．

国内第 III 相試験のうち MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験では，有効性の解析対象集団として FAS を用い，FAS の定義は，ランダム化が行われた被験者のうち，以下の被験者を除いた被験者からなる解析対象集団とした．

- CKD に伴う貧血ではなかった被験者
- 治験薬を一度も投与していない被験者
- ランダム化後の有効性データが全くない被験者

国内第 III 相試験のうち MT-6548-J02 試験及び MT-6548-J04 試験では，有効性の解析対象集

団として FAS を用い，FAS の定義は，治療期間に移行した被験者のうち，以下の被験者を除いた被験者からなる解析対象集団とした.

- CKD に伴う貧血ではなかった被験者
- 治験薬を一度も投与していない被験者
- 治験薬投与開始後の有効性データが全くない被験者

国内第 II 相試験（CI-0021 試験及び CI-0022 試験）では，有効性の解析に MITT を用い，MITT の定義は，ランダム化が行われた被験者のうち，以下の被験者を除いた被験者からなる解析対象集団とした.

- 治療前の平均 Hb 値が選択基準の規定に合致しない被験者
- 治験薬を一度も投与していない被験者
- ランダム化後の Hb 値の測定が全くない被験者

国内第 III 相及び第 II 相試験では，対象被験者の病期（NDD-CKD，PD-CKD 又は HD-CKD 患者）及び集団（Conversion 集団又は Correction 集団）の違い並びに目標 Hb 値の違いによる Hb 値の基準を除いて，選択基準及び除外基準に大きな違いはなかった.

国内第 III 相及び第 II 相試験は，NDD-CKD，PD-CKD 及び HD-CKD に伴う貧血を有する Conversion 集団及び Correction 集団を対象としており，更に年齢上限は不問としたため高齢者が多く組み入れられており，市販後においても MT-6548 は同様な患者に使用されることが想定される.

表 2.7.3.3－1　有効性評価に用いた治験の主な選択基準及び除外基準一覧

	MT-6548-J01	MT-6548-J02	MT-6548-J03	MT-6548-J04	CI-0021	CI-0022
選択基準	同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）(2) に基づき CKD と診断されている患者.	同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）(2) に基づき CKD と診断されている患者.	同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）(2) に基づき CKD と診断されている患者.	同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）(2) に基づき CKD と診断されている患者.	eGFR（60 mL/min/1.73 m^2 以下）に基づいて CKD と診断されていること.	—
	スクリーニング期間の eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者[a].	—	—	—	—	—
	スクリーニング期間開始日前 8 週以降，透析治療を実施しておらず，治療期間中に透析治療を開始しないと想定される患者.	スクリーニング期間開始日前 4 週以上腹膜透析治療を受けている患者（ただし，血液透析治療と併用している患者を除く）. 治療期間中に血液透析治療を開始しないと想定される患者.	スクリーニング期間開始日前 12 週以上，週 3 回の血液透析又は血液透析ろ過のいずれか一方を受けている患者．ただし，在宅血液透析を実施している患者及び腹膜透析を併用している患者を除く.	週 3 回の血液透析又は血液透析ろ過のいずれか一方を受けている患者．ただし，在宅血液透析を実施している患者及び腹膜透析を併用している患者を除く.	現在透析を受けておらず，スクリーニングから 3 ケ月以内に透析を開始する見込みのない患者.	スクリーニング前 8 週間以上にわたり末期腎不全のため慢性維持血液透析を受けている患者.

表 2.7.3.3－1　有効性評価に用いた治験の主な選択基準及び除外基準一覧（続き）

	MT-6548-J01	MT-6548-J02	MT-6548-J03	MT-6548-J04	CI-0021	CI-0022
選択基準	・Correction 集団： スクリーニング期間開始日前 8 週以降，ESA 製剤の投与を受けていない患者．同意取得時に ESA 製剤を使用している場合は，8 週間以上の Wash-out を実施する． ・Conversion 集団： スクリーニング期間開始日前 8 週以降，同一の ESA 製剤を同一の経路，同一の間隔，規定の用量 [b] で投与を受けている患者．	・Correction 集団： スクリーニング期間開始日前 8 週以降，ESA 製剤の投与を受けていない患者．同意取得時に ESA 製剤を使用している場合は，8 週間以上の Wash-out を実施する． ・Conversion 集団： スクリーニング期間開始日前 8 週以降，同一の ESA 製剤を同一の経路，同一の間隔，規定の用量 [b] で投与を受けている患者．	スクリーニング期間開始日前 8 週以降，同一の ESA 製剤を同一の経路，同一の間隔，規定の用量 [c] で投与を受けている患者．	スクリーニング期間開始日前に少なくとも以下の期間 ESA 製剤の投与を受けていない患者．ESA 製剤の投与を受けている患者は，同意取得後に投与を中止し，規定の期間 [d]Wash-out を実施する．	（除外基準） スクリーニングの 6 週間前からスクリーニング期間中に ESA 製剤（遺伝子組換えヒトエリスロポエチン，ダルベポエチンアルファ又はメトキシポリエチレングリコール・エポエチン β など）を投与された患者 [g]．	ESA 製剤投与状況及びスクリーニング時の Hb 値が以下のいずれかを満たす患者． ・ESA 製剤の投与を受けていない患者： 治療前の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 未満である患者．これらの被験者は，スクリーニング来院前に規定の期間 [e]，ESA 製剤の投与を受けない． ・ESA 製剤の投与を受けている者： 規定の期間 [e]，ESA 製剤を Wash-out した後に，治療前の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 未満である患者．これらの被験者は，スクリーニング期間中に規定の期間 [e]，ESA 製剤を Wash-out した．

表 2.7.3.3－1　有効性評価に用いた治験の主な選択基準及び除外基準一覧（続き）

	MT-6548-J01	MT-6548-J02	MT-6548-J03	MT-6548-J04	CI-0021	CI-0022
選択基準	スクリーニング期間の平均 Hb 値が下記に該当する患者. - Correction 集団 : 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満 - Conversion 集団 : 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下	スクリーニング期間の平均 Hb 値が下記に該当する患者. - Correction 集団 : 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満 - Conversion 集団 : 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下	スクリーニング期間の平均 Hb 値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者.	スクリーニング期間の平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の患者.	スクリーニング期間中の Hb 値が 10.5 g/dL 以下である患者.	—（上記基準参照）
	スクリーニング期間の最新 2 回の Hb 値の差が 1.5 g/dL 未満の患者.	スクリーニング期間の最新 2 回の Hb 値の差が 1.5 g/dL 未満の患者.	スクリーニング期間の最新 2 回の Hb 値の差が 1.5 g/dL 未満の患者.	スクリーニング期間の最新 2 回の Hb 値の差が 1.5 g/dL 未満の患者.	—	—
	スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上，又は TSAT が 20%以上の患者.	スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上，又は TSAT が 20%以上の患者.	スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上，又は TSAT が 20%以上の患者.	スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上，又は TSAT が 20%以上の患者.	スクリーニング期間中の血清中フェリチン値が 50 ng/mL 以上，TSAT が 20%以上である患者.	スクリーニング期間中の血清中フェリチン値が 50 ng/mL 以上，TSAT が 20%以上である患者.
	スクリーニング期間の葉酸及びビタミン B_{12} が基準値下限以上の患者.	スクリーニング期間の葉酸及びビタミン B_{12} が基準値下限以上の患者.	スクリーニング期間の葉酸及びビタミン B_{12} が基準値下限以上の患者.	スクリーニング期間の葉酸及びビタミン B_{12} が基準値下限以上の患者.	スクリーニング期間中の葉酸及びビタミン B_{12} が基準値下限以上である患者.	スクリーニング期間中の葉酸及びビタミン B_{12} が基準値下限以上である患者.

表 2.7.3.3－1　有効性評価に用いた治験の主な選択基準及び除外基準一覧（続き）

	MT-6548-J01	MT-6548-J02	MT-6548-J03	MT-6548-J04	CI-0021	CI-0022
選択基準	—	—	—	—	経口鉄剤を投与されている場合は, スクリーニングの 28 日以上前から同一の用量で投与を継続していること．経口鉄剤を投与されていない場合は, スクリーニング前 28 日以降に経口鉄剤を投与されていないこと	経口又は静注鉄剤を投与されている場合は，スクリーニングの 28 日以上前から同一の用量で投与を継続していること．経口又は静注鉄剤を投与されていない場合は，スクリーニングの 28 日以上前から鉄剤を投与されていないこと
除外基準	スクリーニング期間開始日前 8 週以降に活動性の出血又は失血があった患者.	スクリーニング期間開始日前 8 週以降に活動性の出血又は失血があった患者.	スクリーニング期間開始日前 8 週以降に活動性の出血又は失血があった患者.	スクリーニング期間開始日前 8 週以降に活動性の出血又は失血があった患者.	CKD 以外の原因による貧血又は活動性出血若しくは最近の失血があった患者.	CKD 以外の原因による貧血又は活動性出血若しくは最近の失血があった患者.
	スクリーニング期間開始日前 8 週以降に，テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者.	スクリーニング期間開始日前 8 週以降に，テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者.	スクリーニング期間開始日前 8 週以降に，テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者.	スクリーニング期間開始日前 8 週以降に，テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者.	—	—

表 2.7.3.3－1　有効性評価に用いた治験の主な選択基準及び除外基準一覧（続き）

	MT-6548-J01	MT-6548-J02	MT-6548-J03	MT-6548-J04	CI-0021	CI-0022
除外基準	—	—	—	—	—	ESA 製剤に対する低反応性として，スクリーニング前 8 週間以内に規定の ESA 製剤投与[f]のいずれかに該当する患者.

a. eGFR は次の式により，同意取得日時点の年齢を用いて算出する．eGFR（mL/min/1.73m^2）=194×血清クレアチニン値$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$（女性：×0.739）
b. エポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータ（遺伝子組換え）：2 週あたり 12000 国際単位以下，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）：2 週あたり 120 μg 以下，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）：4 週あたり 250 μg 以下
c. 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）及びエポエチンカッパ（遺伝子組換え）：週あたり 9000 国際単位以下，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）：週あたり 60 μg 以下，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）：4 週あたり 250 μg 以下
d. 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）及びエポエチンカッパ（遺伝子組換え）：1 週間，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）：2 週間，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）：4 週間
e. 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）又はエポエチンカッパ（遺伝子組換え）は 2 週間，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）は 4 週間，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）は 8 週間
f. エポエチンは 1 回 3000 国際単位以上の用量で週 3 回静注（9000 国際単位/週以上，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）は 60 μg 以上の用量で週 1 回静注，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）は 200 μg 以上の用量で月 1 回投与又は 100 μg 以上の用量で 2 週間に 1 回投与
g. 当該基準は除外基準として設定されているが，他試験と並列で記載するために選択基準の箇所に記載した
CKD；慢性腎臓病；eGFR：推算糸球体ろ過量；ESA：赤血球造血刺激因子

2.7.3.3.1.2　試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性

国内第 III 相試験の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3－2，国内第 II 相の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3－3 に示した．

国内第 III 相試験では，対象被験者の病期（NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者又は HD-CKD 患者）及び集団（Conversion 集団又は Correction 集団）の違いに起因すると考えられる治験間の差異が，腎性貧血罹患期間，Hb 値及び前治療 ESA 製剤に見られたが，その他，被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性に特筆すべき違いはなかった．

国内第 II 相試験では，Hb 値の投与前平均値を除き，被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性に特筆すべき違いはなかった．

表 2.7.3.3－2　被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（国内第 III 相試験）

試験名		MT-6548-J01						MT-6548-J02	M-6548-J03		MT-6548-J04
患者集団		全集団		Conversion 集団		Correction 集団		全集団	Conversion 集団		Correction 集団
投与群		MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群	MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群
解析対象被験者数		151	153	80	82	71	71	42	162	161	24
性別(男性)	n (%)	75 (49.7)	73 (47.7)	41 (51.3)	43 (52.4)	34 (47.9)	30 (42.3)	30 (71.4)	104 (64.2)	109 (67.7)	19 (79.2)
同意取得時年齢(歳)	平均値(SD)	71.7 (10.3)	72.2 (9.5)	72.5 (9.9)	72.6 (10.1)	70.8 (10.8)	71.7 (8.8)	63.0 (12.6)	66.0 (11.3)	64.9 (11.7)	63.0 (12.4)
腎性貧血罹患期間(年)	平均値(SD)	2.75 (3.02)	2.98 (6.08)	2.93 (2.58)	2.26 (1.98)	2.54 (3.45)	3.81 (8.62)	4.16 (3.43)	7.61 (6.15)	7.60 (7.11)	4.53 (3.05)
身長(cm)	平均値(SD)	156.60 (9.54)	157.12 (8.24)	156.90 (8.19)	157.52 (8.31)	156.27 (10.92)	156.64 (8.20)	161.97 (9.16)	160.72 (9.04)	161.76 (8.90)	163 56 (9.12)
体重 [a](kg)	平均値(SD)	57.42 (11.91)	57.46 (10.70)	56.60 (10.54)	57.09 (11.19)	58.35 (13.29)	57.89 (10.16)	64.68 (12.93)	58.11 (11.88)	58.83 (13.80)	63.63 (13.68)
BMI(kg/m^2)	平均値(SD)	23.30 (3.60)	23.25 (3.85)	22.94 (3.61)	22.96 (3.94)	23.71 (3.56)	23 58 (3.74)	24.51 (3.93)	22.38 (3.42)	22 38 (4.53)	23.71 (4.11)
Hb 値(g/dL)	平均値(SD)	10.44 (0.91)	10.52 (0.88)	10.68 (0.89)	10.89 (0.81)	10.17 (0.87)	10 10 (0.77)	10.90 (1.10)	10.73 (0.73)	10.73 (0.72)	9.15 (1.00)
eGFR($mL/min/1.73m^2$)	平均値(SD)	21.28 (11.66)	22.60 (11.60)	18.58 (10.31)	20.32 (10.42)	24.33 (12.40)	25.22 (12.39)	-	-	-	-
CRP(mg/dL)	平均値(SD)	0.250 (0.609)	0.187 (0.474)	0.193 (0.392)	0.180 (0.517)	0.315 (0.783)	0 196 (0.424)	0.274 (0.453)	0.275 (0.910)	0 315 (0.852)	0.115 (0.189)
血清フェリチン値(ng/dL)	平均値(SD)	151.24 (119.82)	138.12 (107.56)	136.49 (87.93)	134.45 (107.54)	167.85 (146.65)	142.35 (108.18)	193.94 (182.68)	144.54 (139.61)	139.98 (95.29)	303.86 (194.36)
TSAT(%)	平均値(SD)	31.1 (10.9)	29.8 (9.5)	32.7 (11.1)	31.9 (9.9)	29.3 (10.3)	27.3 (8.3)	33.8 (11.1)	28.6 (10.6)	26.9 (9.4)	42.0 (19.3)

表 2.7.3.3－2　被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（国内第 III 相試験）（続き）

試験名		MT-6548-J01						MT-6548-J02	M-6548-J03		MT-6548-J04
患者集団		全集団		Conversion 集団		Correction 集団		全集団	Conversion 集団		Correction 集団
投与群		MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群	MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群
解析対象被験者数		151	153	80	82	71	71	42	162	161	24
前治療 ESA 製剤	エポエチン製剤 n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	49 (30.2)	53 (32.9)	-
	ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え) n (%)	47 (58.8)	45 (54.9)	47 (58.8)	45 (54.9)	-	-	21 (52.5)	97 (59.9)	90 (55.9)	-
	エポエチンベータペゴル(遺伝子組換え) n (%)	33 (41.3)	37 (45.1)	33 (41.3)	37 (45.1)	-	-	19 (47.5)	16 (9.9)	18 (11.2)	-

表 2.7.3.3－2　被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（国内第 III 相試験）（続き）

試験名		MT-6548-J01						MT-6548-J02	M-6548-J03		MT-6548-J04
患者集団		全集団		Conversion 集団		Correction 集団		全集団	Conversion 集団		Correction 集団
投与群		MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群	MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群
解析対象被験者数		151	153	80	82	71	71	42	162	161	24
前治療 ESA 製剤の週当たりの平均投与量	エポエチン製剤 (IU) 平均値(SD)	-	-	-	-	-	-	-	3704.082 (2118.048)	4783.019 (3182.750)	-
	ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え) (μg) 平均値(SD)	14.761 (9.468)	18.833 (10.814)	14.761 (9.468)	18.833 (10.814)	-	-	21.905 (14.206)	17.242 (12.202)	18.667 (14.138)	-
	エポエチンベータペゴル(遺伝子組換え) (μg) 平均値(SD)	16.856 (13.303)	15.034 (13.458)	16.856 (13.303)	15.034 (13.458)	-	-	27.105 (20.397)	18.750 (12.076)	22.917 (17.416)	-

a.　MT-6548-J02 試験は透析液重量を除いた体重．MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験はドライウェイト．

BMI：ボディマス指数；eGFR：推算糸球体ろ過量；CRP：C 反応性蛋白；ESA：赤血球造血刺激因子

5.3.5.1—6 表 11.2－1，5.3.5.1—6 表 14.1.3.1.2，5.3.5.1—6 表 14.1.3.1.3，5.3.5.2—1 表 11.2－1，5.3.5.1—7 表 11.2－1，5.3.5.2—2 表 11.2－1 より引用（一部改変）

表 2.7.3.3－3　被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（国内第 II 相試験）

試験名		CI-0021		CI-0022	
投与群		MT-6548 群	プラセボ-実薬群	MT-6548 群	プラセボ-実薬群
解析対象被験者数		37	14	44	14
同意取得時年齢(歳)	平均値(SD)	69.8 (11.66)	71.4 (11.62)	63.3 (9.16)	65.7 (11.61)
性別(男性)	n (%)	19 (51.4)	10 (71.4)	32 (72.7)	8 (57.1)
体重(kg)	平均値(SD)	59.21 (12.398)	57.99 (10.338)	60.66 (14.753)	52.59 (10.955)
身長(cm)	平均値(SD)	155.78 (9.204)	160.71 (9.615)	161.59 (7 919)	156.39 (6.695)
BMI(kg/m^2)	平均値(SD)	24.334 (4.5227)	22.398 (3.4087)	24.002 (4.4841)	22.375 (3.9617)
eGFR($mL/min/1.73m^2$)	平均値(SD)	17.8 (10.29)	22.0 (9.78)	-	-
Hb 値の投与前平均値(g/dL)	平均値(SD)	9.680	9.886	9.029 (0.5854)	8.971 (0.6389)

BMI：ボディマス指数；eGFR：推算糸球体ろ過量
5.3.5.1―1 Table-8，5.3.5.1―2 Table 10 より引用（一部改変）

2.7.3.3.1.3　中止被験者の評価

2.7.3.3.1.3.1　中止被験者の内訳

国内第 III 相試験の中止被験者の内訳を表 2.7.3.3－4，国内第 II 相試験の中止被験者の内訳を表 2.7.3.3－5 に示した．

MT-6548-J01 試験において，治療期間 I 期中に中止した被験者の割合は，MT-6548 群 13.9%（21／151 名），darbepoetin 群 7.8%（12／153 名）であった．中止理由は，「被験者からの申し入れ」が MT-6548 群 7 名，darbepoetin 群 3 名，「有害事象」が MT-6548 群 5 名，darbepoetin 群 3 名，「持続的な血液透析又は腹膜透析の開始又は腎移植の実施」が MT-6548 群 5 名，darbepoetin 群 3 名，「24 週後の規定検査終了前の救済治療の実施」が MT-6548 群 2 名，darbepoetin 群 1 名，「その他，治験責任（分担医師）の判断」が MT-6548 群 2 名，darbepoetin 群 0 名，「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」が MT-6548 群 0 名，darbepoetin 群 2 名であった．なお，「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」により中止した darbepoetin 群 2 名に，有害事象として過粘稠度症候群は認められなかった．当該 2 名の Hb 値は，表 2.7.3.6－2 に示した．また，「その他，治験責任（分担医師）の判断」により中止した MT-6548 群 2 名の中止理由の詳細は，「The patient became the condition with the initiation of HD」及び「The patient became the condition with the initiation of PD」と報告された．中止に至った有害事象は，MT-6548 群で「網膜出血」，「慢性心不全」，「腹部不快感」，「下痢」，「胃腸ポリープ出血」，「慢性腎臓病」，「倦怠感」及び「ヘモグロビン減少」が各 1 名であり，そのうち「腹部不快感」及び「倦怠感」，「胃腸ポリープ出血」及び「ヘモグロビン減少」並びに「慢性心不全」及び「慢性腎臓病」は，それぞれ同一被験者で認められた．darbepoetin 群では「アルツハイマー型認知症」，「慢性腎臓病」及び「高窒素血症」が各 1 名であった．

MT-6548-J02 試験において，治療期間中に中止した被験者の割合は，14.3%（6／42 名）であった．中止理由は，「有害事象」が 3 名，「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」が 2 名及び「その他，治験責任（分担）医師の判断」が 1 名であった．なお，「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」により中止した 2 名に，有害事象として過粘稠度症候群は認められなかった．当該 2 名の Hb 値は表 2.7.3.6－2 に示した．また，「その他，治験責任（分担）医師の判断」により中止した 1 名の中止理由の詳細は，「The subject could not visits, because Long-Term hospitalization in another hospital.」と報告された．中止に至った有害事象は，「脳梗塞」，「外傷性血胸」及び「心筋虚血」が各 1 名で認められた．

MT-6548-J03 試験において，治療期間 I 期中に中止した被験者の割合は，MT-6548 群 16.0%（26／162 名），darbepoetin 群 5.6%（9／161 名）であった．中止理由は，「被験者からの申し入れ」が MT-6548 群 10 名，darbepoetin 群 2 名，「有害事象」が MT-6548 群 10 名，darbepoetin 群 4 名，「24 週後の規定検査終了前の救済治療の実施」が MT-6548 群 2 名，darbepoetin 群 1 名，「過粘稠度症候群又は Hb 値コントロール困難」が MT-6548 群 4 名，darbepoetin 群 0 名及び「その他，治験責任（分担）医師判断」が MT-6548 群 0 名，darbepoetin 群 2 名であった．なお，中止理由が「過粘稠度症候群又は Hb 値コントロール困難」の MT-6548 群 4 名に，有害事

象として過粘稠度症候群は認められなかった．当該 2 名の Hb 値は表 2.7.3.6－2 に示した．また，「その他，治験責任（分担）医師判断」により中止した darbepoetin 群 2 名の中止理由の詳細は，「Because he becomes the changing hospital and has difficulty withclinical trial continuation.」及び「it is difficult to continue the trial to the decrease in platelet white blood cell result of the blood test before the treatment period.」と報告された．MT-6548 群で中止に至った有害事象は，「薬疹」が 2 名，「肺炎」，「乳癌」，「胃癌」，「貧血」，「腎性貧血」，「脳梗塞」，「冷汗」，「胸部不快感」及び「ヘモグロビン減少」が各 1 名であった．

MT-6548-J04 試験において，治療期間中に中止した被験者の割合は，12.5%（3／24 名）であった．中止理由は，「有害事象」が 2 名及び「その他，治験責任（分担）医師の判断」が 1 名であった．なお，「その他，治験責任（分担）医師の判断」により中止した 1 名の中止理由の詳細は，「Blood transfusion was necessary in order to improve the Hb level,and treatment of the study was discontinued.」と報告された．中止に至った有害事象は，「出血性十二指腸潰瘍」及び「ヘモグロビン減少」が各 1 名で認められた．

CI-0021 試験において，主要有効性評価期間中に中止した被験者は，MT-6548 群及びプラセボ群で該当がいなかった．用量調節維持期間中に中止した被験者の割合は，MT-6548 群 10.8%（4／37 名），プラセボ-実薬群 7.1%（1／14 名）であった．中止理由は，「治験責任（分担）医師の判断」が MT-6548 群 4 名，プラセボ-実薬群 1 名であった．

CI-0022 試験において，主要有効性評価期間中に中止した被験者の割合は，MT-6548 群 17.8%（8／45 名），プラセボ群 60.0%（9／15 名）であった．主な中止理由は，「ESA 製剤又は輸血による救済治療が必要な貧血の悪化」が MT-6548 群 7 名，プラセボ群 9 名であった．用量調節維持期間中に中止した被験者の割合は，MT-6548 群 4.4%（2／45 名），プラセボ-実薬群 6.7%（1／15 名）であった．中止理由は，「ESA 製剤又は輸血による救済治療が必要な貧血の悪化」が MT-6548 群 1 名，プラセボ-実薬群 1 名，「その他」が MT-6548 群 1 名，プラセボ-実薬群 0 名であった．

表 2.7.3.3－4　中止被験者の内訳（治療期間移行例）（国内第 III 相試験）

		MT-6548-J01		MT-6548-J02	M-6548-J03		MT-6548-J04
		MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群	MT-6548 群	darbepoetin 群	MT-6548 群
被験者数		151	153	42	162	161	24
中止被験者数		21 (13.9)	12 (7.8)	6 (14.3)	26 (16.0)	9 (5.6)	3 (12.5)
中止理由	被験者からの申し入れ	7 (4.6)	3 (2.0)	0 (0.0)	10 (6.2)	2 (1.2)	0 (0.0)
	治験対象として不適格	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	有害事象	5 (3.3)	3 (2.0)	3 (7.1)	10 (6.2)	4 (2.5)	2 (8.3)
	24 週後の規定検査終了前の救済治療の実施	2 (1.3)	1 (0.7)	-	2 (1.2)	1 (0.6)	-
	過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (4.8)	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	持続的な血液透析又は腹膜透析の開始又は腎移植の実施	5 (3.3)	3 (2.0)	-	-	-	-
	持続的な血液透析の開始又は腎移植の実施	-	-	0 (0.0)	-	-	-
	腹膜透析の中止	-	-	0 (0.0)	-	-	-
	血液透析又は血液透析ろ過療法の必要性の欠如	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎移植の実施	-	-	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他，治験責任（分担）医師の判断	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (4.2)

数字は被験者数，() 内は%

5.3.5.1―6 表 10.1－1，5.3.5.2―1 表 10.1－1，5.3.5.1―7 表 10.1－1，5.3.5.2―2 表 10.1－1 より引用（一部改変）

表 2.7.3.3－5　中止被験者の内訳（ランダム化された被験者）（国内第 II 相試験）

		CI-0021		CI-0022	
主要有効性評価期間		MT-6548 群	プラセボ群	MT-6548 群	プラセボ群
被験者数		37	14	45	15
中止被験者数		0 (0.0)	0 (0.0)	8 (17.8)	9 (60.0)
中止理由	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	追跡不可	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ESA 製剤又は輸血による救済治療が必要な貧血の悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5)	9 (100.0)
	許容できない毒性又は薬剤性の忍容性の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	治験責任（分担）医師の判断	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	被験者からの申し入れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
	妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
用量調節維持期間		MT-6548 群	プラセボ-実薬群	MT-6548 群	プラセボ-実薬群
中止被験者数		4 (10.8)	1 (7.1)	2 (4.4)	1 (6.7)
中止理由	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	追跡不可	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ESA 製剤又は輸血による救済治療が必要な貧血の悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
	許容できない毒性又は薬剤性の忍容性の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	治験責任（分担）医師の判断	4 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	被験者からの申し入れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)

数字は被験者数，() 内は%，ESA：赤血球造血刺激因子

5.3.5.1―1 Table 14.1.1.1，5.3.5.1―2 Table 14.1.1.1 より引用（一部改変）

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　貧血治療効果

2.7.3.3.2.1.1　貧血治療効果（NDD-CKD）

NDD-CKD に伴う貧血患者について，国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験）より，MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果及び改善維持効果を検討するとともに，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬とした非劣性を検証した．また，国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0021 試験）より，改善効果を検討した．

2.7.3.3.2.1.1.1　切替え維持効果（NDD-CKD）

MT-6548 の切替え維持効果については，MT-6548-J01 試験の Conversion 集団の結果から，以下に説明した．

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団における，Hb 値の推移を図 2.7.3.3－1，Hb 値の記述統計量を表 2.7.3.3－6 に示した．

Conversion 集団における，MT-6548 群の Hb 値の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．darbepoetin 群の Hb 値の平均値は上昇し，6 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 11.38 g/dL 及び 11.17～11.58 g/dL，darbepoetin 群で 11.83 g/dL 及び 11.64～12.03 g/dL であった．

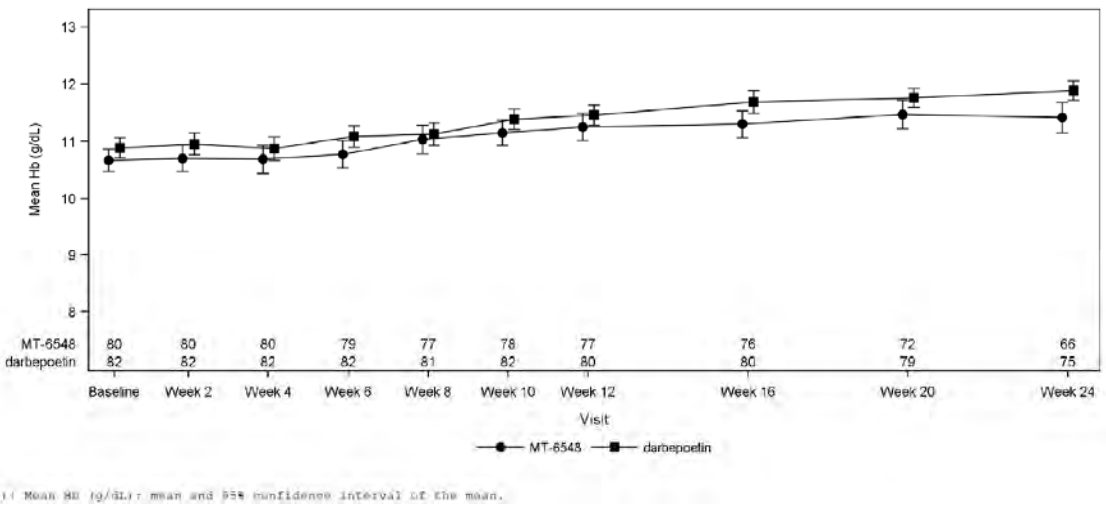


図 2.7.3.3－1　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－1 より引用

表 2.7.3.3－6　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

		Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	80	10.68	0.89	10.65	(8.9, 12.5)	(10.48, 10.87)							
	Week 2	80	10.71	1.03	10.80	(8.4, 13.8)	(10.48, 10.94)	80	0.03	0.57	0.10	(-1.1, 1.7)	(-0.09, 0.16)	0.595
	Week 4	80	10.69	1.10	10.90	(8.0, 12.8)	(10.44, 10.93)	80	0.01	0.77	0.05	(-1.7, 1.6)	(-0.16, 0.19)	0.874
	Week 6	79	10.78	1.08	10.80	(8.2, 13.5)	(10.54, 11.02)	79	0.09	0.90	0.00	(-1.8, 2.4)	(-0.12, 0.29)	0.398
	Week 8	77	11.03	1.11	11.20	(8.4, 13.7)	(10.78, 11.29)	77	0.33	1.03	0.40	(-2.4, 2.6)	(0.10, 0.57)	0.006
	Week 10	78	11.15	1.00	11.30	(9.2, 13.6)	(10.93, 11.38)	78	0.45	1.06	0.50	(-2.4, 3.0)	(0.21, 0.69)	<0.001
	Week 12	77	11.26	1.05	11.40	(9.0, 13.4)	(11.02, 11.49)	77	0.57	1.15	0.70	(-2.2, 3.2)	(0.31, 0.83)	<0.001
	Week 16	76	11.31	1.02	11.40	(8.6, 13.4)	(11.07, 11.54)	76	0.60	1.26	0.70	(-2.6, 3.1)	(0.31, 0.89)	<0.001
	Week 20	72	11.47	1.07	11.60	(8.3, 13.6)	(11.22, 11.72)	72	0.75	1.29	0.70	(-3.2, 3.4)	(0.45, 1.05)	<0.001
	Week 24	66	11.42	1.08	11.60	(7.4, 13.2)	(11.15, 11.68)	66	0.68	1.23	0.70	(-2.6, 3.2)	(0.38, 0.99)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	80	11.27	1.20	11.50	(7.4, 13.2)	(11.00, 11.54)	80	0.60	1.31	0.70	(-3.2, 3.2)	(0.30, 0.89)	<0.001
darbepoetin	Baseline	82	10.89	0.81	11.00	(8.5, 12.7)	(10.71, 11.07)							
	Week 2	82	10.95	0.87	10.90	(8.0, 12.6)	(10.76, 11.15)	82	0.06	0.52	0.05	(-1.3, 1.2)	(-0.05, 0.18)	-
	Week 4	82	10.88	0.93	10.95	(7.2, 12.6)	(10.68, 11.08)	82	-0.01	0.64	0.05	(-2.1, 1.9)	(-0.15, 0.13)	-
	Week 6	82	11.09	0.85	11.10	(8.6, 13.0)	(10.91, 11.28)	82	0.20	0.77	0.15	(-1.4, 2.0)	(0.03, 0.37)	-
	Week 8	81	11.13	0.87	11.10	(9.1, 12.9)	(10.94, 11.32)	81	0.26	0.87	0.10	(-1.6, 2.5)	(0.07, 0.45)	-
	Week 10	82	11.39	0.81	11.50	(9.8, 13.1)	(11.21, 11.57)	82	0.50	0.97	0.50	(-2.1, 2.8)	(0.28, 0.71)	-
	Week 12	80	11.47	0.80	11.40	(9.0, 13.5)	(11.29, 11.64)	80	0.58	1.00	0.35	(-1.6, 3.1)	(0.35, 0.80)	-
	Week 16	80	11.69	0.88	11.60	(9.8, 14.2)	(11.50, 11.89)	80	0.79	1.20	0.55	(-1.3, 3.9)	(0.52, 1.05)	-
	Week 20	79	11.76	0.74	11.80	(10.3, 13.7)	(11.59, 11.92)	79	0.86	1.10	0.70	(-1.3, 3.7)	(0.61, 1.10)	-
	Week 24	75	11.89	0.75	11.90	(9.8, 13.5)	(11.72, 12.07)	75	0.97	1.08	0.80	(-1.0, 3.4)	(0.73, 1.22)	-
	Week 24 (LOCF)	82	11.88	0.78	11.90	(9.8, 13.5)	(11.71, 12.05)	82	0.99	1.06	0.80	(-1.0, 3.4)	(0.76, 1.22)	-

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.1—6 表 14.2.2.1.3 より引用

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団には，ESA 製剤を投与しても目標 Hb 値に未達の集団｛Conversion（Hb<11.0）集団｝と目標 Hb 値を達成している集団｛Conversion（Hb≥11.0）集団｝が含まれているため，Conversion（Hb<11.0）集団における，Hb 値の平均値の推移及び Hb 値の記述統計量を図 2.7.3.3－2 及び表 2.7.3.3－7 に，Conversion（Hb≥11.0）集団については図 2.7.3.3－3 及び表 2.7.3.3－8 に示した．

Conversion（Hb<11.0）集団では，MT-6548 群の Hb 値の平均値は上昇し，12 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．24 週後の Hb 値のベースラインからの平均変化量及びその 95%CI は，1.20 g/dL 及び 0.75～1.65 g/dL であった．darbepoetin 群の Hb 値の平均値は上昇し，10 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．24 週後の Hb 値のベースラインから平均変化量及びその 95%CI は，1.46 g/dL 及び 1.07～1.84 g/dL であった．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 11.26 g/dL 及び 10.95～11.56 g/dL，darbepoetin 群で 11.80 g/dL 及び 11.51～12.09 g/dL であった．

Conversion（Hb≥11.0）集団では，MT-6548 群及び darbepoetin 群の Hb 値の平均値は，急な変動なく推移し，24 週後まで目標範囲内を維持した．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 11.55 g/dL 及び 11.30～11.81 g/dL，darbepoetin 群で 11.89 g/dL 及び 11.65～12.14 g/dL であった．

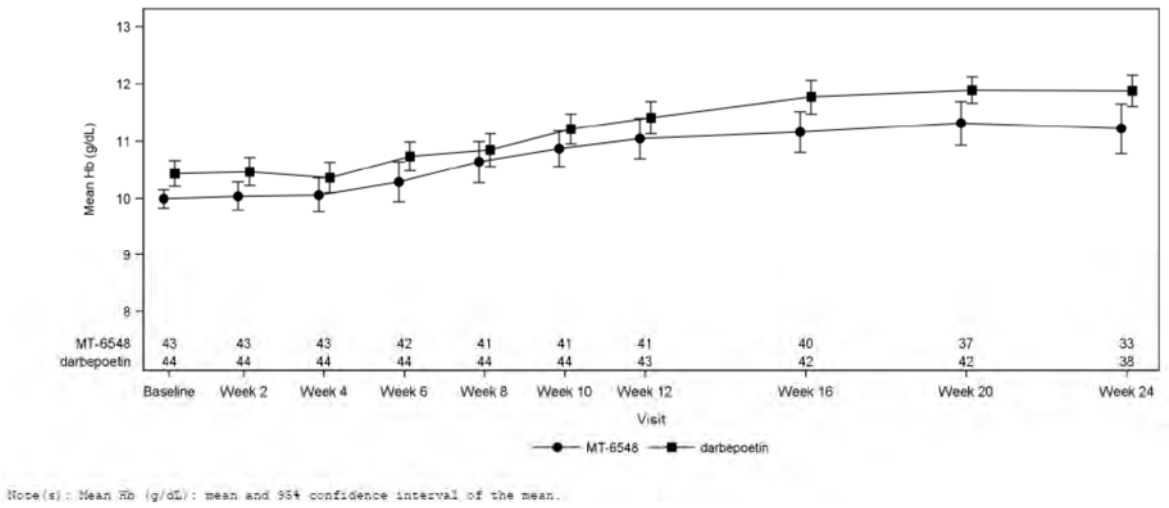


図 2.7.3.3－2　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb<11.0）集団）

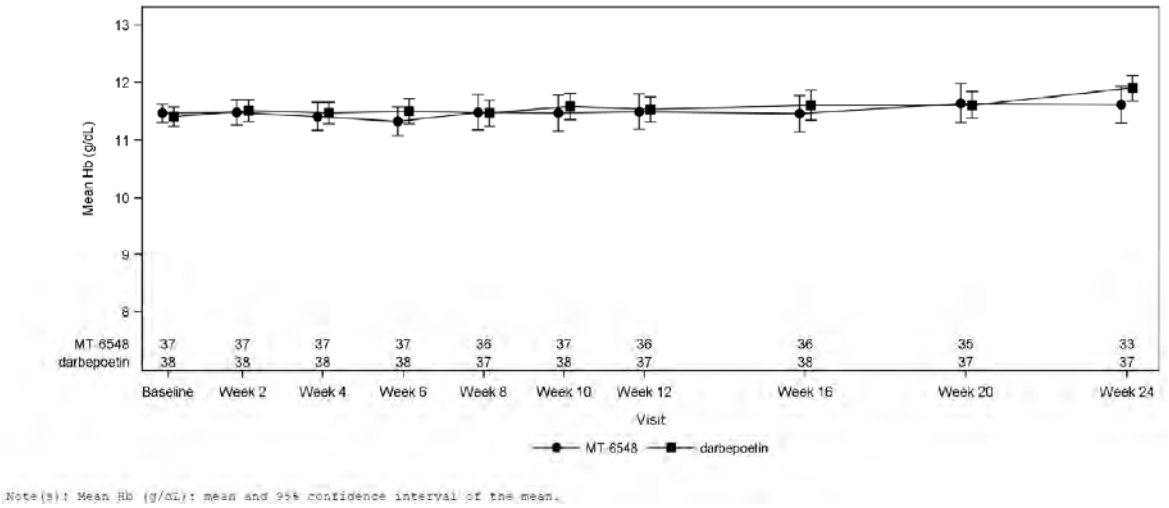
5.3.5.4—8 図 14.2.1.1.5 より引用

表 2.7.3.3－7　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb<11.0）集団）

Treatment Group	Visit	Absolute N	Absolute Mean	Absolute SD	Absolute Median	Absolute Minimum, Maximum	Absolute 95% CI	Change from Baseline N	Change from Baseline Mean	Change from Baseline SD	Change from Baseline Median	Change from Baseline Minimum, Maximum	Change from Baseline 95% CI	p value
MT-6548	Baseline	43	9.99	0.52	10.00	(8.9, 11.1)	(9.83, 10.15)							
	Week 2	43	10.04	0.80	10.10	(8.4, 11.5)	(9.80, 10.29)	43	0.05	0.55	0.10	(-1.1, 1.3)	(-0.12, 0.22)	0.567
	Week 4	43	10.07	0.96	10.30	(8.0, 11.4)	(9.76, 10.37)	43	0.07	0.80	0.00	(-1.3, 1.6)	(-0.17, 0.32)	0.558
	Week 6	42	10.29	1.10	10.50	(8.2, 12.2)	(9.95, 10.64)	42	0.28	0.98	0.25	(-1.8, 2.4)	(-0.02, 0.59)	0.067
	Week 8	41	10.64	1.13	10.60	(8.4, 12.7)	(10.28, 11.00)	41	0.62	1.02	0.60	(-1.6, 2.6)	(0.30, 0.94)	<0.001
	Week 10	41	10.87	0.99	10.80	(9.2, 13.0)	(10.56, 11.18)	41	0.85	0.96	0.70	(-1.2, 3.0)	(0.55, 1.15)	<0.001
	Week 12	41	11.05	1.13	11.40	(9.0, 13.1)	(10.69, 11.40)	41	1.03	1.08	1.00	(-0.9, 3.2)	(0.69, 1.37)	<0.001
	Week 16	40	11.16	1.09	11.30	(8.6, 13.0)	(10.91, 11.51)	40	1.13	1.14	1.10	(-1.2, 3.1)	(0.77, 1.50)	<0.001
	Week 20	37	11.31	1.15	11.60	(8.3, 13.0)	(10.93, 11.70)	37	1.29	1.20	1.40	(-1.7, 3.4)	(0.89, 1.69)	<0.001
	Week 24	33	11.22	1.22	11.30	(7.4, 13.0)	(10.79, 11.65)	33	1.20	1.27	1.40	(-2.6, 3.2)	(0.75, 1.65)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	43	11.05	1.33	11.30	(7.4, 13.0)	(10.64, 11.46)	43	1.06	1.32	1.20	(-2.6, 3.2)	(0.65, 1.46)	<0.001
darbepoetin	Baseline	44	10.44	0.74	10.40	(8.5, 12.2)	(10.21, 10.66)							
	Week 2	44	10.47	0.80	10.50	(8.0, 12.4)	(10.23, 10.71)	44	0.03	0.59	0.05	(-1.3, 1.2)	(-0.15, 0.21)	0.743
	Week 4	44	10.36	0.87	10.40	(7.2, 11.9)	(10.10, 10.63)	44	-0.09	0.69	0.00	(-2.1, 1.3)	(-0.29, 0.14)	0.478
	Week 6	44	10.74	0.83	10.80	(8.6, 12.0)	(10.48, 10.99)	44	0.30	0.83	0.20	(-1.4, 1.6)	(0.05, 0.55)	0.021
	Week 8	44	10.85	0.93	10.70	(9.1, 12.9)	(10.56, 11.13)	44	0.41	0.97	0.25	(-1.6, 2.5)	(0.11, 0.70)	0.008
	Week 10	44	11.21	0.87	11.10	(9.8, 13.1)	(10.95, 11.48)	44	0.78	1.03	0.80	(-1.3, 2.8)	(0.46, 1.09)	<0.001
	Week 12	43	11.41	0.91	11.30	(9.0, 13.5)	(11.13, 11.69)	43	0.96	1.05	0.90	(-0.8, 3.1)	(0.64, 1.28)	<0.001
	Week 16	42	11.77	0.96	11.70	(9.8, 14.2)	(11.47, 12.07)	42	1.32	1.20	1.35	(-1.3, 3.9)	(0.95, 1.69)	<0.001
	Week 20	42	11.89	0.75	11.80	(10.3, 13.7)	(11.66, 12.13)	42	1.44	1.08	1.30	(-1.3, 3.7)	(1.10, 1.78)	<0.001
	Week 24	38	11.98	0.83	11.80	(9.8, 13.5)	(11.60, 12.15)	38	1.46	1.16	1.45	(-0.7, 3.4)	(1.07, 1.84)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	44	11.85	0.88	11.80	(9.8, 13.5)	(11.59, 12.12)	44	1.42	1.14	1.45	(-0.7, 3.4)	(1.07, 1.76)	<0.001

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.4—8 表 14.2.2.1.5 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.3－3　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb≥11.0）集団）

5.3.5.1―6 図 11.4.1.2－2 より引用

表 2.7.3.3－8　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb≥11.0）集団）

		Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	37	11.47	0.47	11.50	(10.2, 12.5)	(11.31, 11.62)							
	Week 2	37	11.48	0.66	11.40	(10.4, 13.8)	(11.26, 11.70)	37	0.02	0.58	-0.10	(-0.9, 1.7)	(-0.18, 0.21)	0.867
	Week 4	37	11.41	0.73	11.40	(9.9, 12.8)	(11.17, 11.66)	37	-0.05	0.75	0.10	(-1.7, 1.2)	(-0.30, 0.19)	0.662
	Week 6	37	11.33	0.74	11.40	(10.1, 13.5)	(11.08, 11.58)	37	-0.14	0.76	-0.10	(-1.8, 1.4)	(-0.39, 0.11)	0.274
	Week 8	36	11.48	0.91	11.50	(9.2, 13.7)	(11.18, 11.79)	36	0.01	0.96	0.15	(-2.4, 1.6)	(-0.32, 0.33)	0.973
	Week 10	37	11.47	0.94	11.50	(9.7, 13.6)	(11.16, 11.78)	37	0.00	0.99	0.20	(-2.4, 1.9)	(-0.33, 0.33)	0.987
	Week 12	36	11.50	0.91	11.45	(9.9, 13.4)	(11.19, 11.80)	36	0.04	1.00	0.00	(-2.2, 2.2)	(-0.30, 0.38)	0.805
	Week 16	36	11.46	0.92	11.50	(9.5, 13.4)	(11.15, 11.77)	36	0.01	1.11	0.10	(-2.6, 2.4)	(-0.37, 0.38)	0.964
	Week 20	35	11.64	0.98	11.60	(8.9, 13.6)	(11.30, 11.98)	35	0.18	1.12	0.40	(-3.2, 2.4)	(-0.21, 0.57)	0.350
	Week 24	33	11.62	0.91	11.70	(9.3, 13.2)	(11.29, 11.94)	33	0.17	0.96	0.30	(-2.6, 1.7)	(-0.17, 0.51)	0.310
	Week 24 (LOCF)	37	11.53	0.99	11.70	(8.9, 13.2)	(11.20, 11.86)	37	0.06	1.08	0.20	(-3.2, 1.7)	(-0.30, 0.42)	0.740
darbepoetin	Baseline	38	11.41	0.50	11.40	(10.3, 12.7)	(11.25, 11.58)							
	Week 2	38	11.52	0.57	11.50	(10.3, 12.6)	(11.33, 11.70)	38	0.11	0.43	0.05	(-1.0, 1.0)	(-0.04, 0.25)	-
	Week 4	38	11.48	0.57	11.50	(10.0, 12.6)	(11.29, 11.66)	38	0.06	0.58	0.10	(-0.9, 1.9)	(-0.13, 0.25)	-
	Week 6	38	11.50	0.66	11.60	(9.4, 13.0)	(11.29, 11.72)	38	0.09	0.70	0.05	(-1.4, 2.0)	(-0.14, 0.32)	-
	Week 8	37	11.47	0.66	11.50	(10.2, 12.7)	(11.25, 11.69)	37	0.08	0.71	0.00	(-1.6, 2.4)	(-0.16, 0.32)	-
	Week 10	38	11.59	0.69	11.70	(10.3, 12.9)	(11.36, 11.82)	38	0.18	0.80	0.25	(-2.1, 2.4)	(-0.09, 0.44)	-
	Week 12	37	11.54	0.65	11.50	(10.4, 12.9)	(11.32, 11.75)	37	0.13	0.73	0.10	(-1.6, 2.0)	(-0.12, 0.37)	-
	Week 16	38	11.61	0.79	11.50	(10.2, 13.9)	(11.35, 11.86)	38	0.19	0.89	0.00	(-1.1, 2.7)	(-0.10, 0.48)	-
	Week 20	37	11.61	0.70	11.60	(10.3, 13.2)	(11.38, 11.84)	37	0.19	0.66	0.30	(-0.9, 1.3)	(-0.03, 0.41)	-
	Week 24	37	11.91	0.67	11.90	(10.8, 13.5)	(11.69, 12.13)	37	0.48	0.71	0.50	(-1.0, 2.6)	(0.24, 0.71)	-
	Week 24 (LOCF)	38	11.91	0.66	11.90	(10.8, 13.5)	(11.69, 12.12)	38	0.49	0.71	0.50	(-1.0, 2.6)	(0.26, 0.73)	-

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.1―6 表 14.2.2.1.4 より引用

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団における，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合について，MT-6548 群を図 2.7.3.3－4，darbepoetin 群を図 2.7.3.3－5 に示した．また，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合の記述統計量を表 2.7.3.3－9 に示した．

MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 45.0%であり，24 週後は 66.7%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 28.8%であった．また，darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 52.4%であり，24 週後は 82.7%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 8.0%であった．

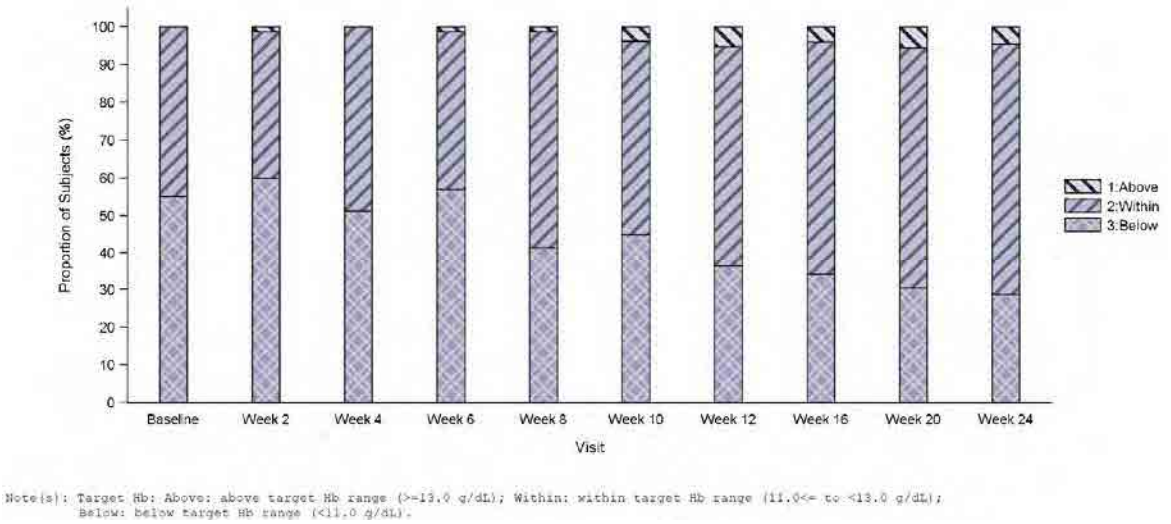


図 2.7.3.3－4　MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－4 より引用（一部改変）

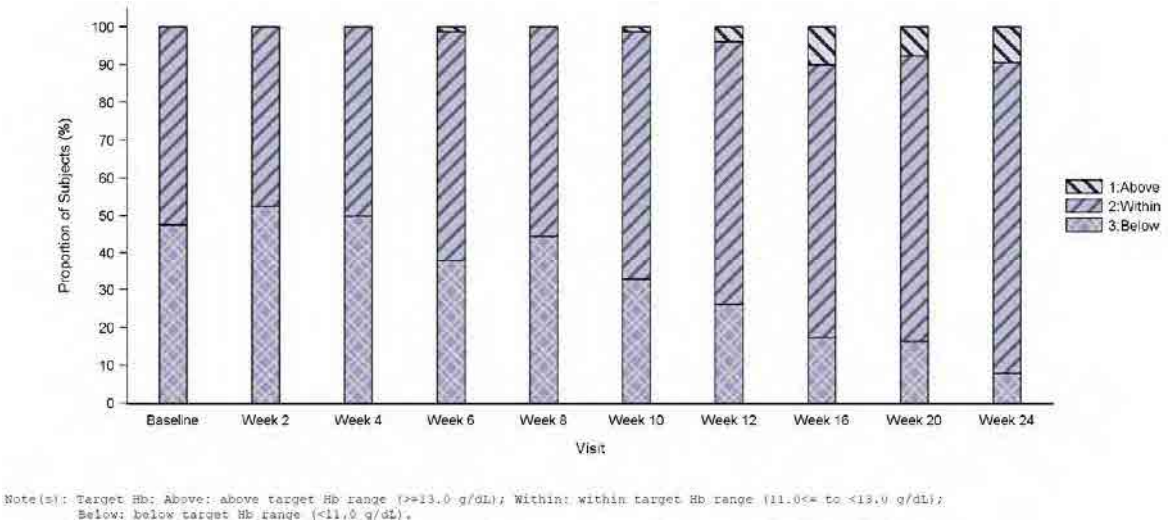


図 2.7.3.3－5　darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－5 より引用（一部改変）

表 2.7.3.3－9　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

		MT-6548(N=80)				darbepoetin(N=82)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		80				82			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 4.51)			0 (0.0)	(0.00, 4.40)	
	Within		36 (45.0)	(33.85, 56.53)			43 (52.4)	(41.11, 63.59)	
	Below		44 (55.0)	(43.47, 66.15)			39 (47.6)	(36.41, 58.89)	
Week 2		80				82			
	Above		1 (1.3)	(0.03, 6.77)			0 (0.0)	(0.00, 4.40)	
	Within		31 (38.8)	(28.06, 50.30)	0.132		39 (47.6)	(36.41, 58.89)	-
	Below		48 (60.0)	(48.44, 70.80)			43 (52.4)	(41.11, 63.59)	
Week 4		80				82			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 4.51)			0 (0.0)	(0.00, 4.40)	
	Within		39 (48.8)	(37.41, 60.19)	0.491		41 (50.0)	(38.75, 61.25)	-
	Below		41 (51.3)	(39.81, 62.59)			41 (50.0)	(38.75, 61.25)	
Week 6		79				82			
	Above		1 (1.3)	(0.03, 6.85)			1 (1.2)	(0.03, 6.61)	
	Within		33 (41.8)	(30.77, 53.41)	0.549		50 (61.0)	(49.57, 71.56)	-
	Below		45 (57.0)	(45.33, 68.06)			31 (37.8)	(27.32, 49.19)	
Week 8		77				81			
	Above		1 (1.3)	(0.03, 7.02)			0 (0.0)	(0.00, 4.45)	
	Within		44 (57.1)	(45.35, 68.37)	0.095		45 (55.6)	(44.09, 66.60)	-
	Below		32 (41.6)	(30.43, 53.36)			36 (44.4)	(33.40, 55.91)	

表 2.7.3.3－9　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）（続き）

		MT-6548(N=80)				darbepoetin(N=82)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		78				82			
	Above		3 (3.8)	(0.80, 10.83)			1 (1.2)	(0.03, 6.61)	
	Within		40 (51.3)	(39.69, 62.77)	0.493		54 (65.9)	(54.55, 75.97)	-
	Below		35 (44.9)	(33.59, 56.56)			27 (32.9)	(22.94, 44.19)	
Week 12		77				80			
	Above		4 (5.2)	(1.43, 12.77)			3 (3.8)	(0.78, 10.57)	
	Within		45 (58.4)	(46.64, 69.57)	0.086		56 (70.0)	(58.72, 79.74)	-
	Below		28 (36.4)	(25.70, 48.12)			21 (26.3)	(17.04, 37.29)	
Week 16		76				80			
	Above		3 (3.9)	(0.82, 11.11)			8 (10.0)	(4.42, 18.76)	
	Within		47 (61.8)	(49.98, 72.75)	0.046		58 (72.5)	(61.38, 81.90)	-
	Below		26 (34.2)	(23.71, 45.99)			14 (17.5)	(9.91, 27.62)	
Week 20		72				79			
	Above		4 (5.6)	(1.53, 13.62)			6 (7.6)	(2.84, 15.80)	
	Within		46 (63.9)	(51.71, 74.88)	0.040		60 (75.9)	(65.02, 84.86)	-
	Below		22 (30.6)	(20.24, 42.53)			13 (16.5)	(9.06, 26.49)	
Week 24		66				75			
	Above		3 (4.5)	(0.95, 12.71)			7 (9.3)	(3.84, 18.29)	
	Within		44 (66.7)	(53.99, 77.80)	0.028		62 (82.7)	(72.19, 90.43)	-
	Below		19 (28.8)	(18.30, 41.25)			6 (8.0)	(2.99, 16.60)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL); Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).

5.3.5.1—6 表 14.2.2.8.3 より引用

MT-6548-J01 試験の Conversion（Hb<11.0）集団における，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合について，MT-6548 群を図 2.7.3.3－6，darbepoetin 群を図 2.7.3.3－7 に示した．また，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合の記述統計量を表 2.7.3.3－10 に示した．

MT-6548-J01 試験の Conversion（Hb≥11.0）集団における，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合について，MT-6548 群を図 2.7.3.3－8，darbepoetin 群を図 2.7.3.3－9 に示した．また，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合の記述統計量を表 2.7.3.3－11 に示した．

Conversion（Hb<11.0）集団の MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 4.7%であり，24 週後は 60.6%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 36.4%であった．また，darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 22.7%であり，24 週後は 78.9%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 10.5%であった．

Conversion（Hb≥11.0）集団の MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 91.9%であり，24 週後は 72.7%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 21.2%であった．また，darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 86.8%であり，24 週後は 86.5%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 5.4%であった．

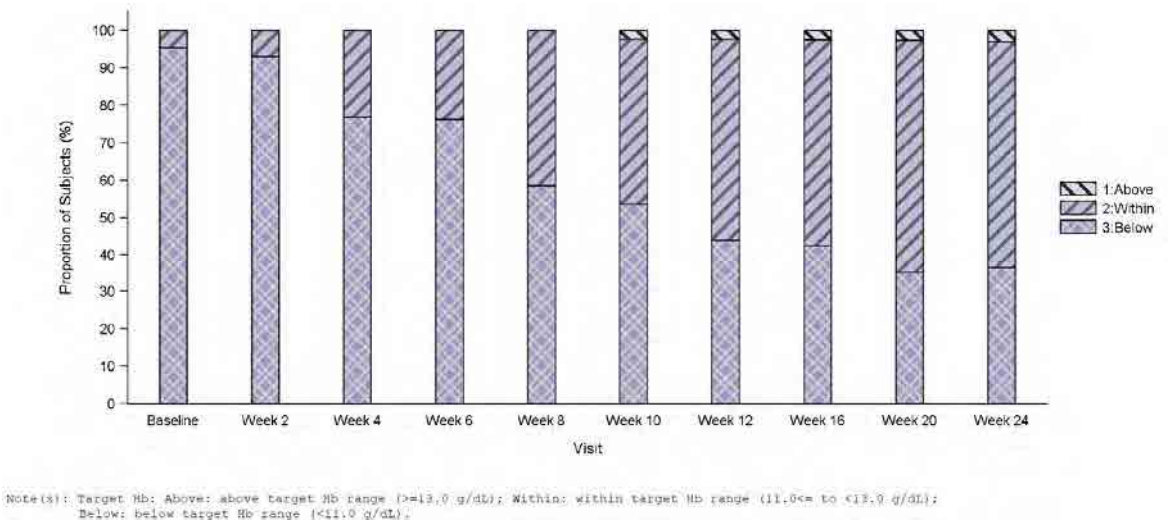


図 2.7.3.3－6　MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb<11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.2.1.5 より引用（一部改変）

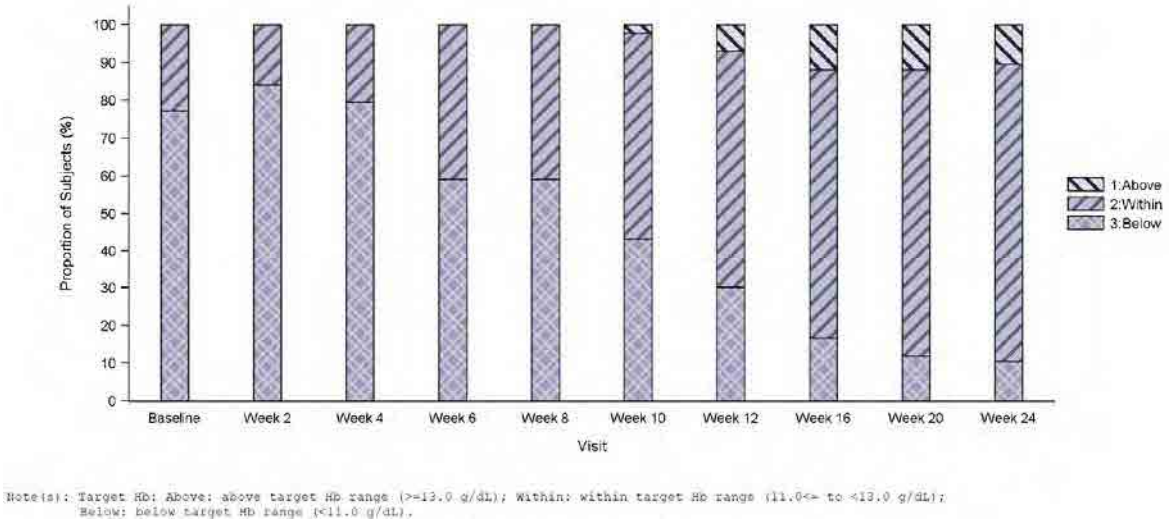


図 2.7.3.3－7　darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb<11.0）集団）

5.3.5.4—8 図 14.2.2.1.10 より引用

表 2.7.3.3－10　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb<11.0）集団）

		MT-6548(N=43)				darbepoetin(N=44)				Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	Difference	95% CI	p value
Baseline		43				44						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 8.22)			0 (0.0)	(0.00, 8.04)		-	-	-
	Within		2 (4.7)	(0.57, 15.81)			10 (22.7)	(11.47, 37.84)		-18.1	(-38.2, 2.6)	0.026
	Below		41 (95.3)	(84.19, 99.43)			34 (77.3)	(62.16, 88.53)		18.1	(-2.6, 38.2)	0.026
Week 2		43				44						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 8.22)			0 (0.0)	(0.00, 8.04)		-	-	-
	Within		3 (7.0)	(1.46, 19.06)	0.564		7 (15.9)	(6.64, 30.07)	0.317	-8.9	(-29.6, 11.8)	0.314
	Below		40 (93.0)	(80.94, 98.54)			37 (84.1)	(69.93, 93.36)		8.9	(-11.8, 29.6)	0.314
Week 4		43				44						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 8.22)			0 (0.0)	(0.00, 8.04)		-	-	-
	Within		10 (23.3)	(11.76, 38.63)	0.011		9 (20.5)	(9.80, 35.30)	0.763	2.8	(-18.5, 23.0)	0.800
	Below		33 (76.7)	(61.37, 88.24)			35 (79.5)	(64.70, 90.20)		-2.8	(-23.0, 18.5)	0.800
Week 6		42				44						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 8.41)			0 (0.0)	(0.00, 8.04)		-	-	-
	Within		10 (23.8)	(12.05, 39.45)	0.011		18 (40.9)	(26.34, 56.75)	0.033	-17.1	(-37.5, 3.8)	0.110
	Below		32 (76.2)	(60.55, 87.95)			26 (59.1)	(43.25, 73.66)		17.1	(-3.8, 37.5)	0.110
Week 8		41				44						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 8.60)			0 (0.0)	(0.00, 8.04)		-	-	-
	Within		17 (41.5)	(26.32, 57.89)	<0.001		18 (40.9)	(26.34, 56.75)	0.046	0.6	(-20.9, 21.5)	1.000
	Below		24 (58.5)	(42.11, 73.68)			26 (59.1)	(43.25, 73.66)		-0.6	(-21.5, 20.9)	1.000

表 2.7.3.3－10　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb<11.0）集団）（続き）

Visit	Target Hb Range	MT-6548 (N=43) N*	MT-6548 (N=43) n (%)	MT-6548 (N=43) 95% CI of proportion	MT-6548 (N=43) p value from B	darbepoetin (N=44) N*	darbepoetin (N=44) n (%)	darbepoetin (N=44) 95% CI of proportion	darbepoetin (N=44) p value from B	Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) Difference	95% CI	p value
Week 10		41				44						
	Above		1 (2.4)	(0.06, 12.86)			1 (2.3)	(0.06, 12.02)		0.2	(-21.1, 21.2)	1.000
	Within		18 (43.9)	(28.47, 60.25)	<0.001		24 (54.5)	(38.85, 69.61)	0.002	-10.6	(-31.6, 11.0)	0.388
	Below		22 (53.7)	(37.42, 69.34)			19 (43.2)	(28.35, 58.97)		10.5	(-11.3, 31.4)	0.389
Week 12		41				43						
	Above		1 (2.4)	(0.06, 12.86)			3 (7.0)	(1.46, 19.06)		-4.5	(-25.7, 17.3)	0.616
	Within		22 (53.7)	(37.42, 69.34)	<0.001		27 (62.8)	(46.73, 77.02)	<0.001	-9.1	(-30.0, 12.9)	0.507
	Below		18 (43.9)	(28.47, 60.25)			13 (30.2)	(17.18, 46.13)		13.7	(-8.3, 33.9)	0.259
Week 16		40				42						
	Above		1 (2.5)	(0.06, 13.16)			5 (11.9)	(3.99, 25.63)		-9.4	(-30.5, 12.9)	0.202
	Within		22 (55.0)	(38.49, 70.74)	<0.001		30 (71.4)	(55.42, 84.28)	<0.001	-16.4	(-36.7, 5.8)	0.169
	Below		17 (42.5)	(27.04, 59.11)			7 (16.7)	(6.97, 31.36)		25.8	(4.0, 45.5)	0.015
Week 20		37				42						
	Above		1 (2.7)	(0.07, 14.16)			5 (11.9)	(3.99, 25.63)		-9.2	(-30.8, 12.8)	0.206
	Within		23 (62.2)	(44.76, 77.54)	<0.001		32 (76.2)	(60.55, 87.95)	<0.001	-14.0	(-35.3, 8.1)	0.223
	Below		13 (35.1)	(20.21, 52.54)			5 (11.9)	(3.98, 25.63)		23.2	(1.0, 43.6)	0.017
Week 24		33				38						
	Above		1 (3.0)	(0.08, 15.76)			4 (10.5)	(2.94, 24.80)		-7.5	(-30.2, 15.9)	0.363
	Within		20 (60.6)	(42.14, 77.09)	<0.001		30 (78.9)	(62.68, 90.45)	<0.001	-18.3	(-40.3, 5.1)	0.120
	Below		12 (36.4)	(20.40, 54.88)			4 (10.5)	(2.94, 24.80)		25.8	(2.4, 47.0)	0.012

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL); Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.

5.3.5.4—8 表 14.2.2.8.5 より引用

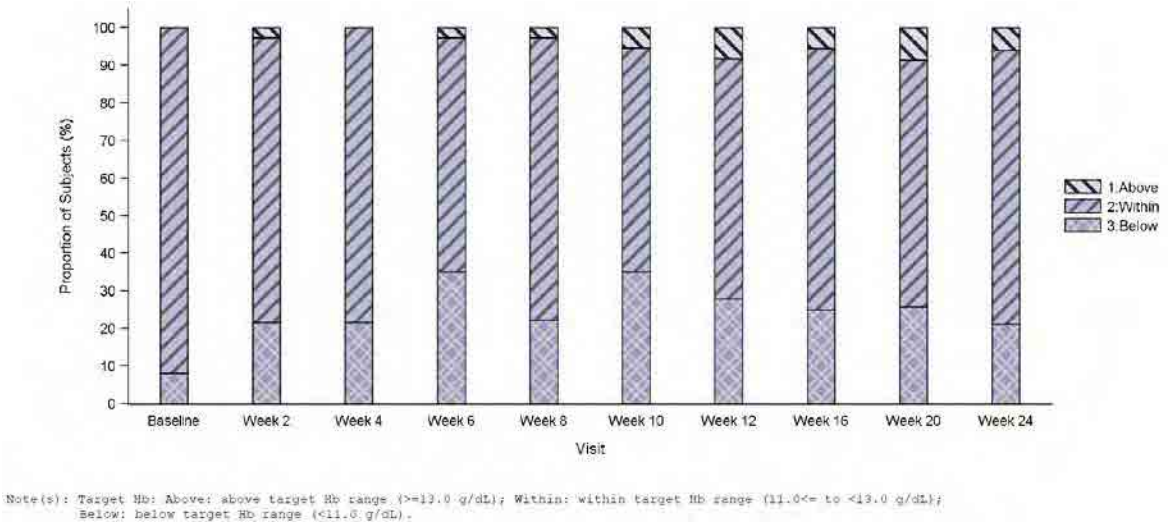


図 2.7.3.3－8　MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb≥11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.2.1.4 より引用（一部改変）

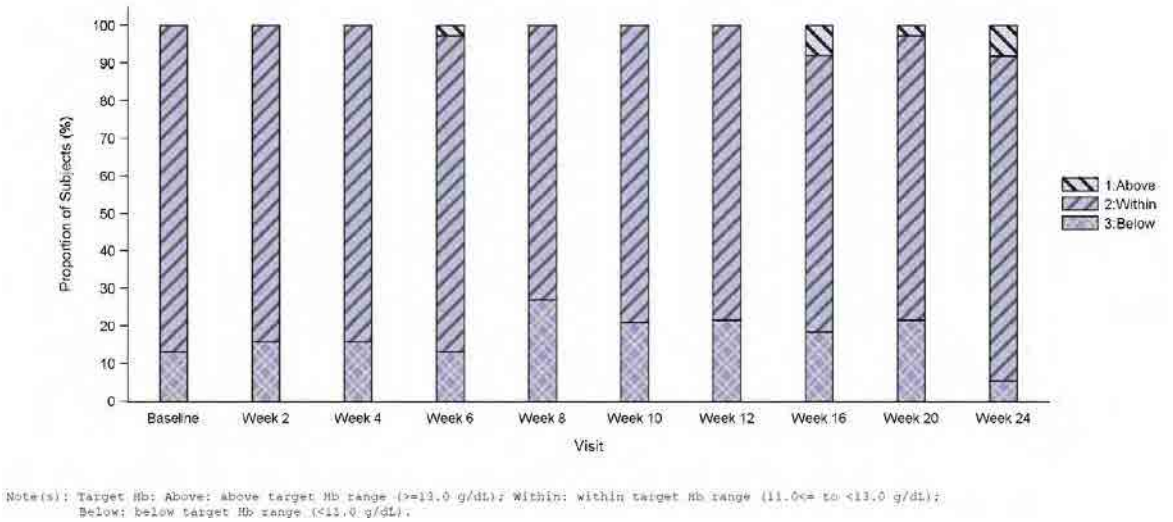


図 2.7.3.3－9　darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb≥11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.2.1.9 より引用（一部改変）

表 2.7.3.3－11　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb≥11.0）集団）

		MT-6548(N=37)				darbepoetin(N=38)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		37				38			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 9.49)			0 (0.0)	(0.00, 9.25)	
	Within		34 (91.9)	(78.09, 98.30)			33 (86.8)	(71.91, 95.59)	
	Below		3 (8.1)	(1.70, 21.91)			5 (13.2)	(4.41, 28.09)	
Week 2		37				38			
	Above		1 (2.7)	(0.07, 14.16)			0 (0.0)	(0.00, 9.25)	
	Within		28 (75.7)	(58.80, 88.23)	0.034		32 (84.2)	(68.75, 93.98)	-
	Below		8 (21.6)	(9.83, 38.21)			6 (15.8)	(6.02, 31.25)	
Week 4		37				38			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 9.49)			0 (0.0)	(0.00, 9.25)	
	Within		29 (78.4)	(61.79, 90.17)	0.096		32 (84.2)	(68.75, 93.98)	-
	Below		8 (21.6)	(9.83, 38.21)			6 (15.8)	(6.02, 31.25)	
Week 6		37				38			
	Above		1 (2.7)	(0.07, 14.16)			1 (2.6)	(0.07, 13.81)	
	Within		23 (62.2)	(44.76, 77.54)	0.005		32 (84.2)	(68.75, 93.98)	-
	Below		13 (35.1)	(20.21, 52.54)			5 (13.2)	(4.41, 28.09)	
Week 8		36				37			
	Above		1 (2.8)	(0.07, 14.53)			0 (0.0)	(0.00, 9.49)	
	Within		27 (75.0)	(57.80, 87.88)	0.083		27 (73.0)	(55.88, 86.21)	-
	Below		8 (22.2)	(10.12, 39.15)			10 (27.0)	(13.79, 44.12)	

表 2.7.3.3－11　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion（Hb≥11.0）集団）（続き）

		MT-6548 (N=37)				darbepoetin (N=38)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		37				38			
	Above		2 (5.4)	(0.66, 18.19)			0 (0.0)	(0.00, 9.25)	
	Within		22 (59.5)	(42.10, 75.25)	0.003		30 (78.9)	(62.68, 90.45)	-
	Below		13 (35.1)	(20.21, 52.54)			8 (21.1)	(9.55, 37.32)	
Week 12		36				37			
	Above		3 (8.3)	(1.75, 22.47)			0 (0.0)	(0.00, 9.49)	
	Within		23 (63.9)	(46.22, 79.18)	0.004		29 (78.4)	(61.79, 90.17)	-
	Below		10 (27.8)	(14.20, 45.19)			8 (21.6)	(9.83, 38.21)	
Week 16		36				38			
	Above		2 (5.6)	(0.68, 18.66)			3 (7.9)	(1.66, 21.38)	
	Within		25 (69.4)	(51.89, 83.65)	0.033		28 (73.7)	(56.90, 86.60)	-
	Below		9 (25.0)	(12.12, 42.20)			7 (18.4)	(7.74, 34.33)	
Week 20		35				37			
	Above		3 (8.6)	(1.80, 23.06)			1 (2.7)	(0.07, 14.16)	
	Within		23 (65.7)	(47.79, 80.87)	0.007		28 (75.7)	(58.80, 88.23)	-
	Below		9 (25.7)	(12.49, 43.26)			8 (21.6)	(9.83, 38.21)	
Week 24		33				37			
	Above		2 (6.1)	(0.74, 20.23)			3 (8.1)	(1.70, 21.91)	
	Within		24 (72.7)	(54.48, 86.70)	0.058		32 (86.5)	(71.23, 95.46)	-
	Below		7 (21.2)	(8.98, 38.91)			2 (5.4)	(0.66, 18.19)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL); Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).

5.3.5.1—6 表 14.2.2.8.4 より引用（一部改変）

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団において，治療期間 I 期中に一度でも Hb 値が 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合は，MT-6548 群で 13.8%（11 名），darbepoetin 群で 23.2%（19 名）であった．治療期間 I 期中に一度でも Hb 値が 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合は，MT-6548 群で 0.0%（0 名），darbepoetin 群で 2.4%（2 名）であった．また，治療期間 I 期中に ESA 製剤による救済治療を受けた被験者は，MT-6548 群で 2.5%，darbepoetin 群で 0.0%であった．治療期間 I 期中に輸血による救済治療を受けた被験者は，MT-6548 群及び darbepoetin 群で該当がいなかった．

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団における，24 週後までの MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び規定来院間に用量調節を行った被験者の割合を表 2.7.3.3－12 示した．

MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は，4 週～6 週後が最も多く 54.4%であり，20 週～24 週後では 14.3%であった．

表 2.7.3.3－12　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=80) n (%)	95% CI of proportion
Cumulative number of dose adjustment		0		10 (12.5)	(6.16, 21.79)
		1		18 (22.5)	(13.91, 33.21)
		2		39 (48.8)	(37.41, 60.19)
		3		7 (8.8)	(3.59, 17.20)
		4		5 (6.3)	(2.06, 13.99)
		5		1 (1.3)	(0.03, 6.77)
Proportion of subjects by category of dose adjustment	Baseline <= to < Week 2		80		
		No change		80 (100.0)	(95.49, 100.00)
		Dose adjustment		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
	Week 2 <= to < Week 4		80		
		No change		70 (87.5)	(78.21, 93.84)
		Dose adjustment		10 (12.5)	(6.16, 21.79)
		Increase		7 (8.8)	(3.59, 17.20)
		Decrease		1 (1.3)	(0.03, 6.77)
		Interrupt		2 (2.5)	(0.30, 8.74)
	Week 4 <= to < Week 6		79		
		No change		36 (45.6)	(34.31, 57.17)
		Dose adjustment		43 (54.4)	(42.83, 65.69)
		Increase		41 (51.9)	(40.36, 63.29)
		Decrease		2 (2.5)	(0.31, 8.85)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 4.56)
	Week 6 <= to < Week 8		78		
		No change		66 (84.6)	(74.67, 91.79)
		Dose adjustment		12 (15.4)	(8.21, 25.33)
		Increase		10 (12.8)	(6.32, 22.32)
		Decrease		2 (2.6)	(0.31, 8.96)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 4.62)

表 2.7.3.3－12　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=80) n (%)	95% CI of proportion
	Week 8 <= to < Week 10		78		
		No change		48 (61.5)	(49.83, 72.34)
		Dose adjustment		30 (38.5)	(27.66, 50.17)
		Increase		27 (34.6)	(24.20, 46.24)
		Decrease		2 (2.6)	(0.31, 8.96)
		Interrupt		2 (2.6)	(0.31, 8.96)
	Week 10 <= to < Week 12		78		
		No change		69 (88.5)	(79.22, 94.59)
		Dose adjustment		9 (11.5)	(5.41, 20.78)
		Increase		5 (6.4)	(2.11, 14.33)
		Decrease		3 (3.8)	(0.80, 10.83)
		Interrupt		1 (1.3)	(0.03, 6.94)
	Week 12 <= to < Week 16		77		
		No change		66 (85.7)	(75.87, 92.65)
		Dose adjustment		11 (14.3)	(7.35, 24.13)
		Increase		4 (5.2)	(1.43, 12.77)
		Decrease		7 (9.1)	(3.73, 17.84)
		Interrupt		1 (1.3)	(0.03, 7.02)
	Week 16 <= to < Week 20		74		
		No change		61 (82.4)	(71.83, 90.30)
		Dose adjustment		13 (17.6)	(9.70, 28.17)
		Increase		4 (5.4)	(1.49, 13.27)
		Decrease		7 (9.5)	(3.89, 18.52)
		Interrupt		3 (4.1)	(0.84, 11.39)
	Week 20 <= to < Week 24		70		
		No change		60 (85.7)	(75.29, 92.93)
		Dose adjustment		10 (14.3)	(7.07, 24.71)
		Increase		4 (5.7)	(1.58, 13.99)
		Decrease		5 (7.1)	(2.36, 15.89)
		Interrupt		1 (1.4)	(0.04, 7.70)

表 2.7.3.3－12　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548 (N=80) n (%)	95% CI of proportion
	Baseline <= to < Week 24		80		
		No change		10 (12.5)	(6.16, 21.79)
		Dose adjustment		70 (87.5)	(78.21, 93.84)
		Increase		60 (75.0)	(64.06, 84.01)
		Decrease		26 (32.5)	(22.45, 43.89)
		Interrupt		7 (8.8)	(3.59, 17.20)

Note(s): N*: number of subjects in MT-6548 group in each period.
Note(s): Percentages in 'Cumulative number of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group.
Note(s): Percentages in 'Proportion of subjects by category of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group by period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.1—6 表 11.4.1－2 より引用

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団における，規定来院間の治験薬の平均投与量の推移について，MT-6548 群を図 2.7.3.3－10 に示した．また，治験薬の規定来院間の平均投与量の記述統計量を表 2.7.3.3－13 に示した．

MT-6548 は，300 mg/日で投与を開始し，20 週～24 週後における MT-6548 の 1 日平均投与量の平均値及びその 95%CI は，420.02 mg/日及び 378.31～461.72 mg/日であった．

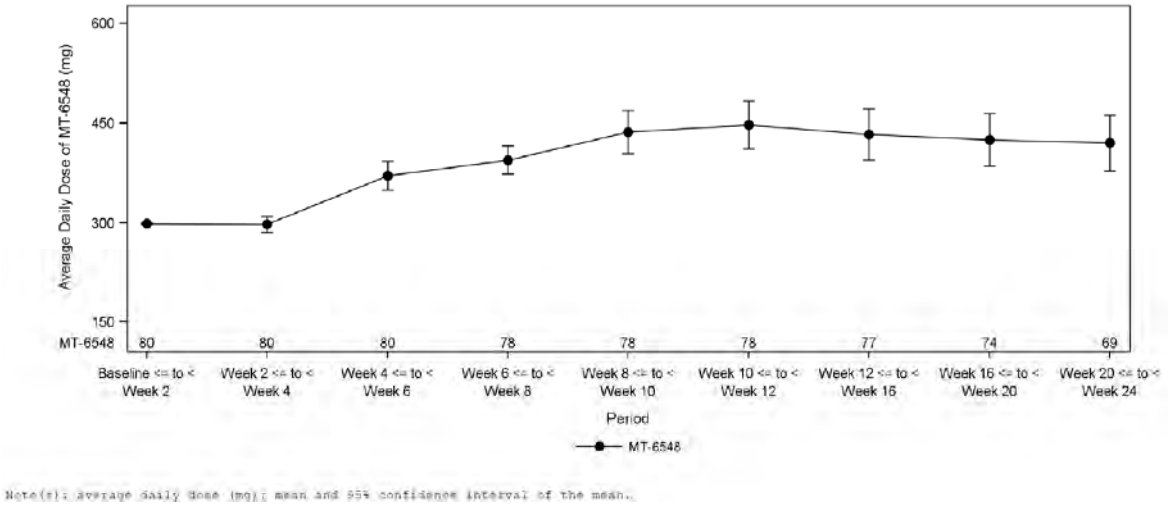


図 2.7.3.3－10　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－6 より引用

表 2.7.3.3－13　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	80	299.46	4.79	300.00	(257.1, 300.0)	(298.40, 300.53)
	Week 2 <= to < Week 4	80	297.99	56.10	300.00	(0.0, 450.0)	(285.51, 310.48)
	Week 4 <= to < Week 6	80	371.12	97.85	439.29	(0.0, 589.3)	(349.34, 392.89)
	Week 6 <= to < Week 8	78	394.78	92.72	450.00	(150.0, 600.0)	(373.88, 415.68)
	Week 8 <= to < Week 10	78	436.81	143.37	450.00	(10.7, 600.0)	(404.49, 469.14)
	Week 10 <= to < Week 12	78	447.53	158.70	450.00	(0.0, 600.0)	(411.75, 483.31)
	Week 12 <= to < Week 16	77	433.16	170.27	450.00	(85.7, 664.3)	(394.52, 471.81)
	Week 16 <= to < Week 20	74	424.89	170.50	450.00	(10.7, 600.0)	(385.38, 464.39)
	Week 20 <= to < Week 24	69	420.02	173.60	450.00	(0.0, 600.0)	(378.31, 461.72)
darbepoetin	Baseline <= to < Week 2	82	14.23	9.80	7.50	(5.0, 45.0)	(12.08, 16.38)
	Week 2 <= to < Week 4	82	16.72	10.98	15.00	(0.0, 45.0)	(14.31, 19.13)
	Week 4 <= to < Week 6	82	22.48	14.77	15.00	(5.0, 60.0)	(19.23, 25.72)
	Week 6 <= to < Week 8	82	25.88	20.90	15.00	(5.0, 90.0)	(21.29, 30.47)
	Week 8 <= to < Week 10	82	28.51	21.61	22.50	(4.0, 90.0)	(23.76, 33.25)
	Week 10 <= to < Week 12	82	29.74	24.38	22.50	(3.8, 117.9)	(24.38, 35.10)
	Week 12 <= to < Week 16	80	30.78	28.86	22.50	(3.8, 175.7)	(24.35, 37.20)
	Week 16 <= to < Week 20	80	31.77	33.32	22.50	(0.0, 180.0)	(24.36, 39.19)
	Week 20 <= to < Week 24	80	31.26	31.23	22.50	(0.0, 180.0)	(24.31, 38.21)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).

5.3.5.1―6 表 14.2.3.4.1.3 より引用

以上の結果より，NDD-CKD 患者の Conversion 集団において，Hb 値の平均値に急な変動が生じることなく ESA 製剤から MT-6548 に切替えが可能であることが示された. 切替え後の Hb 値の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲内に到達した後，24 週後まで目標範囲内で維持された．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は 11.38 g/dL 及び 11.17～11.58 g/dL であった．また，24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 66.7%であった．治療期間 I 期中に Hb 値が 14.0 g/dL 以上となるような過剰な上昇を示した被験者及び輸血により救済治療を受けた被験者はおらず，治療期間 I 期中に ESA 製剤による救済治療を受けた被験者は少なかったことから, 安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考える. なお，Conversion 集団の Hb 値の平均値が切替え後上昇した理由は，本治験に組み入れられた Conversion（Hb<11.0）集団で見られた Hb 値の平均値の上昇を反映したものと考えられる．Conversion 集団において，MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は，増量が可能となる 4 週～6 週後が最も多く，その後減少した．MT-6548 の 1 日平均投与量は，300 mg/日で投与を開始し，いずれの評価時点においてもベースラインに比べ，平均値に 1 段階（150 mg）以上の差は見られず，20 週～24 週後の平均値及びその 95%CI は，420.02 mg/日及び 378.31～461.72 mg/日であった．Conversion 集団において，Hb 値の平均値の推移は，MT-6548 群と darbepoetin 群で類似していた．

これらのことから，NDD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果が確認された．

なお，Conversion（Hb<11.0）集団について，MT-6548 群の Hb 値の平均値は darbepoetin 群に比べ，ベースラインから 24 週後までわずかに低く推移し，24 週後に目標に達しなかった被験者の割合は，darbepoetin 群に比べ，MT-6548 群でわずかに高かった．しかしながら，MT-6548 群においても Hb 値の平均値は 12 週後に目標範囲内に到達し，24 週後まで維持していたこと及び Hb 値の 24 週後のベースラインからの変化量の平均値が 1.0 g/dL を超えていたことから，当該集団での貧血治療効果は MT-6548 群で確認できたと考える．また，当該集団は実臨床において ESA 製剤により治療されているにもかかわらず, Hb 値が目標範囲内に到達していない被験者の集団であることを踏まえると, 当該集団で見られた本剤の貧血治療効果は臨床的意義があると考える．

2.7.3.3.2.1.1.2　改善維持効果（NDD-CKD）

MT-6548 の改善維持効果については, MT-6548-J01 試験の Correction 集団の結果及び CI-0021 試験の結果から，以下に説明した．なお，CI-0021 試験の評価期間は 16 週間と短いため，MT-6548 投与開始後の貧血改善効果について検討し，維持効果の検討には用いなかった．また，CI-0021 試験は用量設定試験のため，複数の初回用量を設定しているが，本項では，MT-6548 の想定初回用量である 300 mg 群を用いて検討した．

MT-6548-J01 試験の Correction 集団における，Hb 値の平均値の推移を図 2.7.3.3－11，Hb 値の記述統計量を表 2.7.3.3－14 に示した．

MT-6548 群の Hb 値の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．24 週後の Hb 値のベースラインからの平均変化量及びその 95%CI は，1.73 g/dL 及び 1.43～2.02 g/dL であった．darbepoetin 群の Hb 値の平均値は上昇し，6 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．24 週後の Hb 値のベースラインからの平均変化量及びその 95%CI は，1.88 g/dL 及び 1.59～2.17 g/dL であった．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は, MT-6548 群で 11.93 g/dL 及び 11.71～12.15 g/dL, darbepoetin 群で 11.98 g/dL 及び 11.76～12.20 g/dL であった．

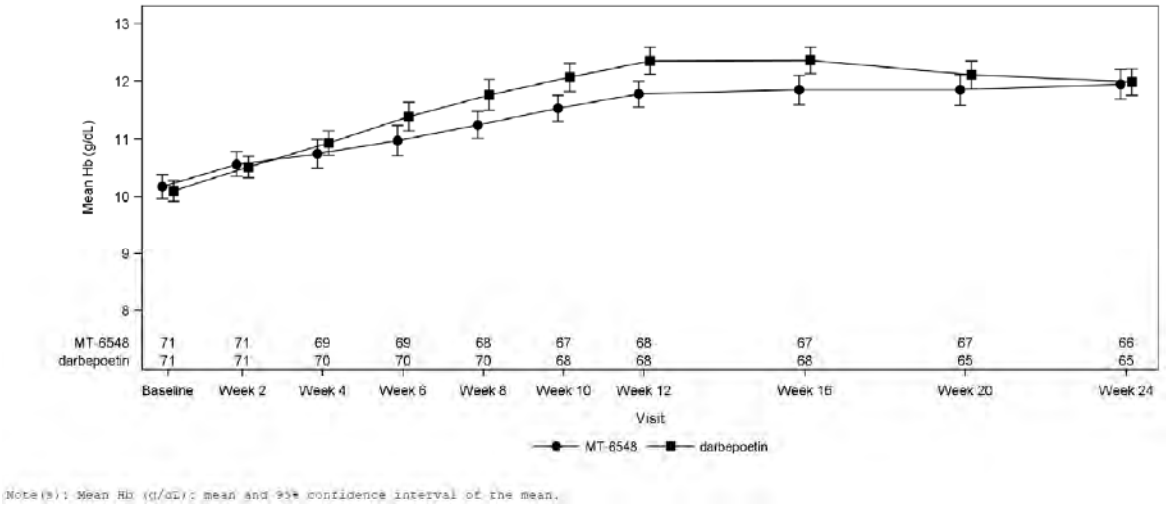


図 2.7.3.3－11　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

5.3.5.1―6 図 11.4.1.2－8 より引用

表 2.7.3.3－14　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

		Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	71	10.17	0.87	10.40	(7.5, 11.6)	(9.97, 10.38)							
	Week 2	71	10.56	0.92	10.60	(7.9, 12.4)	(10.35, 10.78)	71	0.39	0.61	0.40	(-1.0, 1.7)	(0.25, 0.54)	<0.001
	Week 4	69	10.74	1.03	10.90	(8.4, 13.1)	(10.49, 10.99)	69	0.57	0.82	0.50	(-2.1, 2.8)	(0.37, 0.77)	<0.001
	Week 6	69	10.97	1.08	10.90	(6.9, 12.8)	(10.71, 11.23)	69	0.80	1.04	0.70	(-3.4, 2.9)	(0.55, 1.05)	<0.001
	Week 8	68	11.25	0.96	11.30	(8.5, 13.2)	(11.01, 11.48)	68	1.08	0.89	1.05	(-1.1, 3.2)	(0.86, 1.29)	<0.001
	Week 10	67	11.53	0.95	11.60	(8.3, 13.3)	(11.30, 11.77)	67	1.37	0.97	1.30	(-1.3, 4.1)	(1.13, 1.61)	<0.001
	Week 12	68	11.78	0.92	11.90	(8.3, 13.7)	(11.56, 12.00)	68	1.61	1.10	1.55	(-1.3, 4.9)	(1.34, 1.88)	<0.001
	Week 16	67	11.85	1.05	11.90	(8.4, 14.1)	(11.60, 12.11)	67	1.67	1.15	1.60	(-0.8, 4.6)	(1.39, 1.95)	<0.001
	Week 20	67	11.85	1.10	11.90	(8.9, 14.6)	(11.59, 12.12)	67	1.67	1.23	1.40	(-1.1, 4.8)	(1.37, 1.97)	<0.001
	Week 24	66	11.95	1.06	12.10	(8.5, 14.1)	(11.69, 12.21)	66	1.73	1.20	1.75	(-1.1, 4.3)	(1.43, 2.02)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	71	11.85	1.13	12.00	(8.1, 14.1)	(11.59, 12.12)	71	1.68	1.28	1.70	(-2.2, 4.3)	(1.38, 1.98)	<0.001
darbepoetin	Baseline	71	10.10	0.77	10.30	(8.0, 11.5)	(9.91, 10.28)							
	Week 2	71	10.52	0.77	10.60	(8.3, 12.2)	(10.33, 10.70)	71	0.42	0.49	0.50	(-1.0, 1.4)	(0.30, 0.54)	<0.001
	Week 4	70	10.93	0.88	11.10	(7.7, 12.2)	(10.72, 11.14)	70	0.83	0.63	0.90	(-1.0, 1.9)	(0.68, 0.98)	<0.001
	Week 6	70	11.39	1.04	11.50	(7.6, 13.4)	(11.14, 11.64)	70	1.29	0.82	1.20	(-1.0, 3.5)	(1.09, 1.48)	<0.001
	Week 8	70	11.76	1.11	11.90	(7.0, 13.9)	(11.50, 12.03)	70	1.66	1.05	1.60	(-2.7, 4.3)	(1.41, 1.91)	<0.001
	Week 10	68	12.07	1.01	12.20	(8.2, 13.9)	(11.83, 12.32)	68	1.97	1.01	1.90	(-0.1, 4.8)	(1.72, 2.21)	<0.001
	Week 12	68	12.36	0.96	12.40	(10.0, 15.2)	(12.13, 12.59)	68	2.25	1.10	2.20	(-0.9, 5.1)	(1.99, 2.52)	<0.001
	Week 16	68	12.36	0.96	12.40	(9.5, 14.2)	(12.13, 12.60)	68	2.26	1.24	2.10	(-1.0, 5.1)	(1.96, 2.56)	<0.001
	Week 20	65	12.11	0.99	12.10	(9.0, 13.9)	(11.87, 12.36)	65	2.00	1.36	2.00	(-2.0, 5.9)	(1.66, 2.34)	<0.001
	Week 24	65	11.99	0.92	12.00	(9.8, 13.9)	(11.77, 12.22)	65	1.88	1.18	1.80	(-1.1, 5.2)	(1.59, 2.17)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	71	11.93	1.17	12.00	(7.0, 14.6)	(11.66, 12.21)	71	1.84	1.34	1.80	(-2.7, 5.2)	(1.52, 2.15)	<0.001

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.1―6 表 14.2.2.1.2 より引用

MT-6548-J01 試験の Correction 集団における，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合について，MT-6548 群を図 2.7.3.3－12，darbepoetin 群を図 2.7.3.3－13 に示した．また，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合を表 2.7.3.3－15 に示した．

MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 15.5%であり，24 週後は 69.7%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 16.7%であった．また，darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 9.9%であり，24 週後は 72.3%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 12.3%であった．

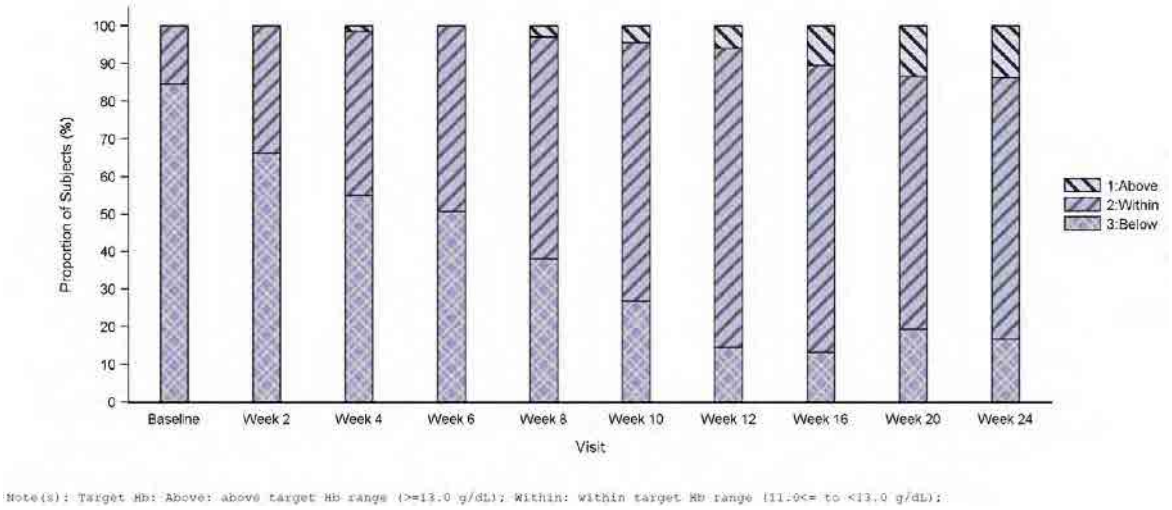


図 2.7.3.3－12　MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－9 より引用（一部改変）

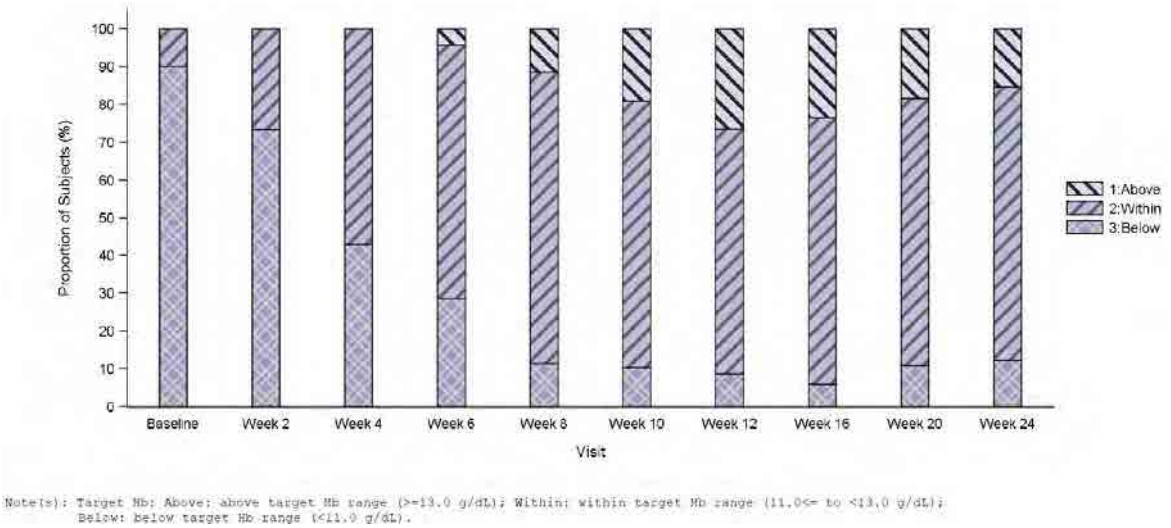


図 2.7.3.3－13　darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－10 より引用（一部改変）

表 2.7.3.3－15　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

		MT-6548(N=71)				darbepoetin(N=71)				Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	Difference	95% CI	p value
Baseline		71				71						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 5.06)			0 (0.0)	(0.00, 5.06)		-	-	-
	Within		11 (15.5)	(8.00, 26.03)			7 (9.9)	(4.06, 19.26)		5.6	(-11.5, 22.5)	0.450
	Below		60 (84.5)	(73.97, 92.00)			64 (90.1)	(80.74, 95.94)		-5.6	(-22.5, 11.5)	0.450
Week 2		71				71						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 5.06)			0 (0.0)	(0.00, 5.06)		-	-	-
	Within		24 (33.8)	(23.00, 46.01)	<0.001		19 (26.8)	(16.94, 38.59)	0.011	7.0	(-10.1, 23.9)	0.465
	Below		47 (66.2)	(53.99, 77.00)			52 (73.2)	(61.41, 83.06)		-7.0	(-23.9, 10.1)	0.465
Week 4		69				70						
	Above		1 (1.4)	(0.04, 7.81)			0 (0.0)	(0.00, 5.13)		1.4	(-15.1, 17.9)	0.496
	Within		30 (43.5)	(31.58, 55.96)	<0.001		40 (57.1)	(44.75, 68.91)	<0.001	-13.7	(-30.1, 3.4)	0.128
	Below		38 (55.1)	(42.62, 67.08)			30 (42.9)	(31.09, 55.25)		12.2	(-4.9, 28.7)	0.176
Week 6		69				70						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 5.21)			3 (4.3)	(0.89, 12.02)		-4.3	(-20.7, 12.3)	0.245
	Within		34 (49.3)	(37.02, 61.59)	<0.001		47 (67.1)	(54.88, 77.91)	<0.001	-17.9	(-33.8, -0.7)	0.040
	Below		35 (50.7)	(38.41, 62.98)			20 (28.6)	(18.40, 40.62)		22.2	(5.0, 37.7)	0.009
Week 8		68				70						
	Above		2 (2.9)	(0.36, 10.22)			8 (11.4)	(5.07, 21.28)		-8.5	(-24.9, 8.6)	0.097
	Within		40 (58.8)	(46.23, 70.63)	<0.001		54 (77.1)	(65.55, 86.33)	<0.001	-18.3	(-34.1, -1.4)	0.028
	Below		26 (38.2)	(26.71, 50.82)			8 (11.4)	(5.07, 21.28)		26.8	(10.3, 42.3)	<0.001

表 2.7.3.3－15　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）（続き）

		MT-6548(N=71)				darbepoetin(N=71)				Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	Difference	95% CI	p value
Week 10		67				68						
	Above		3 (4.5)	(0.93, 12.53)			13 (19.1)	(10.59, 30.47)		-14.6	(-31.1, 2.1)	0.014
	Within		46 (68.7)	(56.16, 79.44)	<0.001		48 (70.6)	(58.29, 81.02)	<0.001	-1.9	(-18.2, 15.3)	0.853
	Below		18 (26.9)	(16.76, 39.10)			7 (10.3)	(4.24, 20.07)		16.6	(-0.6, 32.5)	0.015
Week 12		68				68						
	Above		4 (5.9)	(1.63, 14.38)			18 (26.5)	(16.50, 38.57)		-20.6	(-37.2, -3.1)	0.002
	Within		54 (79.4)	(67.88, 88.26)	<0.001		44 (64.7)	(52.17, 75.92)	<0.001	14.7	(-2.8, 31.6)	0.085
	Below		10 (14.7)	(7.28, 25.39)			6 (8.8)	(3.31, 18.22)		5.9	(-11.6, 23.1)	0.426
Week 16		67				68						
	Above		7 (10.4)	(4.30, 20.35)			16 (23.5)	(14.09, 35.38)		-13.1	(-29.6, 3.5)	0.066
	Within		51 (76.1)	(64.14, 85.69)	<0.001		48 (70.6)	(58.29, 81.02)	<0.001	5.5	(-10.9, 22.5)	0.560
	Below		9 (13.4)	(6.33, 23.97)			4 (5.9)	(1.63, 14.38)		7.6	(-9.4, 23.9)	0.156
Week 20		67				65						
	Above		9 (13.4)	(6.33, 23.97)			12 (18.5)	(9.92, 30.03)		-5.0	(-22.1, 11.8)	0.482
	Within		45 (67.2)	(54.60, 78.15)	<0.001		46 (70.8)	(58.17, 81.40)	<0.001	-3.6	(-20.7, 13.3)	0.709
	Below		13 (19.4)	(10.76, 30.89)			7 (10.8)	(4.44, 20.94)		8.6	(-8.8, 25.1)	0.226
Week 24		66				65						
	Above		9 (13.6)	(6.43, 24.31)			10 (15.4)	(7.63, 26.48)		-1.7	(-18.5, 15.5)	0.809
	Within		46 (69.7)	(57.15, 80.41)	<0.001		47 (72.3)	(59.81, 82.69)	<0.001	-2.6	(-20.0, 14.0)	0.848
	Below		11 (16.7)	(8.62, 27.87)			8 (12.3)	(5.47, 22.82)		4.4	(-12.5, 21.4)	0.621

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL); Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.

5.3.5.1—6 表 14.2.2.8.2 より引用

MT-6548-J01 試験の Correction 集団において，治療期間 I 期中に一度でも Hb 値が 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合は，MT-6548 群で 31.0%（22 名），darbepoetin 群で 57.7%（41 名）であった．治療期間 I 期中に一度でも Hb 値が 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合は，MT-6548 群で 4.2%（3 名），darbepoetin 群で 7.0%（5 名）であった．また，治療期間 I 期中に ESA 製剤による救済治療を受けた被験者は，MT-6548 群及び darbepoetin 群で該当がいなかった．治療期間 I 期中に輸血による救済治療を受けた被験者は，MT-6548 群で 0.0%，darbepoetin 群で 1.4%であった．

MT-6548-J01 試験の Correction 集団における，Hb 値の上昇速度（0～4 週及び 0～6 週）を表 2.7.3.3－16 に示した．

Hb 値の上昇速度（0～4 週）の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.14 g/dL/week 及び 0.10～0.19 g/dL/week，darbepoetin 群で 0.20 g/dL/week 及び 0.16～0.25 g/dL/week であった．また，回帰直線の傾きから求めた Hb 値の上昇速度（0～6 週）の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.13 g/dL/week 及び 0.09～0.17 g/dL/week，darbepoetin 群で 0.21 g/dL/week 及び 0.18～0.25 g/dL/week であった．

MT-6548-J01 試験の Correction 集団における，投与初期に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合の記述統計量を表 2.7.3.3－17 に示した．

Hb 値の上昇速度（0～4 週）が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合は，MT-6548 群で 5.8%（4 名），darbepoetin 群で 1.4%（1 名）であり，回帰直線の傾きから求めた Hb 値の上昇速度（0～6 週）が 0.5 g/dL/week 超になった被験者は，MT-6548 群で認められず，darbepoetin 群での被験者の割合は 1.4%（1 名）であった．

Hb 値が目標範囲内に到達するまでに要したベースラインからの日数の記述統計量を表 2.7.3.3－18 に示した．

Hb 値が目標範囲内に到達するまでに要したベースラインからの日数の中央値は，MT-6548 群で 43.0 日，darbepoetin 群で 29.0 日であった．

表 2.7.3.3－16　Hb 値の上昇速度（ANCOVA，FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

Parameter(unit)	Treatment Group	N	LSMean	SE	95% CI	p value
Rate of increase in Hb calculated from baseline and Week 4 (g/dL/week)	MT-6548	69	0.14	0.02	(0.10, 0.19)	
	darbepoetin	70	0.20	0.02	(0.16, 0.25)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin		-0.06	0.03	(-0.12, 0.00)	0.045
Rate of increase in Hb calculated from baseline to Week 6 (regression) (g/dL/week)	MT-6548	69	0.13	0.02	(0.09, 0.17)	
	darbepoetin	70	0.21	0.02	(0.18, 0.25)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin		-0.08	0.03	(-0.13, -0.03)	0.002

Note(s): The ANCOVA model includes baseline value as a covariate.
Note(s): p value is analyzed by ANCOVA model.

5.3.5.1—6 表 11.4.1－6 より引用

表 2.7.3.3－17　投与初期に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合（安全性解析対象集団）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

	MT-6548(N=71)			darbepoetin(N=71)		
Parameter(unit)	N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Rate of increase in Hb calculated from baseline and Week 4 (g/dL/week)	69	4 (5.8)	(1.60, 14.18)	71	1 (1.4)	(0.04, 7.60)
Rate of increase in Hb calculated from baseline to Week 6 (regression) (g/dL/week)	69	0 (0.0)	(0.00, 5.21)	70	1 (1.4)	(0.04, 7.70)

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.1—6 表 12.4.5－2 より引用

表 2.7.3.3－18　Hb 値が目標範囲内に到達するまでの日数（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	60	55.9	42.7	43.0	(12, 172)	(44.9, 66.9)
darbepoetin	64	40.0	28.2	29.0	(14, 169)	(32.9, 47.0)

Note(s): Time (days).
Note(s): Subjects whose Hb is 11.0 g/dL or more at baseline were excluded from the analysis.

5.3.5.1—6 表 11.4.1－5 より引用

MT-6548-J01 試験の Correction 集団における，24 週後までの MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び規定来院間に用量調節を行った被験者の割合を表 2.7.3.3－19 に示した．

MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は，4 週～6 週後が最も多く 58.0%であり，20 週～24 週後では 19.7%であった．

表 2.7.3.3－19　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=71) n (%)	95% CI of proportion
Cumulative number of dose adjustment		0		7 (9.9)	(4.06, 19.26)
		1		20 (28.2)	(18.13, 40.10)
		2		26 (36.6)	(25.50, 48.90)
		3		13 (18.3)	(10.13, 29.27)
		4		4 (5.6)	(1.56, 13.80)
		5		1 (1.4)	(0.04, 7.60)
Proportion of subjects by category of dose adjustment	Baseline <= to < Week 2		71		
		No change		71 (100.0)	(94.94, 100.00)
		Dose adjustment		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
	Week 2 <= to < Week 4		71		
		No change		66 (93.0)	(84.33, 97.67)
		Dose adjustment		5 (7.0)	(2.33, 15.67)
		Increase		3 (4.2)	(0.88, 11.86)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		Interrupt		2 (2.8)	(0.34, 9.81)
	Week 4 <= to < Week 6		69		
		No change		29 (42.0)	(30.24, 54.52)
		Dose adjustment		40 (58.0)	(45.48, 69.76)
		Increase		31 (44.9)	(32.92, 57.38)
		Decrease		7 (10.1)	(4.18, 19.79)
		Interrupt		2 (2.9)	(0.35, 10.08)
	Week 6 <= to < Week 8		68		
		No change		59 (86.8)	(76.36, 93.77)
		Dose adjustment		9 (13.2)	(6.23, 23.64)
		Increase		6 (8.8)	(3.31, 18.22)
		Decrease		3 (4.4)	(0.92, 12.36)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 5.28)

表 2.7.3.3－20　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=71) n (%)	95% CI of proportion
	Week 8 <= to < Week 10		68		
		No change		48 (70.6)	(58.29, 81.02)
		Dose adjustment		20 (29.4)	(18.98, 41.71)
		Increase		18 (26.5)	(16.50, 38.57)
		Decrease		2 (2.9)	(0.36, 10.22)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 5.28)
	Week 10 <= to < Week 12		68		
		No change		55 (80.9)	(69.53, 89.41)
		Dose adjustment		13 (19.1)	(10.59, 30.47)
		Increase		6 (8.8)	(3.31, 18.22)
		Decrease		6 (8.8)	(3.31, 18.22)
		Interrupt		1 (1.5)	(0.04, 7.92)
	Week 12 <= to < Week 16		67		
		No change		52 (77.6)	(65.78, 86.89)
		Dose adjustment		15 (22.4)	(13.11, 34.22)
		Increase		3 (4.5)	(0.93, 12.53)
		Decrease		10 (14.9)	(7.40, 25.74)
		Interrupt		2 (3.0)	(0.36, 10.37)
	Week 16 <= to < Week 20		66		
		No change		49 (74.2)	(61.99, 84.22)
		Dose adjustment		17 (25.8)	(15.78, 38.01)
		Increase		3 (4.5)	(0.95, 12.71)
		Decrease		12 (18.2)	(9.76, 29.61)
		Interrupt		2 (3.0)	(0.37, 10.52)
	Week 20 <= to < Week 24		66		
		No change		53 (80.3)	(68.68, 89.07)
		Dose adjustment		13 (19.7)	(10.93, 31.32)
		Increase		7 (10.6)	(4.37, 20.64)
		Decrease		5 (7.6)	(2.51, 16.80)
		Interrupt		1 (1.5)	(0.04, 8.16)

表 2.7.3.3－20　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=71) n (%)	95% CI of proportion
	Baseline <= to < Week 24		71		
		No change		7 (9.9)	(4.06, 19.26)
		Dose adjustment		64 (90.1)	(80.74, 95.94)
		Increase		46 (64.8)	(52.54, 75.76)
		Decrease		40 (56.3)	(44.05, 68.09)
		Interrupt		10 (14.1)	(6.97, 24.38)

Note(s): N*: number of subjects in MT-6548 group in each period.
Note(s): Percentages in 'Cumulative number of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group.
Note(s): Percentages in 'Proportion of subjects by category of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group by period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.1—6 表 11.4.1—7 より引用

MT-6548-J01 試験の Correction 集団における，規定来院間の治験薬の平均投与量の推移について，MT-6548 群を図 2.7.3.3－14 に示した．また，治験薬の規定来院間の平均投与量の記述統計量を表 2.7.3.3－20 に示した．

MT-6548 は，300 mg/日で投与を開始し，20 週～24 週後における MT-6548 の 1 日平均投与量の平均値及びその 95%CI は，335.82 mg/日及び 288.47～383.18 mg/日であった．

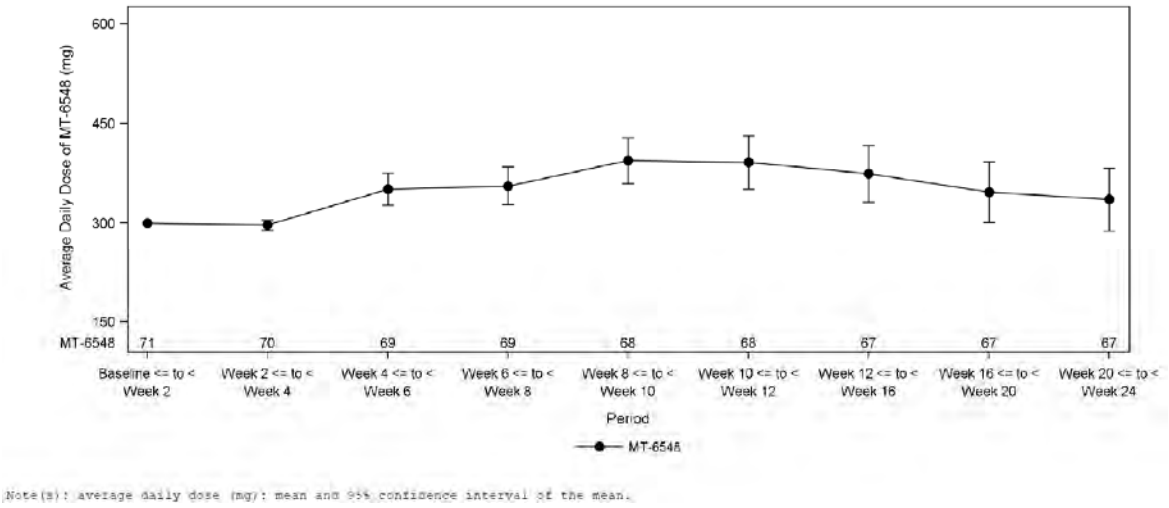


図 2.7.3.3－14　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－11 より引用

表 2.7.3.3－20　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	71	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
	Week 2 <= to < Week 4	70	297.24	31.53	300.00	(42.9, 332.1)	(289.73, 304.76)
	Week 4 <= to < Week 6	69	351.24	100.07	300.00	(21.4, 450.0)	(327.20, 375.28)
	Week 6 <= to < Week 8	69	356.21	117.55	439.29	(0.0, 589.3)	(327.97, 384.45)
	Week 8 <= to < Week 10	68	394.22	142.53	450.00	(0.0, 600.0)	(359.72, 428.72)
	Week 10 <= to < Week 12	68	391.39	163.70	450.00	(0.0, 600.0)	(351.76, 431.01)
	Week 12 <= to < Week 16	67	374.28	175.95	300.00	(0.0, 600.0)	(331.36, 417.20)
	Week 16 <= to < Week 20	67	346.93	187.07	300.00	(0.0, 600.0)	(301.31, 392.56)
	Week 20 <= to < Week 24	67	335.82	194.14	300.00	(0.0, 600.0)	(288.47, 383.18)
darbepoetin	Baseline <= to < Week 2	71	15.08	0.28	15.00	(15.0, 16.1)	(15.01, 15.14)
	Week 2 <= to < Week 4	71	24.86	7.51	30.00	(1.1, 33.2)	(23.08, 26.64)
	Week 4 <= to < Week 6	70	29.80	13.11	30.00	(0.0, 46.1)	(26.68, 32.93)
	Week 6 <= to < Week 8	70	33.24	17.66	30.00	(5.9, 60.0)	(29.03, 37.45)
	Week 8 <= to < Week 10	70	35.11	26.85	30.00	(0.0, 90.0)	(28.70, 41.51)
	Week 10 <= to < Week 12	69	29.78	27.74	16.07	(0.0, 90.0)	(23.12, 36.45)
	Week 12 <= to < Week 16	69	25.83	30.26	15.00	(0.0, 150.0)	(18.56, 33.10)
	Week 16 <= to < Week 20	67	19.09	21.85	7.50	(0.0, 90.0)	(13.76, 24.42)
	Week 20 <= to < Week 24	65	18.35	18.30	11.48	(0.0, 90.0)	(13.82, 22.89)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).

5.3.5.1―6 表 14.2.3.4.1.2 より引用

CI-0021 試験における，MITT を対象に ANCOVA を用いた Hb 値の投与前平均値から 6 週後までの平均変化量及び MT-6548 の各用量群とプラセボ群の群間差を解析した結果を表 2.7.3.3－21，主要有効性評価期間（1～6 週後）における Hb 値の投与前平均値（スクリーニング時及びベースラインの 2 つの Hb 値の平均値）からの平均変化量の推移を図 2.7.3.3－15 に示した．

主要評価項目である，Hb 値の投与前平均値（スクリーニング時及びベースラインの 2 つの Hb 値の平均値）から 6 週後までの平均変化量について，MT-6548 群とプラセボ群の差及びその p 値は 300 mg 群で 1.59 g/dL（p<0.0001）であり，MT-6548 300 mg 群において，プラセボ群に対する統計学的に有意な Hb 値の上昇を認めた．

表 2.7.3.3－21　Hb 値の投与前平均値から 6 週後までの平均変化量の群間差（ANCOVA, MITT）（CI-0021 試験／Correction 集団）

Treatment Group	LS Means	Standard Error	p-value	95% CI
Placebo	-0.47	0.206	0.0278	(-0.88, -0.05)
Vadadustat 150 mg	0.43	0.224	0.0601	(-0.02, 0.88)
Vadadustat 300 mg	1.13	0.223	<0.0001	(0.68, 1.57)
Vadadustat 600 mg	1.62	0.215	<0.0001	(1.19, 2.06)
Difference:				
Vadadustat 600 mg vs. placebo	2.09	0.300	<0.0001	(1.49, 2.70)
Vadadustat 300 mg vs. placebo	1.59	0.306	<0.0001	(0.98, 2.21)
Vadadustat 150 mg vs. placebo	0.90	0.301	0.0045	(0.29, 1.51)

ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; Hb: hemoglobin; LOCF: last observation carried forward; LS: least squares; MITT: modified intent-to-treat; vs.: versus
The ANCOVA model included treatment assignment (3 dosed groups and one placebo group) and pre-treatment Hb value as a covariate. The step-down procedure was applied for multiplicity.

5.3.5.1—1 Table-12 より引用

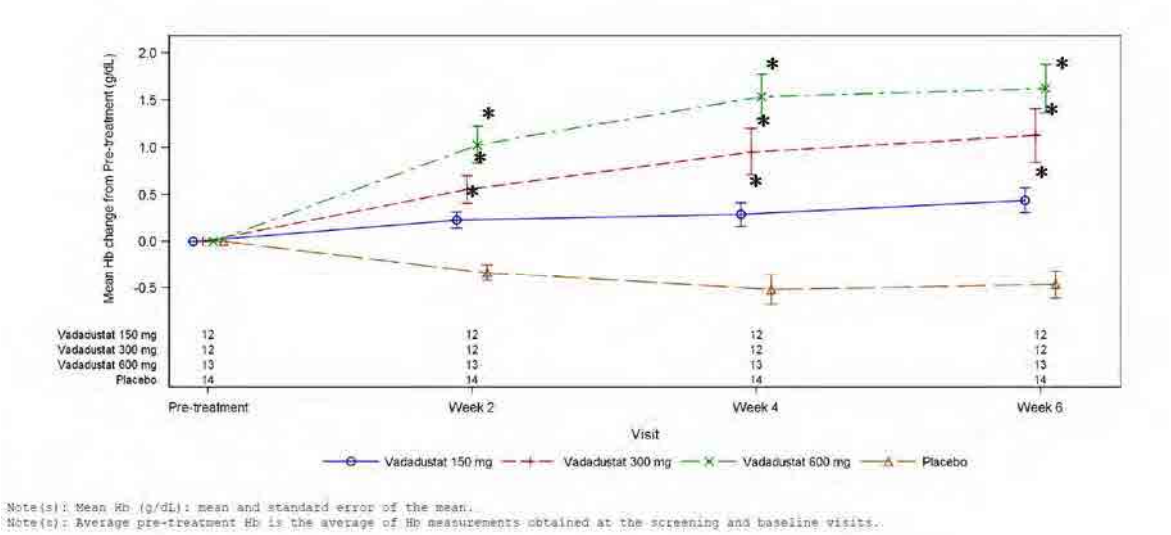


図 2.7.3.3－15　Hb 値の投与前平均値からの平均変化量の推移（MITT）（CI-0021 試験／Correction 集団）

*p<0.05 versus Placebo
5.3.5.1―1 Table 14.2.1.10.1 より作図

以上，MT-6548-J01 試験の Correction 集団の結果より，MT-6548 の投与によって Hb 値の平均値は上昇したが，上昇速度が 0.5 g/dL/week 超となるような急な上昇を示した被験者は少なかった．Hb 値の平均値は 8 週後に目標範囲内に到達した後，24 週後まで目標範囲内で維持された．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，11.93 g/dL 及び 11.71～12.15 g/dL であった．また，24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 69.7%であった．治療期間 I 期中に，Hb 値が 14.0 g/dL 以上となるような過剰な上昇を示した被験者の割合は小さく，治療期間 I 期中に ESA 製剤又は輸血による救済治療を受けた被験者はいなかったことから，安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考える．MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は，増量が可能となる 4 週～6 週後が最も多く，その後減少した．MT-6548 の 1 日平均投与量は，300 mg/日で投与を開始し，いずれの評価時点においてもベースラインに比べ，平均値に 1 段階（150 mg）以上の差は見られず，20 週～24 週後の平均値及びその 95%CI は，335.82 mg/日及び 288.47～383.18 mg/日であった．

Hb 値が目標範囲内に到達するまでの日数の中央値は，MT-6548 群で 43.0 日，darbepoetin 群では 29.0 日であり，MT-6548 群で darbepoetin 群と比べて長くなったが，その理由は，国内第 III 相試験で設定した用量調節アルゴリズムが考えられる．国内第 III 相試験では規定来院時に HemoCue®Hb201DM アナライザを用いて測定した Hb 値が目標範囲を下回っていた場合，原則として治験薬を増量するアルゴリズムとした．増量間隔は MT-6548 錠が原則 4 週間以上，ダルベポエチンアルファ注が原則 2 週間以上であり，治験開始から 12 週後までは 2 週間隔の規定来院とした．そのため，darbepoetin 群の方が MT-6548 群より Hb 値が早く上昇し，MT-6548 群で darbepoetin 群と比べて Hb 値が目標範囲内に到達するまでの時間が長くなったと考えられる．また，両群間の貧血改善効果の速度の差は，臨床的に懸念があるほどではなく，MT-6548 による Correction 集団での貧血改善効果は適切な速度で認められたと考える．

CI-0021 試験においても，MT-6548 300 mg 群でプラセボ群に対する統計学的に有意な Hb 値の上昇が認められた．

これらのことから，NDD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の腎性貧血に対する改善維持効果が確認された．

2.7.3.3.2.1.1.3　ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性の検証（NDD-CKD）

MT-6548-J01 試験では，MT-6548 のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性を検証した.

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.3.3－22 に示した.

主要評価項目である MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 11.66 g/dL 及び 11.49～11.84 g/dL，darbepoetin 群で 11.93 g/dL 及び 11.76～12.10 g/dL であった. いずれの群も 95%CI は目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった.

また，MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は，-0.26 g/dL 及び -0.50～ -0.02 g/dL であった．群間差（MT-6548 群 - darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された.

表 2.7.3.3－22　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	151	10.44 (0.91)	11.66	0.09	(11.49, 11.84)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	153	10.52 (0.88)	11.93	0.09	(11.76, 12.10)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.26	0.12	(-0.50, -0.02)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect. (covariance matrix: unstructured)

5.3.5.1―6 表 11.4.1－1 より引用

2.7.3.3.2.1.1.4　貧血治療効果のまとめ（NDD-CKD）

MT-6548-J01 試験及び CI-0021 試験の結果から，NDD-CKD 患者における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果及び改善維持効果が確認された．また，MT-6548-J01 試験の結果から，20 週及び 24 週の平均 Hb 値を指標として MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された．

以上から，MT-6548 の NDD-CKD に伴う貧血患者に対する貧血治療効果が確認された．

2.7.3.3.2.1.2　貧血治療効果（PD-CKD）

PD-CKD 患者について, 国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J02 試験）より，MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果及び改善維持効果を検討した．

MT-6548-J02 試験の全集団における，MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.3.3－23 に示した．

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，11.35 g/dL 及び 10.99～11.70 g/dL であり，LSMean は目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった．

表 2.7.3.3－23　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	41	10.89 (1.12)	11.35	0.17	(10.99, 11.70)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect. (covariance matrix: unstructured)

5.3.5.2—1 表 11.4.1－1 より引用

2.7.3.3.2.1.2.1　切替え維持効果（PD-CKD）

MT-6548 の切替え維持効果については，MT-6548-J02 試験の Conversion 集団の結果から，以下に説明した．

MT-6548-J02 試験の Conversion 集団における，Hb 値の平均値の推移を図 2.7.3.3－16，Hb 値の記述統計量を表 2.7.3.3－24 に示した．

Conversion 集団の Hb 値の平均値は，ESA 製剤からの切り替え後に急な変動を認めることなく推移し，24 週後までおおむね目標範囲内を維持した．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，11.27 g/dL 及び 10.92～11.63 g/dL であった．

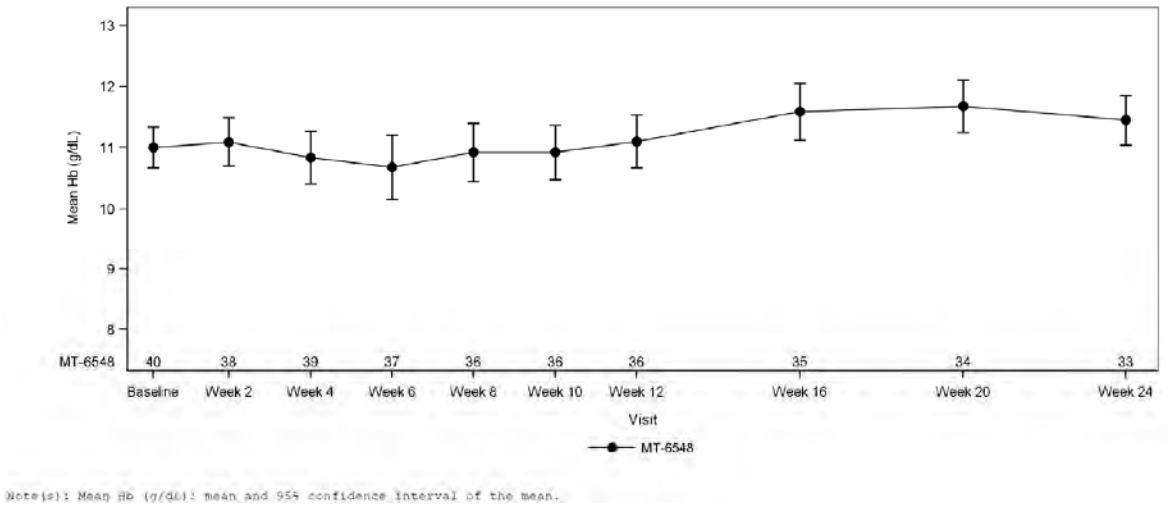


図 2.7.3.3－16　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1－1 より引用

表 2.7.3.3－24　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

		Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	40	11.01	1.03	11.15	(8.6, 13.0)	(10.68, 11.33)							
	Week 2	38	11.10	1.20	11.25	(8.5, 13.1)	(10.70, 11.49)	38	0.12	0.65	0.10	(-1.2, 1.6)	(-0.09, 0.33)	0.257
	Week 4	39	10.84	1.33	11.10	(7.7, 13.1)	(10.40, 11.27)	39	-0.16	0.84	-0.20	(-2.3, 2.2)	(-0.43, 0.11)	0.243
	Week 6	37	10.68	1.58	10.60	(7.1, 13.9)	(10.16, 11.21)	37	-0.36	1.16	-0.40	(-4.0, 1.8)	(-0.75, 0.03)	0.066
	Week 8	36	10.93	1.40	11.00	(7.6, 13.5)	(10.45, 11.40)	36	-0.12	1.09	-0.10	(-2.4, 1.7)	(-0.49, 0.25)	0.514
	Week 10	36	10.92	1.32	10.95	(7.3, 13.6)	(10.48, 11.37)	36	-0.12	1.06	-0.30	(-2.1, 3.0)	(-0.48, 0.24)	0.493
	Week 12	36	11.10	1.27	11.00	(7.5, 13.4)	(10.67, 11.53)	36	0.06	1.18	-0.15	(-1.7, 2.8)	(-0.34, 0.46)	0.769
	Week 16	35	11.59	1.35	11.50	(8.4, 13.5)	(11.13, 12.05)	35	0.47	1.26	0.10	(-1.0, 4.3)	(0.04, 0.91)	0.033
	Week 20	34	11.68	1.23	11.85	(9.2, 14.9)	(11.25, 12.11)	34	0.53	1.04	0.30	(-1.0, 3.1)	(0.17, 0.89)	0.005
	Week 24	33	11.45	1.15	11.70	(8.4, 13.7)	(11.04, 11.86)	33	0.24	0.99	0.30	(-1.8, 2.1)	(-0.11, 0.59)	0.168
	Week 24 (LOCF)	39	11.04	1.50	11.60	(7.1, 13.7)	(10.55, 11.53)	39	0.04	1.17	0.10	(-4.0, 2.1)	(-0.33, 0.42)	0.817

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.2—1 表 14.2.2.1.2 より引用

MT-6548-J02 試験の Conversion 集団における，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合を図 2.7.3.3－17 及び表 2.7.3.3－25 に示した．

ベースラインの Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 60.0%であり，24 週後は，66.7%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 27.3%であった．

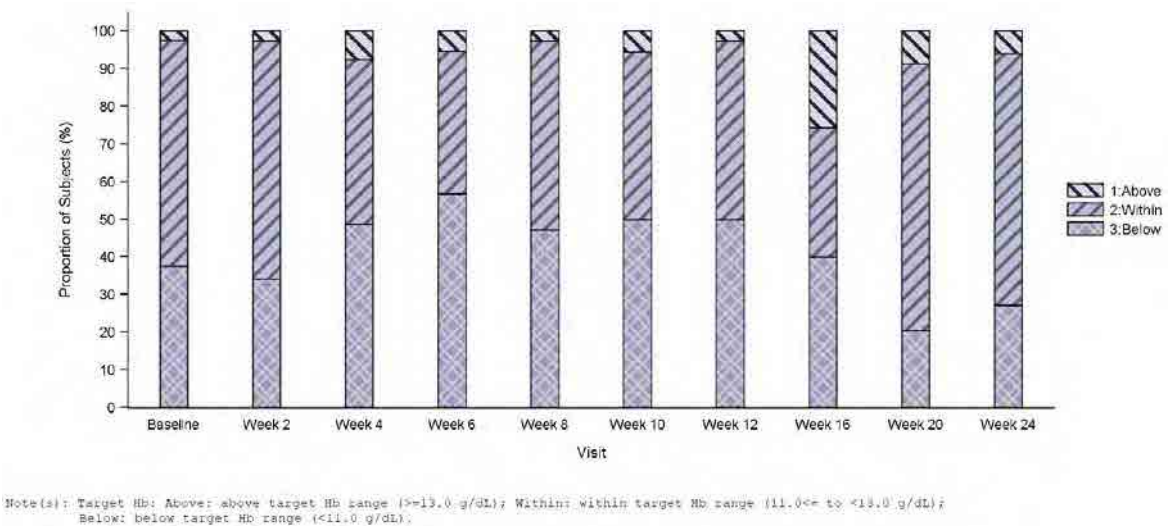


図 2.7.3.3－17　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1－4 より引用（一部改変）

表 2.7.3.3－25　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

			MT-6548(N=40)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		40			
	Above		1 (2.5)	(0.06, 13.16)	
	Within		24 (60.0)	(43.33, 75.14)	
	Below		15 (37.5)	(22.73, 54.20)	
Week 2		38			
	Above		1 (2.6)	(0.07, 13.81)	
	Within		24 (63.2)	(45.99, 78.19)	0.564
	Below		13 (34.2)	(19.63, 51.35)	
Week 4		39			
	Above		3 (7.7)	(1.62, 20.87)	
	Within		17 (43.6)	(27.81, 60.38)	0.083
	Below		19 (48.7)	(32.42, 65.22)	
Week 6		37			
	Above		2 (5.4)	(0.66, 18.19)	
	Within		14 (37.8)	(22.46, 55.24)	0.033
	Below		21 (56.8)	(39.49, 72.90)	
Week 8		36			
	Above		1 (2.8)	(0.07, 14.53)	
	Within		18 (50.0)	(32.92, 67.08)	0.366
	Below		17 (47.2)	(30.41, 64.51)	

表 2.7.3.3－25　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）（続き）

			MT-6548(N=40)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		36			
	Above		2 (5.6)	(0.68, 18.66)	
	Within		16 (44.4)	(27.94, 61.90)	0.132
	Below		18 (50.0)	(32.92, 67.08)	
Week 12		36			
	Above		1 (2.8)	(0.07, 14.53)	
	Within		17 (47.2)	(30.41, 64.51)	0.317
	Below		18 (50.0)	(32.92, 67.08)	
Week 16		35			
	Above		9 (25.7)	(12.49, 43.26)	
	Within		12 (34.3)	(19.13, 52.21)	0.020
	Below		14 (40.0)	(23.07, 57.09)	
Week 20		34			
	Above		3 (8.8)	(1.86, 23.68)	
	Within		24 (70.6)	(52.52, 84.90)	0.366
	Below		7 (20.6)	(8.70, 37.90)	
Week 24		33			
	Above		2 (6.1)	(0.74, 20.23)	
	Within		22 (66.7)	(48.17, 82.04)	0.782
	Below		9 (27.3)	(13.30, 45.52)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL); Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).

5.3.5.2—1 表 14.2.2.6.2 より引用

MT-6548-J02 試験の Conversion 集団において，治療期間中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合は 30.0%（12 名）であった．治療期間中に Hb 値が 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合は 5.0%（2 名）であった．また，治療期間中に ESA 製剤による救済治療を受けた被験者は，2.5%，輸血による救済治療を受けた被験者の割合は 5.0%であった．輸血を実施した被験者の一覧を表 2.7.3.3－26 に示した．輸血による救済治療を受けた被験者のうち，1 名（被験者識別コード：J204602）は重篤な有害事象である⿊径ヘルニアにより手術後，鮮血まじりの水様便があり，Hb 値 8.6 g/dL で輸血が実施（実施日：2018 年 9 月 14 日）され，その後の 24 週後の規定来院日（2018 年 10 月 29 日）における Hb 値は 9.9 g/dL であった．なお，⿊径ヘルニア発現直前の規定来院日（12 週後，2018 年 8 月 3 日）における Hb 値は 11.4 g/dL であった．当該被験者の Hb 値は表 2.7.3.6－1 に示した．別の 1 名（被験者識別コード：J204702）は，ベースラインの Hb 値は 11.1 g/dL であり，輸血実施直前の規定来院日（6 週後，2018 年 6 月 7 日）の Hb 値は 7.1 g/dL，中止時点（2018 年 7 月 12 日）における Hb 値は 10.0 g/dL であった．当該被験者の Hb 値は表 2.7.3.6－1 示した．

表 2.7.3.3－26　輸血を実施した被験者の一覧（MT-6548-J02 試験）

Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Date of Transfusion	Type of Transfusion	Volume of Transfusion (Unit)
J204602	MT-6548	Conversion Hb <11	2018-09-14	Packed red blood cells	400 (mL)
J204702	MT-6548	Conversion Hb <11	2018-06-14	Packed red blood cells	400 (mL)

5.3.5.2—1 一覧 16.2.2.8 より引用

MT-6548-J02 試験の Conversion 集団における，24 週後までの治験薬の用量調節の累計回数及び規定来院間に用量調節を行った被験者の割合を表 2.7.3.3－27 示した.

用量調節を行った被験者の割合は，4 週～6 週後が最も多く 61.5%であり，20 週～24 週後では 8.8%であった.

表 2.7.3.3－27　治験薬の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=40) n (%)	95% CI of proportion
Cumulative number of dose adjustment		0		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
		1		8 (20.0)	(9.05, 35.65)
		2		23 (57.5)	(40.89, 72.96)
		3		3 (7.5)	(1.57, 20.39)
		4		5 (12.5)	(4.19, 26.80)
Proportion of subjects by category of dose adjustment	Baseline <= to < Week 2		40		
		No change		39 (97.5)	(86.84, 99.94)
		Dose adjustment		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		Interrupt		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
	Week 2 <= to < Week 4		39		
		No change		31 (79.5)	(63.54, 90.70)
		Dose adjustment		8 (20.5)	(9.30, 36.46)
		Increase		1 (2.6)	(0.06, 13.48)
		Decrease		7 (17.9)	(7.54, 33.53)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 9.03)
	Week 4 <= to < Week 6		39		
		No change		15 (38.5)	(23.36, 55.38)
		Dose adjustment		24 (61.5)	(44.62, 76.64)
		Increase		20 (51.3)	(34.78, 67.58)
		Decrease		2 (5.1)	(0.63, 17.32)
		Interrupt		2 (5.1)	(0.63, 17.32)
	Week 6 <= to < Week 8		37		
		No change		25 (67.6)	(50.21, 81.99)
		Dose adjustment		12 (32.4)	(18.01, 49.79)
		Increase		7 (18.9)	(7.96, 35.16)
		Decrease		2 (5.4)	(0.66, 18.19)
		Interrupt		3 (8.1)	(1.70, 21.91)

表 2.7.3.3－27　治験薬の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=40) n (%)	95% CI of proportion
	Week 8 <= to < Week 10		36		
		No change		25 (69.4)	(51.89, 83.65)
		Dose adjustment		11 (30.6)	(16.35, 48.11)
		Increase		10 (27.8)	(14.20, 45.19)
		Decrease		1 (2.8)	(0.07, 14.53)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 9.74)
	Week 10 <= to < Week 12		36		
		No change		32 (88.9)	(73.94, 96.89)
		Dose adjustment		4 (11.1)	(3.11, 26.06)
		Increase		3 (8.3)	(1.75, 22.47)
		Decrease		1 (2.8)	(0.07, 14.53)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 9.74)
	Week 12 <= to < Week 16		35		
		No change		27 (77.1)	(59.86, 89.58)
		Dose adjustment		8 (22.9)	(10.42, 40.14)
		Increase		6 (17.1)	(6.56, 33.65)
		Decrease		1 (2.9)	(0.07, 14.92)
		Interrupt		1 (2.9)	(0.07, 14.92)
	Week 16 <= to < Week 20		35		
		No change		24 (68.6)	(50.71, 83.15)
		Dose adjustment		11 (31.4)	(16.85, 49.29)
		Increase		3 (8.6)	(1.80, 23.06)
		Decrease		7 (20.0)	(8.44, 36.94)
		Interrupt		1 (2.9)	(0.07, 14.92)
	Week 20 <= to < Week 24		34		
		No change		31 (91.2)	(76.32, 98.14)
		Dose adjustment		3 (8.8)	(1.86, 23.68)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 10.28)
		Decrease		1 (2.9)	(0.07, 15.33)
		Interrupt		2 (5.9)	(0.72, 19.68)

表 2.7.3.3－27　用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=40) n (%)	95% CI of proportion
	Baseline <= to < Week 24		40		
		No change		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
		Dose adjustment		39 (97.5)	(86.84, 99.94)
		Increase		30 (75.0)	(58.80, 87.31)
		Decrease		20 (50.0)	(33.80, 66.20)
		Interrupt		9 (22.5)	(10.84, 38.45)

Note(s): N*: number of subjects in MT-6548 group in each period.
Note(s): Percentages in 'Cumulative number of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group.
Note(s): Percentages in 'Proportion of subjects by category of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group by period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.2—1 表 11.4.1－2 より引用

MT-6548-J02 試験の Conversion 集団における，規定来院間の治験薬の平均投与量の推移を図 2.7.3.3－18，その記述統計量を表 2.7.3.3－28 に示した．

治験薬は，300 mg/日で投与を開始し，20 週～24 週後における治験薬の 1 日平均投与量の平均値及びその 95%CI は，363.87 mg/日及び 294.76～432.99 mg/日であった．

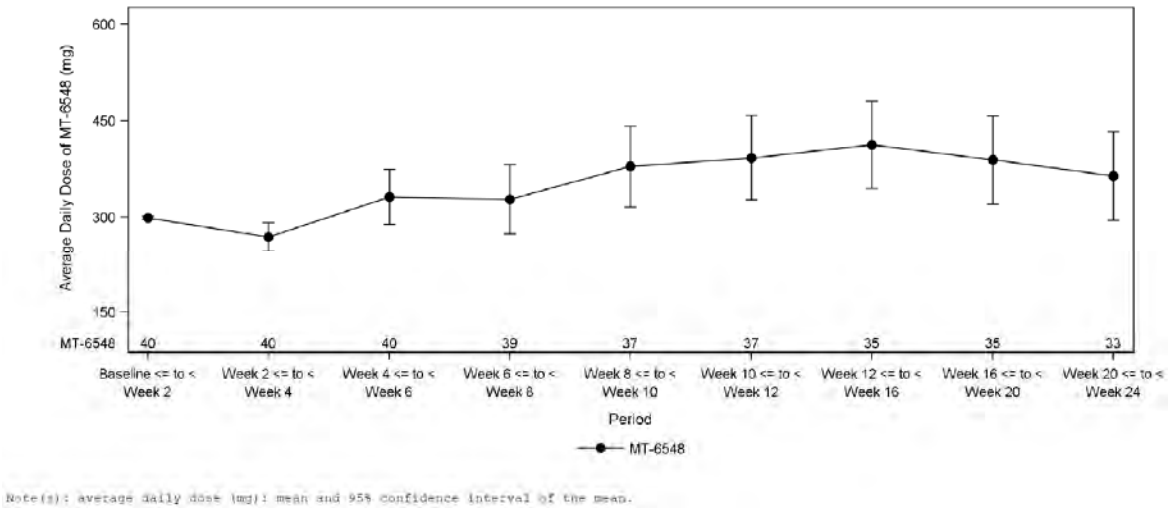


図 2.7.3.3－18　治験薬の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1－5 より引用

表 2.7.3.3－28　治験薬の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	40	298.93	6.78	300.00	(257.1, 300.0)	(296.76, 301.10)
	Week 2 <= to < Week 4	40	268.66	69.41	300.00	(0.0, 321.4)	(246.46, 290.86)
	Week 4 <= to < Week 6	40	331.02	133.74	352.50	(0.0, 471.4)	(288.25, 373.79)
	Week 6 <= to < Week 8	39	327.47	167.09	439.29	(0.0, 600.0)	(273.31, 381.64)
	Week 8 <= to < Week 10	37	378.47	188.29	450.00	(0.0, 600.0)	(315.70, 441.25)
	Week 10 <= to < Week 12	37	392.08	197.04	450.00	(0.0, 600.0)	(326.39, 457.78)
	Week 12 <= to < Week 16	35	412.65	198.16	450.00	(0.0, 600.0)	(344.58, 480.72)
	Week 16 <= to < Week 20	35	388.93	199.65	342.86	(0.0, 600.0)	(320.35, 457.51)
	Week 20 <= to < Week 24	33	363.87	194.92	289.66	(0.0, 600.0)	(294.76, 432.99)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).

5.3.5.2—1 表 14.2.3.4.1.2 より引用

以上の結果より，PD-CKD 患者の Conversion 集団において，MT-6548 への切替え後の Hb 値の平均値は急な変動なく推移し，24 週間にわたりおおむね目標範囲内で維持された．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，11.27 g/dL 及び 10.92～11.63 g/dL であった．また，24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 66.7%であった．治験期間中に Hb 値が 14.0 g/dL 以上となるような過剰な上昇を示した被験者の割合は小さく，ESA 製剤による救済治療を受けた被験者も少数であった．また，輸血による救済治療を受けた被験者も 5.0%（1 名の重篤な有害事象に伴う出血が原因と考えられる Hb 値低下に対する輸血実施を含む，合計 2 名）と少数であったことから，安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考える．MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は，増量が可能となる 4 週～6 週後が最も多く，その後減少した．MT-6548 の 1 日平均投与量は，300 mg/日で投与を開始し，いずれの評価時点においてもベースラインに比べ，平均値に 1 段階（150 mg）以上の差は見られず，20 週～24 週後の平均値及びその 95%CI は，363.87 mg/日及び 294.76～432.99 mg/日であった．

これらのことから，PD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果が確認された．

2.7.3.3.2.1.2.2　改善維持効果（PD-CKD）

MT-6548 の改善維持効果については，MT-6548-J02 試験の Correction 集団の結果から，以下に説明した．

Correction 集団の被験者は 2 名のみであったため，各有効性評価項目に関する集計は実施しなかった．

MT-6548-J02 試験の Correction 集団における，2 名の Hb 値の推移を図 2.7.3.3－19 に示した．

いずれの被験者も，Hb 値はベースライン以降上昇した．

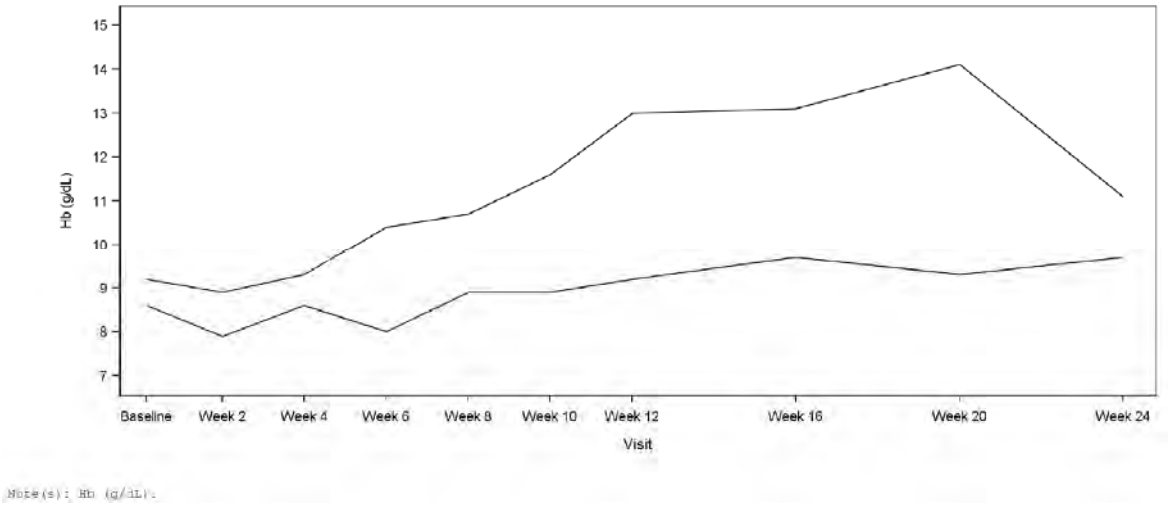


図 2.7.3.3－19　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J02 試験／Correction 集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1－7 より引用（一部改変）

以上の結果より Correction 集団該当する被験者は 2 名であり，詳細な評価が困難であったが，データの得られた 2 名の被験者の Hb 値はベースライン以降上昇した．PD-CKD 患者に対する MT-6548 の改善維持効果については，NDD-CKD 患者の結果も踏まえ 2.7.3.3.2.1.2.3 に記載した．

2.7.3.3.2.1.2.3　貧血治療効果のまとめ（PD-CKD）

MT-6548-J02 試験の結果から，PD-CKD 患者の Conversion 集団における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果が確認された．

また，MT-6548-J02 試験の Correction 集団に該当する被験者は 2 名であったが，いずれの被験者もベースライン以降 Hb 値の上昇を認め，更に NDD-CKD 患者においては，MT-6548-J01 試験及び CI-0021 試験の結果から MT-6548 の改善維持効果が確認されていることから，PD-CKD 患者においても MT-6548 の改善維持効果を有すると考えられる．PD-CKD に伴う貧血患者の貧血改善維持効果を評価するにあたり，NDD-CKD 患者の結果を参考とすることの妥当性については，以下に記載した．

「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」（1）によれば，血液透析では，透析中の除水によって血液濃縮が生じるのに対し，腹膜透析ではこのような機序の血液濃縮機序は認められず，この点で PD-CKD 患者の病態は NDD-CKD 患者に類似していることなどを理由に，PD-CKD 患者の貧血管理に関して，NDD-CKD 患者と同様に考える方針をとっている．また，当該ガイドラインにおいて，PD-CKD 患者における維持すべき目標 Hb 値に関しても，NDD-CKD 患者と同じ目標 Hb 値（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）となっている．

また，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J02 試験結果より，NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者の Conversion 集団における Hb 値の平均値の推移は，いずれも MT-6548 への切替え後急な変動なく推移し，MMRM を用いた 24 週後の LSMean 及びその 95%CI は，NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 11.38 g/dL 及び 11.17～11.58 g/dL 並びに 11.27 g/dL 及び 10.92～11.63 g/dL であり同程度であった（図 2.7.3.3－1 及び図 2.7.3.3－16）．

これらのことから，PD-CKD 患者における MT-6548 の貧血治療効果を評価するにあたり，NDD-CKD 患者の結果を参考とすることは妥当と考える．

以上のことから，MT-6548 は PD-CKD に伴う貧血患者に対して貧血治療効果を有すると考えられる．

2.7.3.3.2.1.3　貧血治療効果（HD-CKD）

HD-CKD 患者について，国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）及び国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J04 試験）より，MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤か

らの切替え維持効果及び改善維持効果を検討すると共に，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬とした非劣性を検証した．また，国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0022 試験）より，改善効果を検討した．

2.7.3.3.2.1.3.1　切替え維持効果（HD-CKD）

HD-CKD 患者に対する MT-6548 の切替え維持効果については，MT-6548-J03 試験の結果から，以下に説明した．

MT-6548-J03 試験における Hb 値の平均値の推移を図 2.7.3.3－20，Hb 値の記述統計量を表 2.7.3.3－29 に示した．

MT-6548 群，darbepoetin 群ともに Hb 値の平均値は ESA 製剤からの切り替え後に急な変動なく推移し，24 週間にわたり目標範囲内で維持した．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 10.59 g/dL 及び 10.45～10.72 g/dL，darbepoetin 群で 10.63 g/dL 及び 10.50～10.76 g/dL であった．

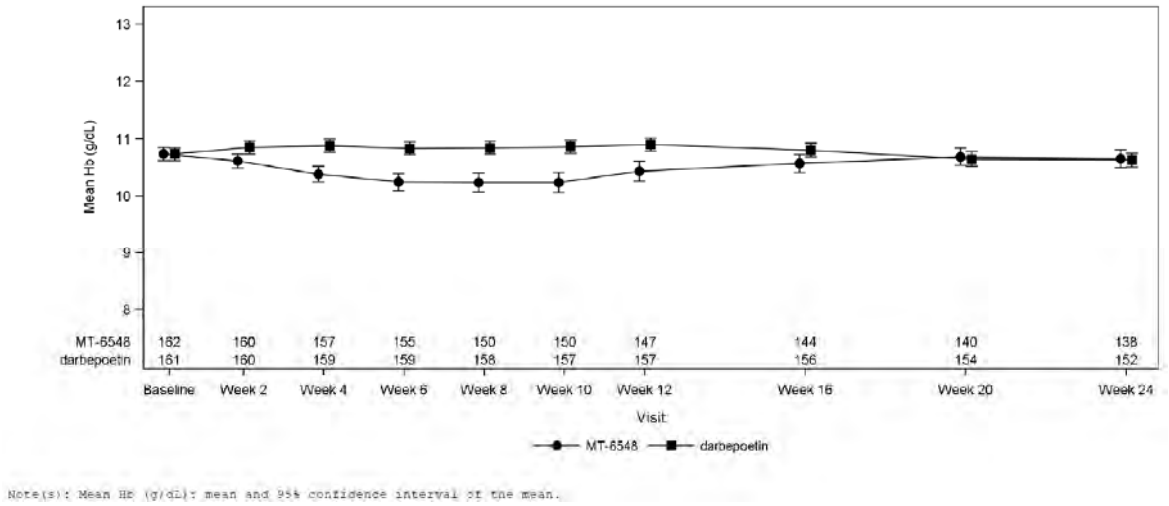


図 2.7.3.3－20　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—7 図 11.4.1－1 より引用

表 2.7.3.3－29　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Visit	Absolute N	Absolute Mean	Absolute SD	Absolute Median	Absolute Minimum, Maximum	Absolute 95% CI	Change from Baseline N	Change from Baseline Mean	Change from Baseline SD	Change from Baseline Median	Change from Baseline Minimum, Maximum	Change from Baseline 95% CI	p value
MT-6548	Baseline	162	10.73	0.73	10.65	(8.8, 12.6)	(10.62, 10.85)							
	Week 2	160	10.61	0.79	10.70	(8.3, 12.9)	(10.49, 10.73)	160	-0.13	0.55	-0.05	(-1.7, 1.3)	(-0.22, -0.05)	0.003
	Week 4	157	10.38	0.87	10.30	(7.7, 12.4)	(10.24, 10.52)	157	-0.37	0.80	-0.40	(-2.3, 1.3)	(-0.50, -0.24)	<0.001
	Week 6	155	10.24	0.97	10.10	(7.2, 13.2)	(10.09, 10.40)	155	-0.51	0.97	-0.40	(-3.2, 1.6)	(-0.66, -0.36)	<0.001
	Week 8	150	10.24	1.01	10.30	(6.8, 13.0)	(10.08, 10.40)	150	-0.51	1.12	-0.50	(-3.3, 2.6)	(-0.69, -0.33)	<0.001
	Week 10	150	10.24	1.07	10.30	(6.7, 12.8)	(10.06, 10.41)	150	-0.51	1.24	-0.45	(-3.7, 2.3)	(-0.71, -0.31)	<0.001
	Week 12	147	10.43	1.08	10.50	(7.4, 13.3)	(10.25, 10.61)	147	-0.32	1.30	-0.30	(-3.9, 3.7)	(-0.53, -0.11)	0.003
	Week 16	144	10.57	0.97	10.60	(7.5, 12.9)	(10.41, 10.73)	144	-0.17	1.25	-0.10	(-4.1, 2.6)	(-0.38, 0.04)	0.105
	Week 20	140	10.69	0.90	10.70	(8.3, 13.1)	(10.54, 10.84)	140	-0.04	1.13	0.00	(-2.9, 2.6)	(-0.23, 0.14)	0.644
	Week 24	138	10.65	0.92	10.70	(8.0, 13.3)	(10.50, 10.81)	138	-0.09	1.10	0.00	(-3.6, 2.3)	(-0.27, 0.10)	0.345
	Week 24 (LOCF)	161	10.47	1.07	10.60	(6.6, 13.3)	(10.30, 10.63)	161	-0.27	1.22	-0.20	(-3.9, 2.3)	(-0.46, -0.08)	0.005
darbepoetin	Baseline	161	10.73	0.72	10.70	(8.6, 12.3)	(10.62, 10.84)							
	Week 2	160	10.85	0.74	10.80	(9.1, 12.6)	(10.73, 10.96)	160	0.11	0.48	0.10	(-1.4, 1.4)	(0.03, 0.19)	-
	Week 4	159	10.88	0.71	10.80	(8.8, 12.9)	(10.77, 10.99)	159	0.15	0.57	0.10	(-1.5, 2.0)	(0.06, 0.24)	-
	Week 6	159	10.83	0.69	10.70	(9.4, 12.8)	(10.72, 10.94)	159	0.10	0.74	0.10	(-2.1, 2.0)	(-0.01, 0.22)	-
	Week 8	158	10.84	0.68	10.80	(9.4, 13.1)	(10.74, 10.95)	158	0.10	0.80	0.00	(-2.0, 2.3)	(-0.02, 0.23)	-
	Week 10	157	10.86	0.72	10.90	(9.5, 13.1)	(10.75, 10.98)	157	0.13	0.94	0.00	(-2.4, 3.2)	(-0.02, 0.28)	-
	Week 12	157	10.90	0.72	10.90	(8.5, 12.9)	(10.79, 11.01)	157	0.17	1.00	0.10	(-3.1, 3.0)	(0.01, 0.32)	-
	Week 16	156	10.80	0.76	10.80	(8.8, 13.2)	(10.68, 10.92)	156	0.06	1.17	0.00	(-2.9, 3.9)	(-0.12, 0.25)	-
	Week 20	154	10.65	0.81	10.60	(8.9, 12.5)	(10.52, 10.78)	154	-0.10	1.21	-0.10	(-3.0, 3.9)	(-0.29, 0.09)	-
	Week 24	152	10.63	0.77	10.70	(8.6, 13.3)	(10.50, 10.75)	152	-0.12	1.10	-0.10	(-2.5, 3.3)	(-0.29, 0.06)	-
	Week 24 (LOCF)	161	10.66	0.78	10.70	(8.6, 13.3)	(10.54, 10.78)	161	-0.07	1.11	-0.10	(-2.5, 3.3)	(-0.25, 0.10)	-

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.1—7 表 14.2.2.1.1 より引用

MT-6548-J03 試験における，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合について，MT-6548 群を図 2.7.3.3－21，darbepoetin 群を図 2.7.3.3－22 に示した．また，Hb 値が目標範囲内の被験者割合を表 2.7.3.3－30 に示した．

MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 81.5%であり，24 週後は 75.4%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 18.8%であった．また，darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 78.9%であり，24 週後は 75.7%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 19.1%であった．

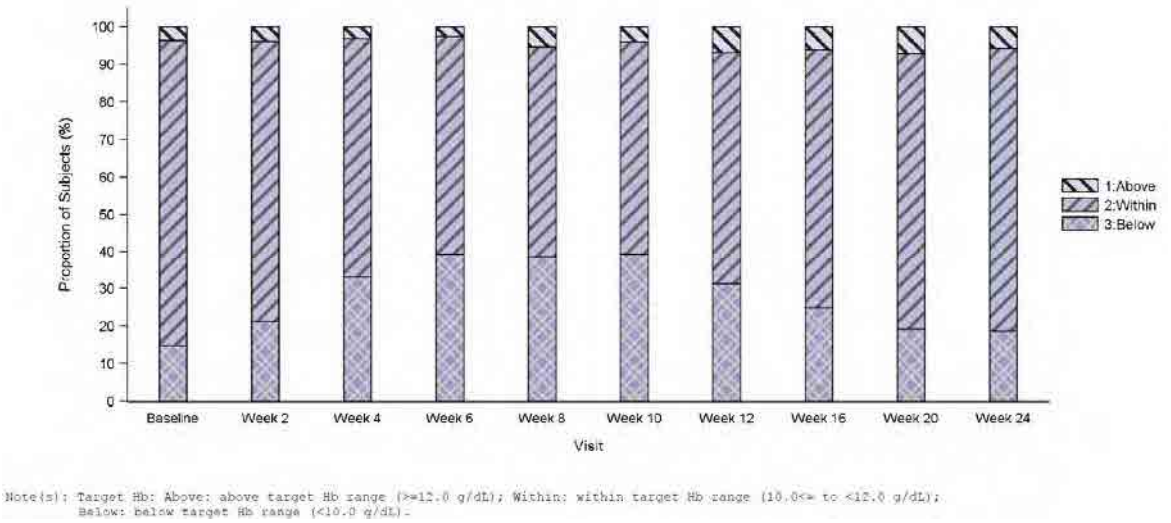


図 2.7.3.3－21　MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—7 図 11.4.1－2 より引用（一部改変）

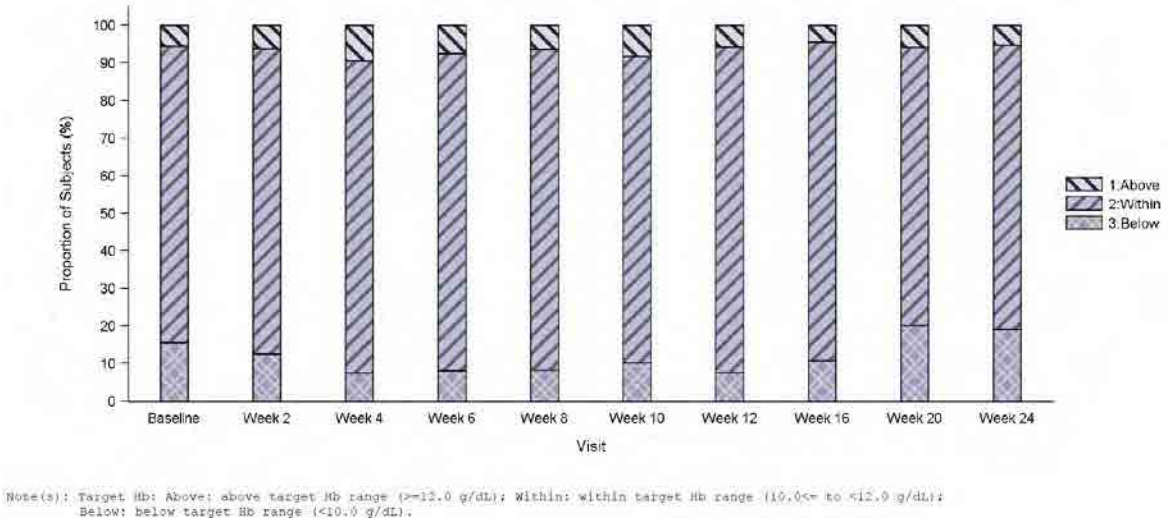


図 2.7.3.3－22　darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—7 図 11.4.1－3 より引用（一部改変）

表 2.7.3.3－30　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

		MT-6548(N=162)				darbepoetin(N=161)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		162				161			
	Above		6 (3.7)	(1.37, 7.89)			9 (5.6)	(2.59, 10.35)	
	Within		132 (81.5)	(74.63, 87.14)			127 (78.9)	(71.76, 84.91)	
	Below		24 (14.8)	(9.73, 21.24)			25 (15.5)	(10.31, 22.06)	
Week 2		160				160			
	Above		6 (3.8)	(1.39, 7.98)			10 (6.3)	(3.04, 11.19)	
	Within		120 (75.0)	(67.55, 81.50)	0.101		130 (81.3)	(74.33, 86.98)	-
	Below		34 (21.3)	(15.19, 28.41)			20 (12.5)	(7.81, 18.64)	
Week 4		157				159			
	Above		5 (3.2)	(1.04, 7.28)			15 (9.4)	(5.38, 15.08)	
	Within		100 (63.7)	(55.65, 71.21)	<0.001		132 (83.0)	(76.26, 88.50)	-
	Below		52 (33.1)	(25.82, 41.07)			12 (7.5)	(3.96, 12.81)	
Week 6		155				159			
	Above		4 (2.6)	(0.71, 6.48)			12 (7.5)	(3.96, 12.81)	
	Within		90 (58.1)	(49.88, 65.93)	<0.001		134 (84.3)	(77.67, 89.56)	-
	Below		61 (39.4)	(31.61, 47.51)			13 (8.2)	(4.43, 13.58)	
Week 8		150				158			
	Above		8 (5.3)	(2.33, 10.24)			10 (6.3)	(3.08, 11.33)	
	Within		84 (56.0)	(47.67, 64.09)	<0.001		135 (85.4)	(78.96, 90.54)	-
	Below		58 (38.7)	(30.84, 46.95)			13 (8.2)	(4.45, 13.66)	

表 2.7.3.3－30　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）（続き）

		MT-6548(N=162)				darbepoetin(N=161)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		150				157			
	Above		6 (4.0)	(1.48, 8.50)			13 (8.3)	(4.48, 13.74)	
	Within		85 (56.7)	(48.34, 64.73)	<0.001		128 (81.5)	(74.56, 87.27)	-
	Below		59 (39.3)	(31.47, 47.63)			16 (10.2)	(5.94, 16.02)	
Week 12		147				157			
	Above		10 (6.8)	(3.31, 12.15)			9 (5.7)	(2.65, 10.60)	
	Within		91 (61.9)	(53.54, 69.78)	<0.001		136 (86.6)	(80.28, 91.53)	-
	Below		46 (31.3)	(23.91, 39.45)			12 (7.6)	(4.01, 12.97)	
Week 16		144				156			
	Above		9 (6.3)	(2.90, 11.53)			7 (4.5)	(1.82, 9.03)	
	Within		99 (68.8)	(60.50, 76.21)	0.013		132 (84.6)	(77.98, 89.89)	-
	Below		36 (25.0)	(18.16, 32.89)			17 (10.9)	(6.48, 16.87)	
Week 20		140				154			
	Above		10 (7.1)	(3.48, 12.74)			9 (5.8)	(2.71, 10.80)	
	Within		103 (73.6)	(65.46, 80.66)	0.131		114 (74.0)	(66.35, 80.75)	-
	Below		27 (19.3)	(13.11, 26.81)			31 (20.1)	(14.11, 27.34)	
Week 24		138				152			
	Above		8 (5.8)	(2.54, 11.10)			8 (5.3)	(2.30, 10.11)	
	Within		104 (75.4)	(67.31, 82.29)	0.208		115 (75.7)	(68.04, 82.25)	-
	Below		26 (18.8)	(12.69, 26.37)			29 (19.1)	(13.17, 26.24)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=12.0 g/dL); Within: within target Hb range (10.0<= to <12.0 g/dL); Below: below target Hb range (<10.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).

5.3.5.1—7 表 14.2.2.9.1 より引用

MT-6548-J03 試験において，治療期間 I 期中に Hb 値が 12.0 g/dL 以上になった被験者の割合は MT-6548 群で 17.9%（29 名），darbepoetin 群で 22.4%（36 名）であった．治療期間 I 期中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合は MT-6548 群で 1.9%（3 名），darbepoetin 群で 2.5%（4 名）であった．また，治療期間 I 期中に ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合は，MT-6548 群で 2.5%，darbepoetin 群で 0.6%であった．治療期間 I 期中に輸血による救済治療を受けた被験者は両群で認められなかった．なお，中止日以降に初めて輸血による救済治療を受けた被験者は，MT-6548 群で 1 名，darbepoetin 群で 0 名であった．輸血を実施した被験者の一覧を表 2.7.3.3－31 に示した．輸血による救済治療を受けた被験者（被験者識別コード：J301002）は，ベースラインの Hb 値は 9.8 g/dL であり，輸血実施日（中止時）の Hb 値は 7.7 g/dL であった．当該被験者の Hb 値は表 2.7.3.6－1 に示した．

表 2.7.3.3－31　輸血を実施した被験者の一覧（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

Subject Number	Treatment Group	Date of Transfusion	Type of Transfusion	Volume of Transfusion (Unit)
J301002	MT-6548	2018-10-24	Packed red blood cells	400 (mL)

5.3.5.1―7 一覧 16.2.2.10 より引用

MT-6548-J03 試験における，24 週後までの MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び規定来院間に用量調節を行った被験者の割合を表 2.7.3.3－32 に示した.

MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は 4 週～6 週後が最も多く 45.5%であり，20 週～24 週後では 19.4%であった.

表 2.7.3.3－32　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548 (N=162) n (%)	95% CI of proportion
Cumulative number of dose adjustment		0		13 (8.0)	(4.34, 13.33)
		1		46 (28.4)	(21.60, 36.00)
		2		64 (39.5)	(31.93, 47.48)
		3		27 (16.7)	(11.28, 23.31)
		4		11 (6.8)	(3.44, 11.82)
		5		1 (0.6)	(0.02, 3.39)
Proportion of subjects by category of dose adjustment	Baseline <= to < Week 2		162		
		No change		155 (95.7)	(91.30, 98.25)
		Dose adjustment		7 (4.3)	(1.75, 8.70)
		Increase		2 (1.2)	(0.15, 4.39)
		Decrease		1 (0.6)	(0.02, 3.39)
		Interrupt		4 (2.5)	(0.68, 6.20)
	Week 2 <= to < Week 4		157		
		No change		133 (84.7)	(78.11, 89.95)
		Dose adjustment		24 (15.3)	(10.05, 21.89)
		Increase		5 (3.2)	(1.04, 7.28)
		Decrease		15 (9.6)	(5.45, 15.27)
		Interrupt		5 (3.2)	(1.04, 7.28)
	Week 4 <= to < Week 6		156		
		No change		85 (54.5)	(46.33, 62.47)
		Dose adjustment		71 (45.5)	(37.53, 53.67)
		Increase		62 (39.7)	(32.01, 47.88)
		Decrease		8 (5.1)	(2.24, 9.85)
		Interrupt		2 (1.3)	(0.16, 4.55)
	Week 6 <= to < Week 8		153		
		No change		118 (77.1)	(69.65, 83.52)
		Dose adjustment		35 (22.9)	(16.48, 30.35)
		Increase		22 (14.4)	(9.24, 20.96)
		Decrease		12 (7.8)	(4.12, 13.30)
		Interrupt		2 (1.3)	(0.16, 4.64)

表 2.7.3.3－32　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=162) n (%)	95% CI of proportion
	Week 8 <= to < Week 10		149		
		No change		100 (67.1)	(58.95, 74.58)
		Dose adjustment		49 (32.9)	(25.42, 41.05)
		Increase		42 (28.2)	(21.13, 36.13)
		Decrease		4 (2.7)	(0.74, 6.73)
		Interrupt		3 (2.0)	(0.42, 5.77)
	Week 10 <= to < Week 12		149		
		No change		129 (86.6)	(80.03, 91.60)
		Dose adjustment		20 (13.4)	(8.40, 19.97)
		Increase		15 (10.1)	(5.74, 16.06)
		Decrease		4 (2.7)	(0.74, 6.73)
		Interrupt		1 (0.7)	(0.02, 3.68)
	Week 12 <= to < Week 16		144		
		No change		108 (75.0)	(67.11, 81.84)
		Dose adjustment		36 (25.0)	(18.16, 32.89)
		Increase		19 (13.2)	(8.13, 19.84)
		Decrease		14 (9.7)	(5.42, 15.77)
		Interrupt		3 (2.1)	(0.43, 5.97)
	Week 16 <= to < Week 20		143		
		No change		117 (81.8)	(74.51, 87.77)
		Dose adjustment		26 (18.2)	(12.23, 25.49)
		Increase		10 (7.0)	(3.40, 12.48)
		Decrease		16 (11.2)	(6.53, 17.53)
		Interrupt		3 (2.1)	(0.43, 6.01)
	Week 20 <= to < Week 24		139		
		No change		112 (80.6)	(73.01, 86.79)
		Dose adjustment		27 (19.4)	(13.21, 26.99)
		Increase		8 (5.8)	(2.52, 11.03)
		Decrease		13 (9.4)	(5.07, 15.46)
		Interrupt		6 (4.3)	(1.60, 9.16)

表 2.7.3.3－32　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）（続き）

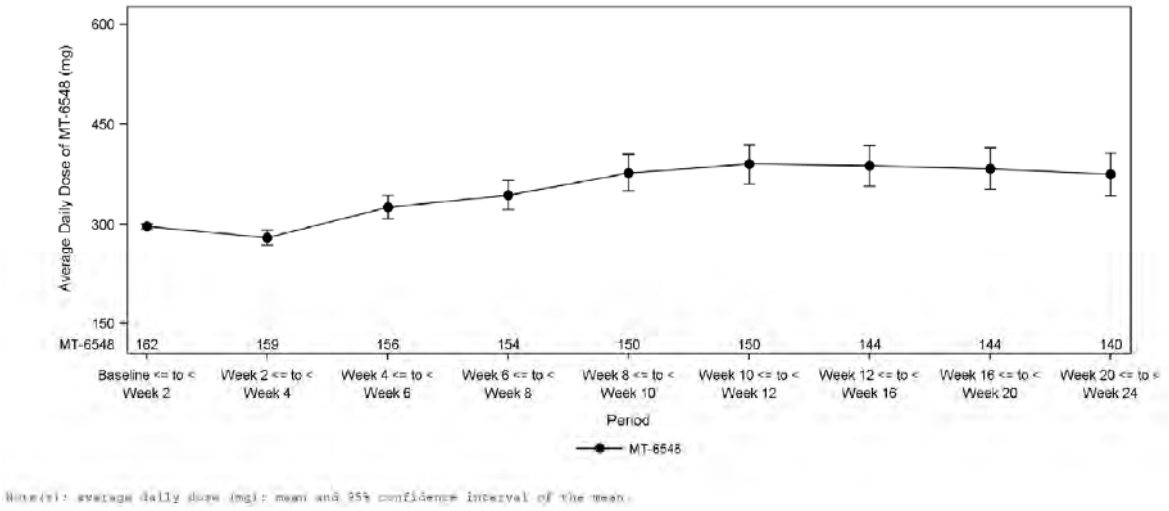
Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=162) n (%)	95% CI of proportion
	Baseline <= to < Week 24		162		
		No change		13 (8.0)	(4.34, 13.33)
		Dose adjustment		149 (92.0)	(86.67, 95.66)
		Increase		110 (67.9)	(60.12, 75.01)
		Decrease		76 (46.9)	(39.04, 54.90)
		Interrupt		24 (14.8)	(9.73, 21.24)

Note(s): N*: number of subjects in MT-6548 group in each period.
Note(s): Percentages in 'Cumulative number of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group.
Note(s): Percentages in 'Proportion of subjects by category of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group by period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.1―7 表 11.4.1－2 より引用

MT-6548-J03 試験における，規定来院間の治験薬の平均投与量の推移について，MT-6548 群を図 2.7.3.3－23 に示した．また，治験薬の規定来院間の平均投与量の記述統計量を表 2.7.3.3－33 に示した．

MT-6548 は 300 mg/日で投与を開始し，20 週～24 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量の平均値及びその 95%CI は，375.36 mg/日及び 343.42～407.30 mg/日であった．



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.3－23　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—7 図 11.4.1－4 より引用

表 2.7.3.3－33　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	162	297.16	24.96	300.00	(42.9, 375.0)	(293.28, 301.03)
	Week 2 <= to < Week 4	159	280.86	73.30	300.00	(0.0, 514.3)	(269.38, 292.34)
	Week 4 <= to < Week 6	156	326.58	112.55	300.00	(0.0, 600.0)	(308.78, 344.38)
	Week 6 <= to < Week 8	154	344.25	138.59	300.00	(0.0, 600.0)	(322.19, 366.31)
	Week 8 <= to < Week 10	150	377.79	167.08	407.14	(0.0, 600.0)	(350.83, 404.74)
	Week 10 <= to < Week 12	150	390.39	180.34	439.29	(0.0, 600.0)	(361.29, 419.48)
	Week 12 <= to < Week 16	144	387.87	185.97	412.50	(0.0, 600.0)	(357.24, 418.51)
	Week 16 <= to < Week 20	144	383.90	188.18	393.75	(0.0, 600.0)	(352.90, 414.90)
	Week 20 <= to < Week 24	140	375.36	191.15	358.93	(0.0, 600.0)	(343.42, 407.30)
darbepoetin	Baseline <= to < Week 2	160	19.31	12.03	15.00	(5.0, 60.0)	(17.43, 21.19)
	Week 2 <= to < Week 4	158	18.13	10.69	15.00	(2.5, 60.0)	(16.45, 19.81)
	Week 4 <= to < Week 6	159	17.17	10.48	15.00	(0.0, 60.0)	(15.53, 18.81)
	Week 6 <= to < Week 8	159	16.86	10.96	15.00	(0.0, 60.0)	(15.14, 18.58)
	Week 8 <= to < Week 10	158	16.80	11.62	15.00	(0.0, 60.0)	(14.98, 18.63)
	Week 10 <= to < Week 12	158	16.95	12.74	15.00	(0.0, 60.0)	(14.95, 18.95)
	Week 12 <= to < Week 16	157	17.03	14.23	12.50	(0.9, 80.0)	(14.79, 19.28)
	Week 16 <= to < Week 20	156	17.23	16.78	10.00	(0.0, 110.0)	(14.58, 19.89)
	Week 20 <= to < Week 24	154	18.64	20.37	11.25	(0.0, 140.0)	(15.39, 21.88)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).

5.3.5.1―7 表 14.2.3.3.1.1 より引用

以上の結果より，HD-CKD 患者において，MT-6548 への切替え後の Hb 値の平均値は急な変動なく推移し，24 週間にわたり目標範囲内で維持された．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，10.59 g/dL 及び 10.45～10.72 g/dL であった．また，24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 75.4%であった．治療期間 I 期中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上となるような過剰な上昇を示した被験者の割合は小さく，治療期間 I 期中に ESA 製剤による救済治療を受けた被験者も少数であった．また，治療期間 I 期中に輸血による救済治療を受けた被験者はおらず，中止日以降に初めて輸血による救済治療を受けた被験者が 1 名であった．これらのことから，安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考える．MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は，増量が可能となる 4 週～6 週後が最も多く，その後減少した．MT-6548 の 1 日平均投与量は，300 mg/日で投与を開始し，いずれの評価時点においてもベースラインに比べ，平均値に 1 段階（150 mg）以上の差は見られず，20 週～24 週後の平均値及びその 95%CI は，375.36 mg/日及び 343.42～407.30 mg/日であった．Hb 値の平均値の推移は MT-6548 群と darbepoetin 群で類似していた．

これらのことから，HD-CKD 患者に伴う貧血患者における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果が確認された．

2.7.3.3.2.1.3.2　改善維持効果（HD-CKD）

HD-CKD 患者に対する MT-6548 の改善維持効果については，MT-6548-J04 試験及び CI-0022 試験結果から，以下に説明した．なお，CI-0022 試験の評価期間は 16 週間と短いため，MT-6548 投与開始後の貧血改善効果について検討することとし，維持効果の検討には用いなかった．また，CI-0022 試験は用量設定試験のため，複数の初回用量を設定しているが，本項では，MT-6548 の想定初回用量である 300 mg 群を用いて検討した．

MT-6548-J04 試験における，Hb 値の平均値の推移を図 2.7.3.3－24，Hb 値の記述統計量を表 2.7.3.3－34 に示した．

Hb 値の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．24 週後の Hb 値のベースラインからの平均変化量及びその 95%CI は，1.64 g/dL 及び 1.24～2.03 g/dL であった．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，10.89 g/dL 及び 10.47～11.31 g/dL であった．

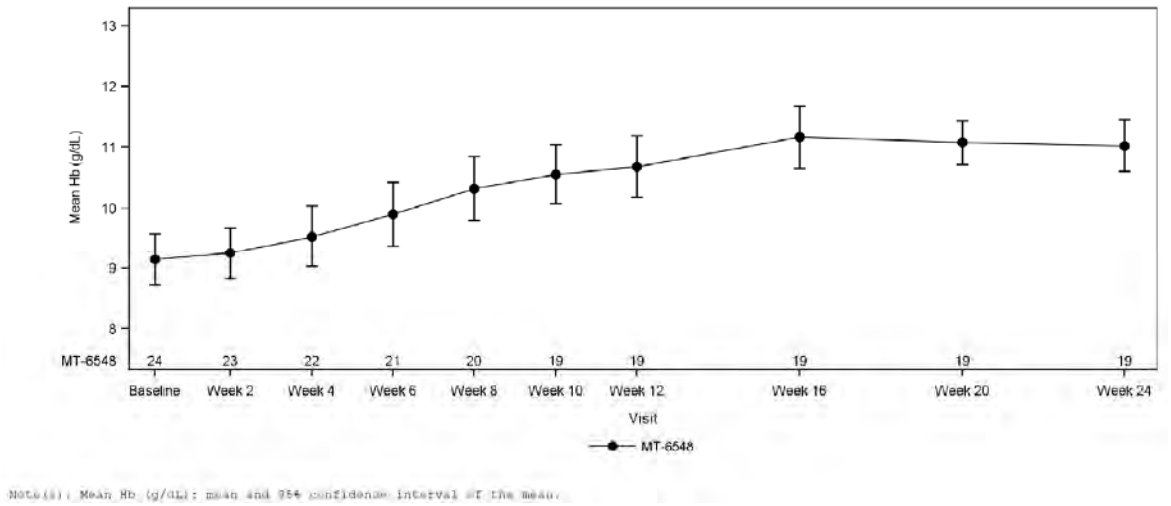


図 2.7.3.3－24　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

5.3.5.2—2 図 11.4.1－1 より引用

表 2.7.3.3－34　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

Treatment Group	Visit	Absolute N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	Change from Baseline N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	24	9.15	1.00	9.35	(5.6, 10.6)	(8.73, 9.57)							
	Week 2	23	9.25	0.98	9.40	(6.9, 11.0)	(8.83, 9.68)	23	-0.05	0.71	0.00	(-1.8, 1.5)	(-0.36, 0.26)	0.729
	Week 4	22	9.53	1.14	9.50	(7.4, 11.8)	(9.03, 10.04)	22	0.21	0.96	0.10	(-1.5, 2.5)	(-0.21, 0.64)	0.311
	Week 6	21	9.90	1.16	9.90	(7.7, 11.9)	(9.37, 10.43)	21	0.54	1.04	0.40	(-1.0, 3.3)	(0.06, 1.01)	0.028
	Week 8	20	10.33	1.12	10.30	(8.1, 12.1)	(9.80, 10.85)	20	0.93	1.13	0.80	(-1.5, 3.1)	(0.40, 1.45)	0.002
	Week 10	19	10.56	1.00	10.70	(8.6, 12.0)	(10.08, 11.04)	19	1.17	1.03	1.20	(-1.0, 3.0)	(0.67, 1.67)	<0.001
	Week 12	19	10.68	1.04	11.00	(8.5, 12.1)	(10.18, 11.19)	19	1.29	1.03	1.50	(-0.7, 3.2)	(0.80, 1.79)	<0.001
	Week 16	19	11.17	1.06	11.00	(9.3, 13.1)	(10.66, 11.68)	19	1.78	1.00	1.70	(0.0, 3.6)	(1.30, 2.26)	<0.001
	Week 20	19	11.08	0.73	11.10	(9.7, 12.3)	(10.73, 11.43)	19	1.69	0.72	1.60	(0.2, 2.7)	(1.34, 2.04)	<0.001
	Week 24	19	11.03	0.88	11.10	(9.5, 12.6)	(10.60, 11.45)	19	1.64	0.81	1.60	(-0.1, 2.9)	(1.24, 2.03)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	23	10.56	1.40	10.40	(7.4, 12.6)	(9.95, 11.17)	23	1.26	1.18	1.30	(-1.4, 2.9)	(0.75, 1.77)	<0.001

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.2—2 表 14.2.2.1.1 より引用

MT-6548-J04 試験における，MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.3.3－35 に示した.

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，10.75 g/dL 及び 10.35～11.14 g/dL であり，95%CI は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった.

表 2.7.3.3－35　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	23	9.30 (0.67)	10.75	0.19	(10.35, 11.14)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

5.3.5.2—2 表 11.4.1－1 より引用

MT-6548-J04 試験における，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合を図 2.7.3.3－25 及び表 2.7.3.3－36 に示した．

ベースラインの Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 16.7%であり，24 週後は，73.7%であった．24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合は 10.5%であった．

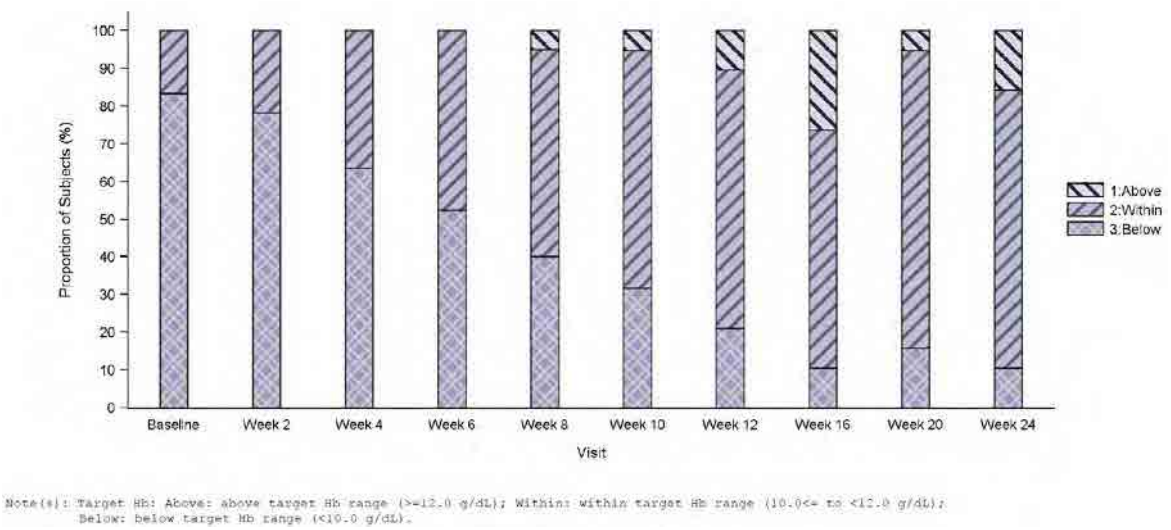


図 2.7.3.3－25　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（Correction 集団）（MT-6548-J04 試験）

5.3.5.2—2 図 11.4.1－2 より引用（一部改変）

表 2.7.3.3－36　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

			MT-6548(N=24)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		24			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 14.25)	
	Within		4 (16.7)	(4.74, 37.38)	
	Below		20 (83.3)	(62.62, 95.26)	
Week 2		23			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 14.82)	
	Within		5 (21.7)	(7.46, 43.70)	0.317
	Below		18 (78.3)	(56.30, 92.54)	
Week 4		22			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 15.44)	
	Within		8 (36.4)	(17.20, 59.34)	0.046
	Below		14 (63.6)	(40.66, 82.80)	
Week 6		21			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 16.11)	
	Within		10 (47.6)	(25.71, 70.22)	0.014
	Below		11 (52.4)	(29.78, 74.29)	
Week 8		20			
	Above		1 (5.0)	(0.13, 24.87)	
	Within		11 (55.0)	(31.53, 76.94)	0.020
	Below		8 (40.0)	(19.12, 63.95)	

表 2.7.3.3－36　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）（続き）

			MT-6548(N=24)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		19			
	Above		1 (5.3)	(0.13, 26.03)	
	Within		12 (63.2)	(38.36, 83.71)	0.011
	Below		6 (31.6)	(12.58, 56.55)	
Week 12		19			
	Above		2 (10.5)	(1.30, 33.14)	
	Within		13 (68.4)	(43.45, 87.42)	0.007
	Below		4 (21.1)	(6.05, 45.57)	
Week 16		19			
	Above		5 (26.3)	(9.15, 51.20)	
	Within		12 (63.2)	(38.36, 83.71)	0.021
	Below		2 (10.5)	(1.30, 33.14)	
Week 20		19			
	Above		1 (5.3)	(0.13, 26.03)	
	Within		15 (78.9)	(54.43, 93.95)	<0.001
	Below		3 (15.8)	(3.38, 39.58)	
Week 24		19			
	Above		3 (15.8)	(3.38, 39.58)	
	Within		14 (73.7)	(48.80, 90.85)	0.008
	Below		2 (10.5)	(1.30, 33.14)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=12.0 g/dL); Within: within target Hb range (10.0<= to <12.0 g/dL); Below: below target Hb range (<10.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).

5.3.5.2—2 表 14.2.2.4.1 より引用

MT-6548-J04 試験において，治療期間中に Hb 値が 12.0 g/dL 以上になった被験者の割合は 29.2%（7 名）であった．治療期間中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合は 4.2%（1 名）であった．また，治療期間中に ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合は 12.5%，輸血による救済治療を受けた被験者の割合は 8.3%であった．輸血を実施した被験者の一覧を表 2.7.3.3－37 に示した．輸血による救済治療を受けた被験者のうち，1 名（被験者識別コード：J400202）は，ベースラインの Hb 値が 5.6 g/dL であり，ベースラインの 2 日後，3 日後及び 4 日後に輸血が実施（実施日：2018 年 5 月 30 日，2018 年 5 月 31 日及び 2018 年 6 月 1 日）され，その後の中止時点（2018 年 6 月 4 日）における Hb 値は 7.7 g/dL であった．当該被験者の Hb 値は表 2.7.3.6－1 に示した．別の 1 名（被験者識別コード：J413701）は，重篤な有害事象である骨盤骨折による出血が原因と考えられる Hb 値低下に対し，輸血が実施（実施日：2018 年 9 月 1 日）された．なお，骨盤骨折発現直前の規定来院日（8 週後，2018 年 8 月 22 日）における Hb 値は 10.4 g/dL であった．また，当該被験者において，重篤な有害事象である出血性十二指腸潰瘍が原因と考えられる Hb 値の低下に対し，3 回の輸血が実施（実施日：2018 年 9 月 10 日，2018 年 9 月 12 日及び 2018 年 9 月 14 日）され，その後，Hb 値の最終測定時点である規定外来院時（2018 年 10 月 3 日）における Hb 値は 8.1 g/dL であった．なお，出血性十二指腸潰瘍発現直前の規定来院日（10 週後，2018 年 9 月 5 日）における Hb 値は 9.4 g/dL であった．当該被験者の Hb 値は表 2.7.3.6－1 に示した．

表 2.7.3.3－37　輸血を実施した被験者の一覧（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

Subject Number	Treatment Group	Date of Transfusion	Type of Transfusion	Volume of Transfusion (Unit)
J400202	MT-6548	2018-05-30	Whole blood	400 (mL)
		2018-05-31	Whole blood	400 (mL)
		2018-06-01	Whole blood	400 (mL)
J413701	MT-6548	2018-09-01	Packed red blood cells	800 (mL)
		2018-09-10	Packed red blood cells	800 (mL)
		2018-09-12	Packed red blood cells	800 (mL)
		2018-09-14	Packed red blood cells	400 (mL)

5.3.5.2—2 一覧 16.2.2.10 より引用

MT-6548-J04 試験における，Hb 値の上昇速度（0～4 週及び 0～6 週）を表 2.7.3.3－38 に示した．

Hb 値の上昇速度（0～4 週）の平均値及びその 95%CI は，0.05 g/dL/week 及び -0.05～0.16 g/dL/week であった．また，回帰直線の傾きから求めた Hb 値の上昇速度（0～6 週）の平均値及びその 95%CI は，0.09 g/dL/week 及び 0.01～0.17 g/dL/week であった．

MT-6548-J04 試験における，投与初期に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合を表 2.7.3.3－39 に示した．

Hb 値の上昇速度（0～4 週）及び回帰直線の傾きから求めた Hb 値の上昇速度（0～6 週）が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合はそれぞれ，4.3%（1 名）及び 4.5%（1 名）であった．

MT-6548-J04 試験における，Hb 値が目標範囲内に到達するまでに要したベースラインからの日数の記述統計量を表 2.7.3.3－40 に示した．

Hb 値が目標範囲内に到達するまでに要したベースラインからの日数の中央値は，MT-6548 群で 57.0 日であった．

表 2.7.3.3－38　Hb 値の上昇速度（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

Treatment Group	Parameter(unit)	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Rate of increase in Hb calculated from baseline and Week 4 (g/dL/week)	22	0.05	0.24	0.03	(-0.4, 0.6)	(-0.05, 0.16)
	Rate of increase in Hb calculated from baseline to Week 6 (regression) (g/dL/week)	21	0.09	0.18	0.10	(-0.2, 0.5)	(0.01, 0.17)

Data Source: Listing 16.2.4.1

5.3.5.2—2 表 11.4.1－5 より引用

表 2.7.3.3－39　投与初期に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 週超になった被験者の割合（安全性解析対象集団）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

	MT-6548(N=24)		
Parameter(unit)	N*	n (%)	95% CI of proportion
Rate of increase in Hb calculated from baseline and Week 4 (g/dL/week)	23	1 (4.3)	(0.11, 21.95)
Rate of increase in Hb calculated from baseline to Week 6 (regression) (g/dL/week)	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.2—2 表 12.4.5－2 より引用

表 2.7.3.3－40　Hb 値が目標範囲内に到達するまでの日数（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	20	67.2	45.8	57.0	(8, 169)	(45.8, 88.6)

Note(s): Time (days).
Note(s): Subjects whose Hb is 10.0 g/dL or more at baseline were excluded from the analysis.

5.3.5.2—2 表 11.4.1－4 より引用

MT-6548-J04 試験における，24 週後までの治験薬の用量調節の累計回数及び規定来院間に用量調節を行った被験者の割合を表 2.7.3.3－41 に示した．

用量調節を行った被験者の割合は 4 週～6 週後が最も多く 63.6%であり，20 週～24 週後では 9.5%であった．

表 2.7.3.3－41　治験薬の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=24) n (%)	95% CI of proportion
Cumulative number of dose adjustment		0		2 (8.3)	(1.03, 27.00)
		1		4 (16.7)	(4.74, 37.38)
		2		15 (62.5)	(40.59, 81.20)
		3		2 (8.3)	(1.03, 27.00)
		4		1 (4.2)	(0.11, 21.12)
Proportion of subjects by category of dose adjustment	Baseline <= to < Week 2		24		
		No change		23 (95.8)	(78.88, 99.89)
		Dose adjustment		1 (4.2)	(0.11, 21.12)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
		Interrupt		1 (4.2)	(0.11, 21.12)
	Week 2 <= to < Week 4		23		
		No change		18 (78.3)	(56.30, 92.54)
		Dose adjustment		5 (21.7)	(7.46, 43.70)
		Increase		4 (17.4)	(4.95, 38.78)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 14.82)
		Interrupt		1 (4.3)	(0.11, 21.95)
	Week 4 <= to < Week 6		22		
		No change		8 (36.4)	(17.20, 59.34)
		Dose adjustment		14 (63.6)	(40.66, 82.80)
		Increase		12 (54.5)	(32.21, 75.61)
		Decrease		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
		Interrupt		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
	Week 6 <= to < Week 8		22		
		No change		15 (68.2)	(45.13, 86.14)
		Dose adjustment		7 (31.8)	(13.86, 54.87)
		Increase		3 (13.6)	(2.91, 34.91)
		Decrease		3 (13.6)	(2.91, 34.91)
		Interrupt		1 (4.5)	(0.12, 22.84)

表 2.7.3.3－41　治験薬の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=24) n (%)	95% CI of proportion
	Week 8 <= to < Week 10		22		
		No change		15 (68.2)	(45.13, 86.14)
		Dose adjustment		7 (31.8)	(13.86, 54.87)
		Increase		4 (18.2)	(5.19, 40.28)
		Decrease		3 (13.6)	(2.91, 34.91)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 10 <= to < Week 12		22		
		No change		19 (86.4)	(65.09, 97.09)
		Dose adjustment		3 (13.6)	(2.91, 34.91)
		Increase		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
		Decrease		2 (9.1)	(1.12, 29.16)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 12 <= to < Week 16		21		
		No change		20 (95.2)	(76.18, 99.88)
		Dose adjustment		1 (4.8)	(0.12, 23.82)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 16.11)
		Decrease		1 (4.8)	(0.12, 23.82)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Week 16 <= to < Week 20		21		
		No change		17 (81.0)	(58.09, 94.55)
		Dose adjustment		4 (19.0)	(5.45, 41.91)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 16.11)
		Decrease		1 (4.8)	(0.12, 23.82)
		Interrupt		3 (14.3)	(3.05, 36.34)
	Week 20 <= to < Week 24		21		
		No change		19 (90.5)	(69.62, 98.83)
		Dose adjustment		2 (9.5)	(1.17, 30.38)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 16.11)
		Decrease		2 (9.5)	(1.17, 30.38)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 16.11)

表 2.7.3.3－41　治験薬の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）（続き）

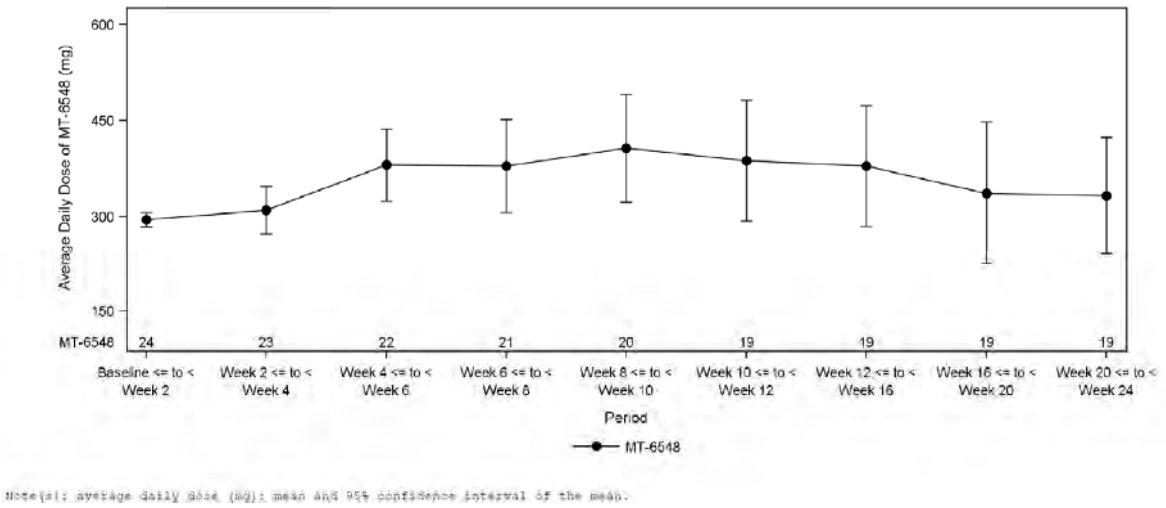
Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=24) n (%)	95% CI of proportion
	Baseline <= to < Week 24		24		
		No change		2 (8.3)	(1.03, 27.00)
		Dose adjustment		22 (91.7)	(73.00, 98.97)
		Increase		16 (66.7)	(44.68, 84.37)
		Decrease		11 (45.8)	(25.55, 67.18)
		Interrupt		7 (29.2)	(12.62, 51.09)

Note(s): N*: number of subjects in MT-6548 group in each period.
Note(s): Percentages in 'Cumulative number of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group.
Note(s): Percentages in 'Proportion of subjects by category of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group by period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.2—2 表 11.4.1－6 より引用

MT-6548-J04 試験における，規定来院間の治験薬の平均投与量の推移を図 2.7.3.3－26，その記述統計量を表 2.7.3.3－42 に示した．

治験薬は，300 mg/日で投与を開始し，20 週～24 週後における治験薬の 1 日平均投与量の平均値及びその 95%CI は，332.29 mg/日及び 240.60～423.98 mg/日であった．



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.3－26　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

5.3.5.2—2 図 11.4.1－3 より引用

表 2.7.3.3－42　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	24	294.64	26.24	300.00	(171.4, 300.0)	(283.56, 305.72)
	Week 2 <= to < Week 4	23	309.78	85.53	300.00	(0.0, 450.0)	(272.80, 346.77)
	Week 4 <= to < Week 6	22	380.36	126.76	439.29	(0.0, 600.0)	(324.15, 436.56)
	Week 6 <= to < Week 8	21	378.57	159.76	450.00	(0.0, 600.0)	(305.85, 451.29)
	Week 8 <= to < Week 10	20	406.61	180.88	450.00	(150.0, 600.0)	(321.95, 491.26)
	Week 10 <= to < Week 12	19	387.41	194.97	450.00	(150.0, 600.0)	(293.43, 481.38)
	Week 12 <= to < Week 16	19	378.95	196.01	300.00	(150.0, 600.0)	(284.47, 473.42)
	Week 16 <= to < Week 20	19	336.09	231.48	300.00	(5.4, 600.0)	(224.52, 447.66)
	Week 20 <= to < Week 24	19	332.29	190.23	289.66	(103.4, 579.3)	(240.60, 423.98)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).

5.3.5.2—2 表 14.2.3.4.1.1 より引用

CI-0022 試験における，MITT を対象に ANCOVA 用いた Hb 値の投与前平均値から 6 週後までの平均変化量及び MT-6548 の各用量群とプラセボ群の群間差を解析した結果を表 2.7.3.3－43，主要有効性評価期間（1～6 週後）における Hb 値の投与前平均値｛投与前の 3 つの Hb 値（スクリーニングの 2 時点及びベースライン）の平均値｝からの平均変化量の推移を図 2.7.3.3－27 に示した．

主要評価項目である，Hb 値の投与前平均値｛投与前の 3 つの Hb 値（スクリーニングの 2 時点及びベースライン）の平均値｝から 6 週後までの平均変化量について，MT-6548 群とプラセボ群の差及びその p 値は，300 mg 群で 1.56 g/dL（p<0.0001）であり，MT-6548 300 mg 群において，プラセボ群に対する統計学的に有意な Hb 値の上昇を認めた．

表 2.7.3.3－43　Hb 値の投与前平均値から 6 週後までの平均変化量の群間差（ANCOVA, MITT）（CI-0022 試験／Correction 集団）

Treatment Arm	LS Means	Standard Error	P-value	95% CI
Placebo	-1.48	0.226	<0.0001	(-1.93, -1.02)
Vadadustat 150 mg	-0.28	0.218	0.1970	(-0.72, 0.15)
Vadadustat 300 mg	0.08	0.222	0.7135	(-0.36, 0.53)
Vadadustat 600 mg	0.41	0.233	0.0847	(-0.06, 0.88)
Difference:				
Vadadustat 150 mg vs. placebo	1.19	0.314	0.0004	(0.56, 1.82)
Vadadustat 300 mg vs. placebo	1.56	0.315	<0.0001	(0.93, 2.19)
Vadadustat 600 mg vs. placebo	1.89	0.326	<0.0001	(1.23, 2.54)

ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; Hb: hemoglobin; LS: least squares; LOCF: last observation carried forward; MITT: modified intent-to-treat
The ANCOVA model includes treatment assignment (3 dosed groups and one placebo group) and pre-treatment Hb value as a covariate. The step-down procedure was applied for multiplicity.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table-14 より引用

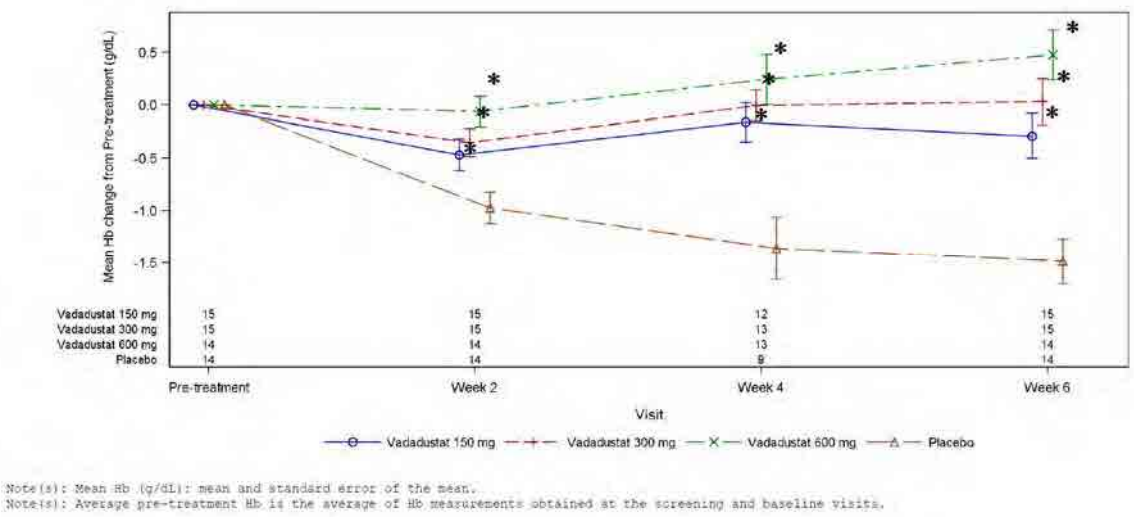


図 2.7.3.3－27　Hb 値の投与前平均値からの平均変化量の推移（MITT）（CI-0022 試験／Correction 集団）

*p<0.05 versus Placebo
5.3.5.1―2 Table 14.2.1.10.1 より作図

以上, MT-6548-J04 試験の結果より, MT-6548 の投与によって Hb 値の平均値は上昇したが，上昇速度が 0.5 g/dL/week 超となるような急な上昇を示した被験者の割合は小さかった．Hb 値の平均値は 8 週後に目標範囲内に到達した後，24 週後まで目標範囲内で維持された．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，10.89 g/dL 及び 10.47～11.31 g/dL であった．また，24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 73.7%であった．治験期間中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上となるような過剰な上昇を示した被験者の割合は小さく，ESA 製剤による救済治療を受けた被験者も少数であった．また，輸血による救済治療を受けた被験者も 8.3%（ベースラインの Hb 値が 5.6 g/dL の被験者における治療期間開始直後の輸血実施及び重篤な有害事象に伴う出血が原因と考えられる Hb 値低下に対する輸血実施の，合計 2 名）と少数であったことから，安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考える．MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は，増量が可能となる 4 週～6 週後が最も多く，その後減少した．MT-6548 の 1 日平均投与量は 300 mg/日で投与を開始し，いずれの評価時点においてもベースラインに比べ，平均値に 1 段階（150 mg）以上の差は見られず，20 週～24 週後の平均値及びその 95%CI は，332.29 mg/日及び 240.60～423.98 mg/日であった．

CI-0022 試験においても，MT-6548 300 mg 群でプラセボ群に対する統計学的に有意な Hb 値の上昇が認められた．

これらのことから，HD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の貧血に対する改善維持効果が確認された．

2.7.3.3.2.1.3.3　ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性の検証（HD-CKD）

MT-6548-J03 試験では，MT-6548 のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性を検証した．

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.3.3－44 に示した．

主要評価項目である MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 10.61 g/dL 及び 10.45～10.76 g/dL，darbepoetin 群で 10.65 g/dL 及び 10.50～10.80 g/dL であった．いずれの群も 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の 95%CI は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった．

また，MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は -0.05 g/dL 及び -0.26～0.17 g/dL であった．群間差（MT-6548 群 - darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された．

表 2.7.3.3－44　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	160	10.74 (0.72)	10.61	0.08	(10.45, 10.76)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	160	10.74 (0.72)	10.65	0.08	(10.50, 10.80)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.05	0.11	(-0.26, 0.17)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect. (covariance matrix: unstructured)

5.3.5.1―7 表 11.4.1－1 より引用

2.7.3.3.2.1.3.4　貧血治療効果のまとめ（HD-CKD）

MT-6548-J03 試験，MT-6548-J04 試験及び CI-0022 試験の結果から，HD-CKD 患者における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果及び改善維持効果が確認された．また，20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を指標として MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された．

以上から，MT-6548 の HD-CKD の患者に対する貧血治療効果が確認された．

2.7.3.3.2.2　その他の有効性評価項目

2.7.3.3.2.2.1　鉄関連指標の評価

NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者について，それぞれ国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験），国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J02 試験）及び国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）より，MT-6548 の鉄関連指標｛血清鉄，総鉄結合能（以下，TIBC），TSAT，血清フェリチン値，ヘプシジン，平均赤血球容積（以下，MCV），平均赤血球ヘモグロビン量（以下，MCH）及び鉄剤投与｝に与える影響を検討した．

2.7.3.3.2.2.1.1　鉄関連評価（NDD-CKD）

MT-6548-J01 試験における，MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－28 に示した．また，MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－45 に示した．MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－29 に示した．また，MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－46 に示した．MMRM を用いた TSAT のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－30 に示した．また，MMRM を用いた TSAT のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－47 に示した．MMRM を用いた血清フェリチン値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－31 に示した．また，MMRM を用いた血清フェリチン値のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－48 に示した．MMRM を用いたヘプシジンのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－32 に示した．また，MMRM を用いたヘプシジンのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－49 に示した．

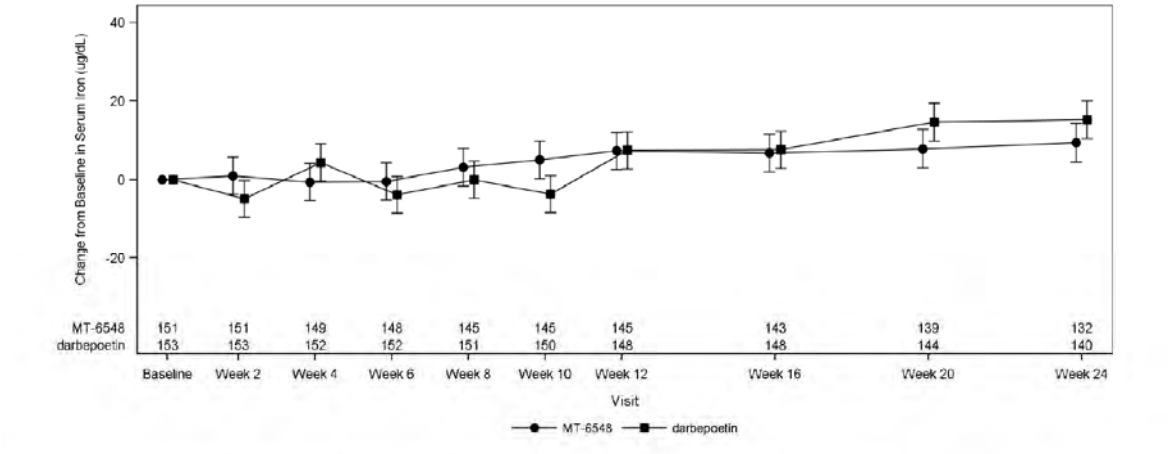
MMRM を用いた血清鉄の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 9.4 μg/dL 及び 4.5～14.4 μg/dL，darbepoetin 群で 15.2 μg/dL 及び 10.4～20.1 μg/dL であった．MMRM を用いた血清鉄の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-5.8 μg/dL 及び -12.7～1.1 μg/dL であり，統計学的に有意な差は認められなかった（p＝0.100）．

MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 50.0 μg/dL 及び 44.5～55.5 μg/dL，darbepoetin 群で -2.6 μg/dL 及び -8.0～2.9 μg/dL であった．MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，52.5 μg/dL 及び 44.8～60.3 μg/dL であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．

MMRM を用いた TSAT の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -1.2%及び -2.9%～0.6%，darbepoetin 群で 6.0%及び 4.3%～7.8%であった．MMRM を用いた TSAT の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-7.2%及び -9.7%～ -4.7%であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．

MMRM を用いた血清フェリチン値の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -28.78 ng/mL 及び -38.65～ -18.91 ng/mL，darbepoetin 群で 12.39 ng/mL 及び 2.72～22.06 ng/mL であった．MMRM を用いた血清フェリチン値の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は, -41.17 ng/mL 及び -54.99～ -27.36 ng/mL であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．

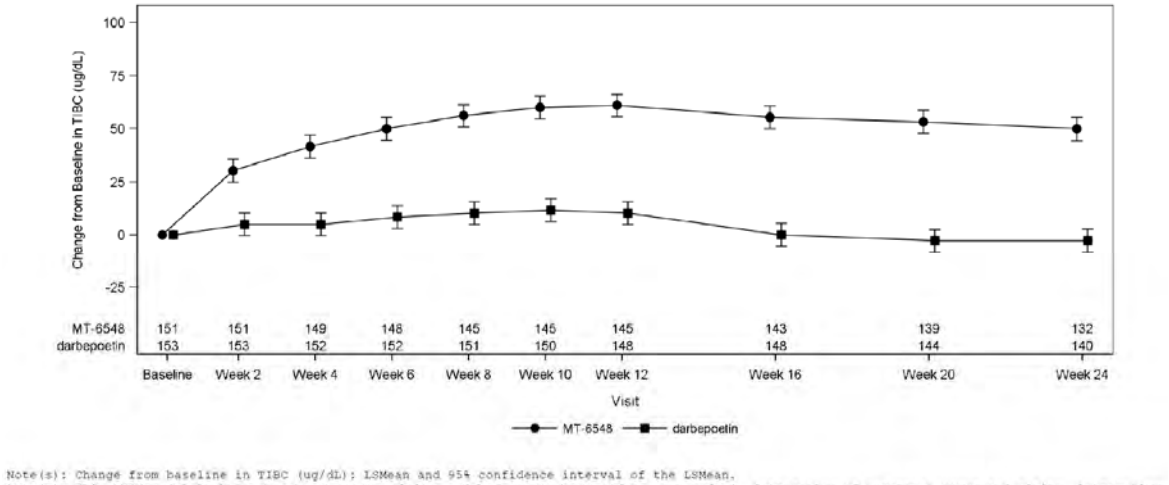
MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -28.058 ng/mL 及び -33.518～-22.597 ng/mL，darbepoetin 群で 6.336 ng/mL 及び 1.039～11.634 ng/mL であった．MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-34.394 ng/mL 及び -42.000～ -26.788 ng/mL であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．



Note(s): Change from baseline in serum iron (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－28　血清鉄のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

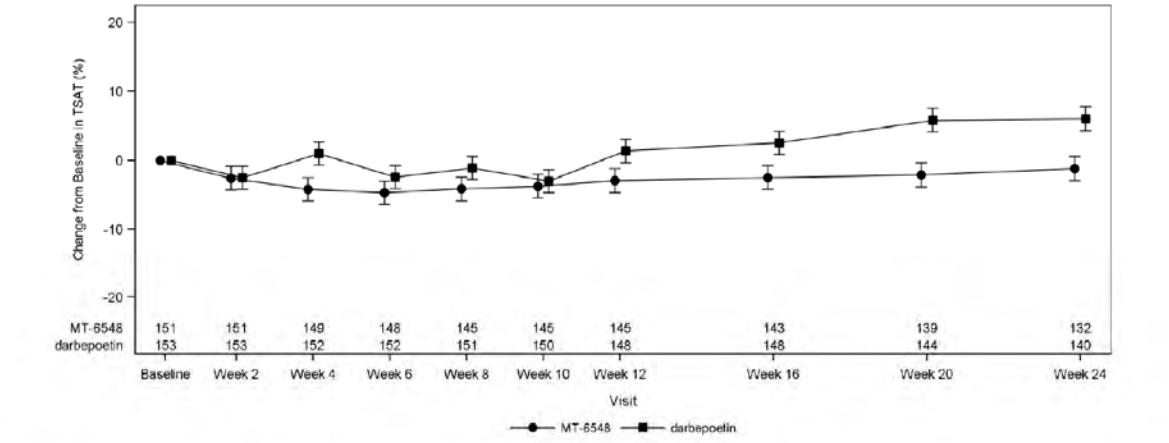
5.3.5.1―6 図 11.4.1.2－13 より引用



Note(s): Change from baseline in TIBC (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－29　TIBC のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

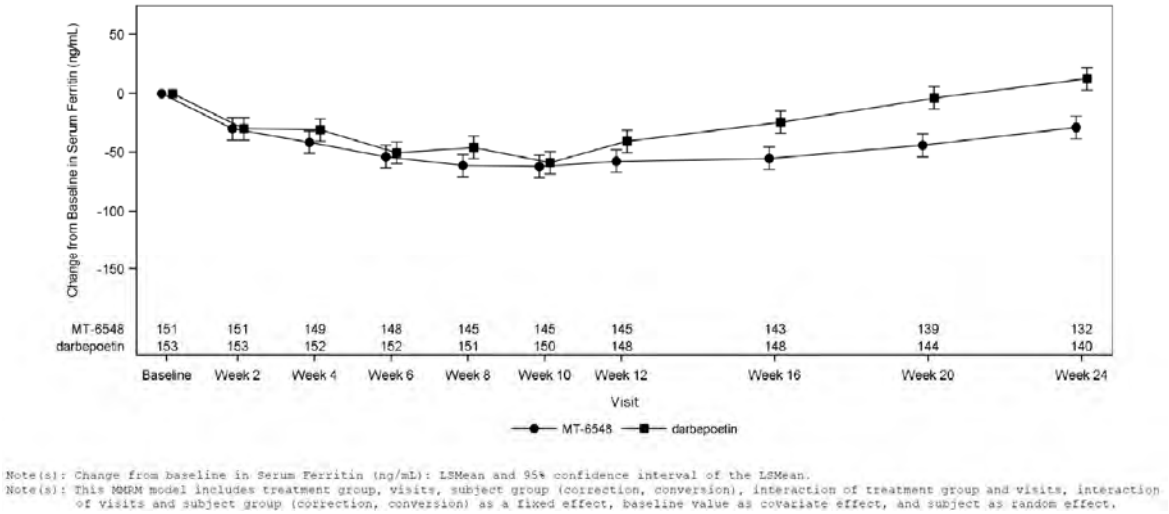
5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－14 より引用



Note(s): Change from baseline in TSAT (%): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－30　TSAT のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

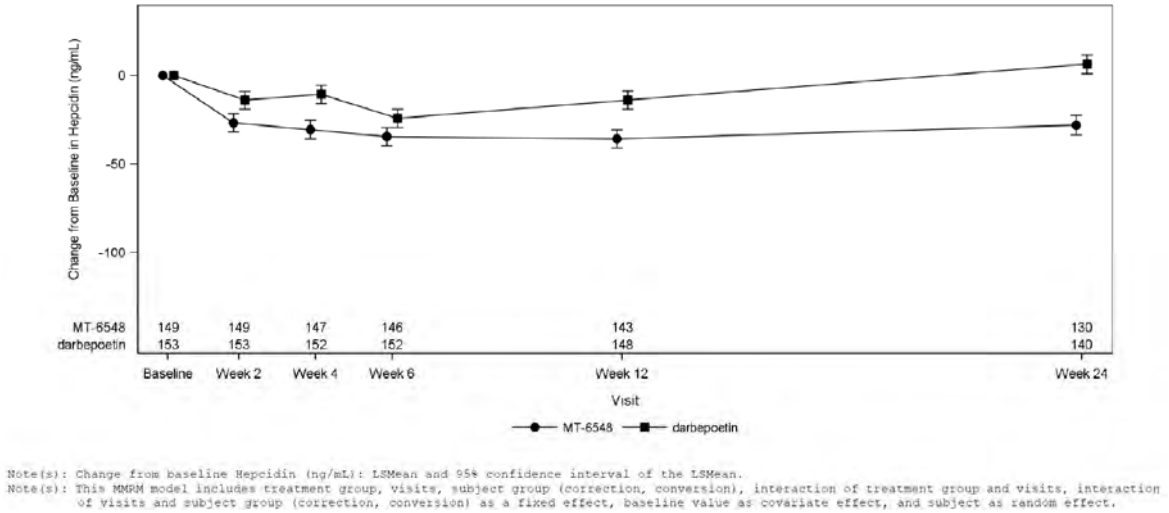
5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—15 より引用



Note(s): Change from baseline in Serum Ferritin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－31　血清フェリチン値のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－16 より引用



Note(s): Change from baseline Hepcidin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－32　ヘプシジンのベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－17 より引用

表 2.7.3.3－45　血清鉄のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

			Change from Baseline					Percent Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	81.9 (27.5)	1.1	2.4	(-3.6, 5.8)		151	7.8	3.5	(0.9, 14.7)	
	Week 4	149	81.9 (27.7)	-0.6	2.4	(-5.3, 4.2)		149	7.1	3.5	(0.2, 14.0)	
	Week 6	148	82.0 (27.8)	-0.4	2.4	(-5.1, 4.4)		148	7.0	3.5	(0.0, 13.9)	
	Week 8	145	81.6 (27.6)	3.2	2.4	(-1.6, 8.0)		145	12.5	3.6	(5.5, 19.5)	
	Week 10	145	81.8 (27.7)	5.1	2.4	(0.3, 9.9)		145	15.1	3.6	(8.1, 22.1)	
	Week 12	145	81.7 (27.6)	7.4	2.4	(2.6, 12.1)		145	17.2	3.6	(10.2, 24.2)	
	Week 16	143	81.8 (27.8)	6.9	2.4	(2.0, 11.7)		143	21.0	3.6	(14.0, 28.0)	
	Week 20	139	82.1 (27.9)	7.9	2.5	(3.0, 12.8)		139	17.9	3.6	(10.8, 25.0)	
	Week 24	132	81.4 (26.6)	9.4	2.5	(4.5, 14.4)		132	20.5	3.7	(13.3, 27.7)	
darbepoetin												
	Week 2	153	79.8 (24.0)	-4.8	2.4	(-9.5, -0.2)		153	-1.4	3.5	(-8.2, 5.5)	
	Week 4	152	79.7 (24.0)	4.4	2.4	(-0.3, 9.1)		152	11.5	3.5	(4.7, 18.4)	
	Week 6	152	79.7 (24.0)	-3.8	2.4	(-8.5, 0.9)		152	-0.1	3.5	(-6.9, 6.8)	
	Week 8	151	79.8 (24.0)	0.1	2.4	(-4.6, 4.7)		151	4.6	3.5	(-2.3, 11.5)	
	Week 10	150	80.0 (23.9)	-3.6	2.4	(-8.3, 1.1)		150	1.9	3.5	(-5.0, 8.8)	
	Week 12	148	79.4 (24.0)	7.6	2.4	(2.8, 12.3)		148	15.7	3.5	(8.8, 22.6)	
	Week 16	148	79.8 (24.2)	7.7	2.4	(3.0, 12.4)		148	15.6	3.5	(8.6, 22.5)	
	Week 20	144	80.0 (24.0)	14.6	2.4	(9.8, 19.4)		144	26.0	3.6	(19.0, 33.0)	
	Week 24	140	80.4 (24.3)	15.2	2.5	(10.4, 20.1)		140	27.9	3.6	(20.9, 35.0)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			5.9	3.4	(-0.7, 12.5)	0.079		9.2	4.9	(-0.5, 18.9)	0.063
	Week 4			-5.0	3.4	(-11.6, 1.7)	0.141		-4.4	5.0	(-14.2, 5.3)	0.370
	Week 6			3.4	3.4	(-3.2, 10.1)	0.313		7.0	5.0	(-2.7, 16.8)	0.157
	Week 8			3.1	3.4	(-3.6, 9.8)	0.358		7.9	5.0	(-1.9, 17.7)	0.114
	Week 10			8.8	3.4	(2.1, 15.5)	0.010		13.2	5.0	(3.4, 23.0)	0.008
	Week 12			-0.2	3.4	(-6.9, 6.5)	0.956		1.5	5.0	(-8.4, 11.3)	0.769
	Week 16			-0.8	3.4	(-7.6, 5.9)	0.808		5.4	5.0	(-4.4, 15.3)	0.279
	Week 20			-6.7	3.5	(-13.5, 0.1)	0.053		-8.2	5.1	(-18.1, 1.8)	0.108
	Week 24			-5.8	3.5	(-12.7, 1.1)	0.100		-7.4	5.2	(-17.6, 2.7)	0.150

Note(s): Serum Iron (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—6 表 14.2.3.9.2.1 より引用

表 2.7.3.3－46　TIBC のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	267.4 (40.7)	30.3	2.7	(25.0, 35.6)		151	11.7	1.0	(9.7, 13.7)	
	Week 4	149	267.5 (40.9)	41.6	2.7	(36.3, 47.0)		149	16.1	1.0	(14.1, 18.1)	
	Week 6	148	267.7 (41.0)	50.0	2.7	(44.6, 55.3)		148	19.2	1.0	(17.2, 21.2)	
	Week 8	145	267.6 (41.4)	56.1	2.7	(50.7, 61.5)		145	21.5	1.0	(19.5, 23.6)	
	Week 10	145	267.4 (41.4)	60.0	2.7	(54.6, 65.4)		145	22.9	1.0	(20.9, 25.0)	
	Week 12	145	267.2 (41.2)	61.0	2.7	(55.6, 66.4)		145	23.5	1.0	(21.5, 25.5)	
	Week 16	143	267.3 (41.4)	55.3	2.8	(49.9, 60.7)		143	21.4	1.0	(19.4, 23.4)	
	Week 20	139	267.5 (41.7)	53.2	2.8	(47.8, 58.6)		139	20.2	1.0	(18.2, 22.3)	
	Week 24	132	269.0 (41.5)	50.0	2.8	(44.5, 55.5)		132	19.3	1.1	(17.3, 21.4)	
darbepoetin												
	Week 2	153	273.3 (42.3)	5.0	2.7	(-0.3, 10.3)		153	2.1	1.0	(0.1, 4.0)	
	Week 4	152	273.5 (42.4)	5.0	2.7	(-0.3, 10.3)		152	2.0	1.0	(0.0, 4.0)	
	Week 6	152	273.5 (42.4)	8.4	2.7	(3.1, 13.7)		152	3.5	1.0	(1.5, 5.4)	
	Week 8	151	273.6 (42.5)	10.3	2.7	(5.0, 15.6)		151	4.2	1.0	(2.2, 6.2)	
	Week 10	150	273.2 (42.5)	11.7	2.7	(6.4, 17.0)		150	4.9	1.0	(2.9, 6.9)	
	Week 12	148	273.3 (42.8)	10.4	2.7	(5.0, 15.7)		148	4.5	1.0	(2.6, 6.5)	
	Week 16	148	273.6 (42.6)	0.1	2.7	(-5.2, 5.5)		148	0.9	1.0	(-1.1, 2.9)	
	Week 20	144	271.9 (40.6)	-2.8	2.7	(-8.1, 2.6)		144	-0.3	1.0	(-2.3, 1.7)	
	Week 24	140	273.3 (40.0)	-2.6	2.8	(-8.0, 2.9)		140	-0.1	1.0	(-2.1, 2.0)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			25.3	3.8	(17.8, 32.7)	<0.001		9.6	1.4	(6.8, 12.4)	<0.001
	Week 4			36.6	3.8	(29.1, 44.1)	<0.001		14.1	1.4	(11.3, 16.9)	<0.001
	Week 6			41.5	3.8	(34.0, 49.0)	<0.001		15.7	1.4	(12.9, 18.6)	<0.001
	Week 8			45.8	3.8	(38.2, 53.3)	<0.001		17.4	1.4	(14.5, 20.2)	<0.001
	Week 10			48.3	3.9	(40.7, 55.9)	<0.001		18.1	1.4	(15.2, 20.9)	<0.001
	Week 12			50.6	3.9	(43.0, 58.2)	<0.001		19.0	1.4	(16.1, 21.8)	<0.001
	Week 16			55.2	3.9	(47.6, 62.8)	<0.001		20.5	1.4	(17.6, 23.3)	<0.001
	Week 20			56.0	3.9	(48.3, 63.6)	<0.001		20.6	1.5	(17.7, 23.4)	<0.001
	Week 24			52.5	3.9	(44.8, 60.3)	<0.001		19.4	1.5	(16.5, 22.3)	<0.001

Note(s): TIBC (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—6 表 14.2.3.9.2.6 より引用

表 2.7.3.3－47　TSAT のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	31.1 (10.9)	-2.6	0.9	(-4.3, -0.9)		151	-3.2	3.3	(-9.7, 3.3)	
	Week 4	149	31.1 (10.9)	-4.2	0.9	(-5.9, -2.5)		149	-6.9	3.3	(-13.4, -0.3)	
	Week 6	148	31.1 (11.0)	-4.7	0.9	(-6.4, -3.0)		148	-9.2	3.4	(-15.8, -2.7)	
	Week 8	145	31.0 (10.9)	-4.1	0.9	(-5.8, -2.4)		145	-6.5	3.4	(-13.2, 0.1)	
	Week 10	145	31.1 (11.0)	-3.7	0.9	(-5.4, -2.0)		145	-4.7	3.4	(-11.3, 2.0)	
	Week 12	145	31.1 (11.0)	-2.9	0.9	(-4.6, -1.2)		145	-3.2	3.4	(-9.8, 3.5)	
	Week 16	143	31.1 (11.0)	-2.5	0.9	(-4.2, -0.8)		143	1.7	3.4	(-5.0, 8.4)	
	Week 20	139	31.2 (11.1)	-2.1	0.9	(-3.8, -0.4)		139	0.8	3.4	(-6.0, 7.5)	
	Week 24	132	30.8 (10.6)	-1.2	0.9	(-2.9, 0.6)		132	3.6	3.5	(-3.2, 10.5)	
darbepoetin												
	Week 2	153	29.8 (9.5)	-2.5	0.9	(-4.2, -0.9)		153	-3.5	3.3	(-10.0, 3.0)	
	Week 4	152	29.7 (9.4)	0.9	0.9	(-0.7, 2.6)		152	8.9	3.3	(2.4, 15.4)	
	Week 6	152	29.7 (9.4)	-2.5	0.9	(-4.1, -0.8)		152	-3.6	3.3	(-10.1, 2.9)	
	Week 8	151	29.7 (9.5)	-1.1	0.9	(-2.8, 0.5)		151	0.7	3.3	(-5.8, 7.3)	
	Week 10	150	29.8 (9.4)	-3.0	0.9	(-4.7, -1.3)		150	-3.1	3.3	(-9.6, 3.5)	
	Week 12	148	29.6 (9.5)	1.4	0.9	(-0.3, 3.1)		148	11.3	3.4	(4.7, 17.9)	
	Week 16	148	29.7 (9.5)	2.6	0.9	(0.9, 4.2)		148	14.8	3.4	(8.2, 21.4)	
	Week 20	144	29.9 (9.4)	5.8	0.9	(4.1, 7.5)		144	28.4	3.4	(21.8, 35.1)	
	Week 24	140	29.9 (9.5)	6.0	0.9	(4.3, 7.8)		140	30.7	3.4	(24.0, 37.4)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			0.0	1.2	(-2.4, 2.3)	0.971		0.3	4.7	(-8.9, 9.5)	0.945
	Week 4			-5.1	1.2	(-7.5, -2.8)	<0.001		-15.8	4.7	(-25.0, -6.6)	<0.001
	Week 6			-2.2	1.2	(-4.6, 0.1)	0.065		-5.6	4.7	(-14.9, 3.6)	0.234
	Week 8			-3.0	1.2	(-5.4, -0.6)	0.014		-7.3	4.7	(-16.6, 2.0)	0.125
	Week 10			-0.7	1.2	(-3.1, 1.7)	0.560		-1.6	4.7	(-10.9, 7.7)	0.738
	Week 12			-4.3	1.2	(-6.7, -1.9)	<0.001		-14.5	4.8	(-23.8, -5.1)	0.002
	Week 16			-5.1	1.2	(-7.5, -2.7)	<0.001		-13.1	4.8	(-22.4, -3.7)	0.006
	Week 20			-7.9	1.2	(-10.4, -5.5)	<0.001		-27.7	4.8	(-37.1, -18.2)	<0.001
	Week 24			-7.2	1.3	(-9.7, -4.7)	<0.001		-27.1	4.9	(-36.7, -17.5)	<0.001

Note(s): TSAT (%).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—6 表 14.2.3.9.2.11 より引用

表 2.7.3.3－48　血清フェリチン値のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	151.24 (119.82)	-30.06	4.83	(-39.53, -20.58)		151	-20.65	5.57	(-31.59, -9.72)	
	Week 4	149	151.29 (120.59)	-41.36	4.85	(-50.88, -31.83)		149	-26.48	5.61	(-37.48, -15.47)	
	Week 6	148	149.80 (119.61)	-53.59	4.86	(-63.14, -44.05)		148	-32.96	5.62	(-43.98, -21.93)	
	Week 8	145	146.01 (107.28)	-61.30	4.89	(-70.90, -51.69)		145	-36.23	5.66	(-47.34, -25.13)	
	Week 10	145	145.45 (107.26)	-61.85	4.89	(-71.46, -52.24)		145	-35.90	5.66	(-47.01, -24.79)	
	Week 12	145	146.09 (107.25)	-57.49	4.89	(-67.10, -47.89)		145	-31.31	5.66	(-42.42, -20.21)	
	Week 16	143	144.50 (106.84)	-55.00	4.91	(-64.64, -45.36)		143	-27.24	5.69	(-38.40, -16.08)	
	Week 20	139	145.56 (108.21)	-43.95	4.95	(-53.67, -34.22)		139	-13.77	5.74	(-25.03, -2.50)	
	Week 24	132	145.31 (107.59)	-28.78	5.03	(-38.65, -18.91)		132	3.37	5.84	(-8.09, 14.82)	
darbepoetin												
	Week 2	153	138.12 (107.56)	-30.07	4.79	(-39.48, -20.66)		153	-23.38	5.54	(-34.24, -12.52)	
	Week 4	152	137.83 (107.85)	-30.96	4.81	(-40.39, -21.53)		152	-20.42	5.55	(-31.31, -9.52)	
	Week 6	152	137.83 (107.85)	-50.30	4.81	(-59.73, -40.86)		152	-31.88	5.55	(-42.77, -20.98)	
	Week 8	151	138.13 (108.15)	-45.85	4.82	(-55.30, -36.40)		151	-27.95	5.56	(-38.87, -17.03)	
	Week 10	150	137.20 (108.26)	-58.72	4.83	(-68.19, -49.24)		150	-34.81	5.58	(-45.76, -23.86)	
	Week 12	148	138.11 (108.57)	-40.66	4.85	(-50.17, -31.15)		148	-17.82	5.60	(-28.81, -6.82)	
	Week 16	148	138.51 (108.53)	-24.27	4.85	(-33.78, -14.76)		148	7.37	5.60	(-3.63, 18.36)	
	Week 20	144	139.38 (109.62)	-3.79	4.89	(-13.38, 5.81)		144	31.33	5.66	(20.22, 42.43)	
	Week 24	140	137.46 (104.09)	12.39	4.93	(2.72, 22.06)		140	48.24	5.71	(37.04, 59.44)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			0.02	6.80	(-13.33, 13.36)	0.998		2.73	7.85	(-12.68, 18.13)	0.729
	Week 4			-10.40	6.82	(-23.79, 2.99)	0.128		-6.06	7.88	(-21.53, 9.41)	0.442
	Week 6			-3.29	6.83	(-16.70, 10.11)	0.630		-1.08	7.89	(-16.56, 14.41)	0.892
	Week 8			-15.44	6.86	(-28.91, -1.98)	0.025		-8.28	7.93	(-23.84, 7.28)	0.297
	Week 10			-3.13	6.87	(-16.61, 10.34)	0.648		-1.09	7.94	(-16.66, 14.49)	0.891
	Week 12			-16.84	6.88	(-30.34, -3.33)	0.015		-13.50	7.96	(-29.11, 2.12)	0.090
	Week 16			-30.73	6.89	(-44.26, -17.20)	<0.001		-34.60	7.98	(-50.26, -18.95)	<0.001
	Week 20			-40.16	6.95	(-53.81, -26.51)	<0.001		-45.09	8.05	(-60.90, -29.29)	<0.001
	Week 24			-41.17	7.04	(-54.99, -27.36)	<0.001		-44.88	8.17	(-60.90, -28.86)	<0.001

Note(s): Serum Ferritin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—6 表 14.2.3.9.2.16 より引用

表 2.7.3.3－49　ヘプシジンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	149	62.625 (46.451)	-26.699	2.645	(-31.891, -21.506)		149	-30.507	43.955	(-116.750, 55.737)	
	Week 4	147	62.882 (46.684)	-30.391	2.662	(-35.616, -25.166)		147	-41.863	44.256	(-128.697, 44.970)	
	Week 6	146	61.358 (43.020)	-34.459	2.668	(-39.696, -29.222)		146	-40.635	44.372	(-127.697, 46.426)	
	Week 12	143	61.655 (43.416)	-35.732	2.689	(-41.010, -30.454)		143	-38.294	44.764	(-126.123, 49.535)	
	Week 24	130	60.061 (43.678)	-28.058	2.783	(-33.518, -22.597)		130	13.157	46.554	(-78.178, 104.492)	
darbepoetin												
	Week 2	153	56.946 (47.479)	-13.953	2.611	(-19.078, -8.827)		153	14.721	43.386	(-70.406, 99.847)	
	Week 4	152	56.890 (47.631)	-10.704	2.619	(-15.845, -5.563)		152	6.279	43.531	(-79.132, 91.690)	
	Week 6	152	56.890 (47.631)	-24.205	2.619	(-29.346, -19.064)		152	-13.811	43.531	(-99.222, 71.599)	
	Week 12	148	56.674 (47.775)	-13.723	2.646	(-18.916, -8.531)		148	102.388	44.032	(15.997, 188.779)	
	Week 24	140	57.736 (48.021)	6.336	2.699	(1.039, 11.634)		140	259.157	45.058	(170.754, 347.559)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			-12.746	3.714	(-20.036, -5.456)	<0.001		-45.228	61.704	(-166.296, 75.841)	0.464
	Week 4			-19.687	3.730	(-27.009, -12.365)	<0.001		-48.142	61.997	(-169.785, 73.500)	0.438
	Week 6			-10.254	3.734	(-17.584, -2.924)	0.006		-26.824	62.078	(-148.624, 94.976)	0.666
	Week 12			-22.009	3.768	(-29.404, -14.613)	<0.001		-140.682	62.713	(-263.726, -17.638)	0.025
	Week 24			-34.394	3.876	(-42.000, -26.788)	<0.001		-246.000	64.771	(-373.078, -118.921)	<0.001

Note(s): Hepcidin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—6 表 14.2.3.9.2.21 より引用

MT-6548-J01 試験における，MMRM を用いた MCV のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－50 に MCH のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－51 に示した．

MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 2.2 fL 及び 1.8～2.6 fL，darbepoetin 群で -0.7 fL 及び -1.1～ -0.3 fL であった．MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，2.9 fL 及び 2.3～3.5 fL であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．

MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.76 pg 及び 0.59～0.93 pg，darbepoetin 群で -0.40 pg 及び -0.57～ -0.24 pg であった．MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，1.16 pg 及び 0.93～1.40 pg であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．

表 2.7.3.3－50　平均赤血球容積のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	93.6 (5.2)	0.6	0.2	(0.2, 1.0)	
	Week 4	149	93.5 (5.3)	1.0	0.2	(0.7, 1.4)	
	Week 6	148	93.5 (5.3)	1.6	0.2	(1.2, 2.0)	
	Week 8	145	93.5 (5.2)	2.0	0.2	(1.6, 2.4)	
	Week 10	145	93.4 (5.2)	2.2	0.2	(1.8, 2.6)	
	Week 12	145	93.5 (5.2)	2.3	0.2	(1.9, 2.7)	
	Week 16	143	93.5 (5.3)	2.3	0.2	(1.9, 2.7)	
	Week 20	139	93.6 (5.2)	2.3	0.2	(1.9, 2.7)	
	Week 24	132	93.6 (5.3)	2.2	0.2	(1.8, 2.6)	
darbepoetin	Week 2	153	93.5 (5.6)	0.5	0.2	(0.1, 0.9)	
	Week 4	152	93.5 (5.6)	0.3	0.2	(-0.1, 0.7)	
	Week 6	152	93.5 (5.6)	0.5	0.2	(0.1, 0.9)	
	Week 8	151	93.5 (5.7)	0.0	0.2	(-0.4, 0.4)	
	Week 10	150	93.6 (5.6)	0.0	0.2	(-0.4, 0.4)	
	Week 12	148	93.7 (5.6)	-0.4	0.2	(-0.8, -0.1)	
	Week 16	148	93.6 (5.6)	-0.8	0.2	(-1.2, -0.4)	
	Week 20	144	93.8 (5.5)	-1.2	0.2	(-1.6, -0.8)	
	Week 24	140	93.6 (5.4)	-0.7	0.2	(-1.1, -0.3)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			0.1	0.3	(-0.4, 0.7)	0.603
	Week 4			0.7	0.3	(0.2, 1.3)	0.010
	Week 6			1.2	0.3	(0.6, 1.7)	<0.001
	Week 8			2.0	0.3	(1.4, 2.5)	<0.001
	Week 10			2.2	0.3	(1.7, 2.8)	<0.001
	Week 12			2.8	0.3	(2.2, 3.4)	<0.001
	Week 16			3.2	0.3	(2.6, 3.7)	<0.001
	Week 20			3.6	0.3	(3.0, 4.1)	<0.001
	Week 24			2.9	0.3	(2.3, 3.5)	<0.001

Note(s): Mean Corpuscular Volume (fL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—6 表 11.4.1－10 より引用

表 2.7.3.3－51　平均赤血球ヘモグロビン量のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	31.07 (1.89)	0.14	0.08	(-0.02, 0.30)	
	Week 4	149	31.05 (1.89)	0.34	0.08	(0.18, 0.51)	
	Week 6	148	31.05 (1.90)	0.49	0.08	(0.33, 0.66)	
	Week 8	145	31.03 (1.88)	0.52	0.08	(0.35, 0.68)	
	Week 10	145	31.02 (1.88)	0.63	0.08	(0.47, 0.80)	
	Week 12	145	31.03 (1.88)	0.64	0.08	(0.47, 0.80)	
	Week 16	143	31.02 (1.89)	0.67	0.08	(0.50, 0.83)	
	Week 20	139	31.08 (1.89)	0.72	0.08	(0.56, 0.89)	
	Week 24	132	31.08 (1.91)	0.76	0.09	(0.59, 0.93)	
darbepoetin	Week 2	153	31.10 (2.11)	0.06	0.08	(-0.10, 0.23)	
	Week 4	152	31.11 (2.11)	-0.10	0.08	(-0.27, 0.06)	
	Week 6	152	31.11 (2.11)	-0.15	0.08	(-0.31, 0.01)	
	Week 8	151	31.11 (2.12)	-0.26	0.08	(-0.43, -0.10)	
	Week 10	150	31.15 (2.10)	-0.43	0.08	(-0.59, -0.27)	
	Week 12	148	31.16 (2.11)	-0.55	0.08	(-0.71, -0.39)	
	Week 16	148	31.15 (2.10)	-0.65	0.08	(-0.81, -0.48)	
	Week 20	144	31.19 (2.07)	-0.67	0.08	(-0.83, -0.50)	
	Week 24	140	31.17 (2.04)	-0.40	0.08	(-0.57, -0.24)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			0.08	0.12	(-0.15, 0.31)	0.512
	Week 4			0.45	0.12	(0.22, 0.68)	<0.001
	Week 6			0.64	0.12	(0.41, 0.87)	<0.001
	Week 8			0.78	0.12	(0.55, 1.01)	<0.001
	Week 10			1.07	0.12	(0.83, 1.30)	<0.001
	Week 12			1.19	0.12	(0.96, 1.42)	<0.001
	Week 16			1.31	0.12	(1.08, 1.55)	<0.001
	Week 20			1.39	0.12	(1.16, 1.62)	<0.001
	Week 24			1.16	0.12	(0.93, 1.40)	<0.001

Note(s): Mean Corpuscular Hemoglobin (pg).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—6 表 11.4.1－11 より引用

MT-6548-J01 試験における，鉄剤の月あたりの平均投与量の記述統計量を表 2.7.3.3－52 に示した．

経口投与した鉄剤における，月あたりの平均投与量の 20 週～24 週後の投与前値（スクリーニング期間の鉄剤の平均投与量）からの変化量の平均値及びその 95%CI は，MT-6548 群で 781.47 mg/月及び 356.57～1206.37 mg/月，darbepoetin 群で 839.39 mg/月及び 457.33～1221.45 mg/月であった．経口投与した鉄剤における，月あたりの平均投与量の 20 週～24 週後の投与前値（スクリーニング期間の鉄剤の平均投与量）からの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-57.92 mg/月及び -624.51～508.66 mg/月であり，統計学的に有意な差は認められなかった（p = 0.840）．

表 2.7.3.3－52　鉄剤の月あたりの平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）

			Absolute						Change from Screening Period					
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean (mg)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
Oral	MT-6548	Screening period	72	1103.79	1344.44	91.31	(0.0, 6087.5)	(787.86, 1419.71)								
		Baseline <= to < Week 2	72	1001.90	1286.55	0.00	(0.0, 3195.9)	(699.58, 1304.22)	72	-101.89	1103.79 (1344.44)	755.22	0.00	(-3043.8, 3043.8)	(-279.35, 75.58)	0.256
		Week 2 <= to < Week 4	72	930.79	1217.01	0.00	(0.0, 3195.9)	(644.81, 1216.77)	72	-173.00	1103.79 (1344.44)	943.16	0.00	(-3043.8, 3043.8)	(-394.63, 48.63)	0.124
		Week 4 <= to < Week 6	72	1050.82	1217.42	163.06	(0.0, 3195.9)	(764.74, 1336.90)	72	-52.97	1103.79 (1344.44)	1040.46	0.00	(-3043.8, 3043.8)	(-297.46, 191.53)	0.667
		Week 6 <= to < Week 8	72	1373.54	1365.25	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1052.72, 1694.36)	72	269.75	1103.79 (1344.44)	1455.44	0.00	(-3043.8, 6087.5)	(-72.26, 611.76)	0.120
		Week 8 <= to < Week 10	71	1517.74	1323.74	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1204.42, 1831.06)	71	398.41	1103.79 (1344.44)	1466.85	0.00	(-3043.8, 3195.9)	(51.21, 745.61)	0.025
		Week 10 <= to < Week 12	71	1552.34	1297.03	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1245.34, 1859.34)	71	433.01	1103.79 (1344.44)	1425.36	0.00	(-3043.8, 3195.9)	(95.63, 770.39)	0.013
		Week 12 <= to < Week 16	71	1637.09	1241.55	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1343.22, 1930.96)	71	517.75	1103.79 (1344.44)	1450.44	0.00	(-3043.8, 3195.9)	(174.44, 861.07)	0.004
		Week 16 <= to < Week 20	69	1654.68	1289.40	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1344.94, 1964.43)	69	502.91	1103.79 (1344.44)	1505.50	0.00	(-3043.8, 3735.5)	(141.25, 864.57)	0.007
		Week 20 <= to < Week 24	67	1882.07	1465.44	1521.88	(0.0, 6146.0)	(1524.62, 2239.52)	67	781.47	1103.79 (1344.44)	1741.99	0.00	(-3043.8, 6146.0)	(356.57, 1206.37)	<0.001
		Baseline <= to < Week 24	72	1452.29	1060.67	1364.03	(0.0, 4312.0)	(1203.05, 1701.54)	72	348.51	1103.79 (1344.44)	1155.59	268.70	(-3043.8, 3043.8)	(76.96, 620.06)	0.013

表 2.7.3.3－52　鉄剤の月あたりの平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period					
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean (mg)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	darbepoetin	Screening period	71	959.11	1310.55	0.00	(0.0, 3195.9)	(648.91, 1269.31)								
		Baseline <= to < Week 2	71	965.79	1320.18	0.00	(0.0, 3195.9)	(653.31, 1278.28)	71	6.68	959.11 (1310.55)	508.20	0.00	(-2397.0, 2826.3)	(-113.60, 126.97)	0.912
		Week 2 <= to < Week 4	71	1091.34	1339.74	0.00	(0.0, 3195.9)	(774.23, 1408.45)	71	132.23	959.11 (1310.55)	698.63	0.00	(-2397.0, 3043.8)	(-33.13, 297.59)	0.115
		Week 4 <= to < Week 6	70	1368.45	1373.10	1521.88	(0.0, 3195.9)	(1041.04, 1695.85)	70	439.12	959.11 (1310.55)	1091.10	0.00	(-2397.0, 3195.9)	(178.95, 699.28)	0.001
		Week 6 <= to < Week 8	70	1412.24	1448.27	1521.88	(0.0, 5935.3)	(1066.91, 1757.57)	70	482.91	959.11 (1310.55)	1334.62	0.00	(-3195.9, 5935.3)	(164.68, 801.14)	0.003
		Week 8 <= to < Week 10	70	1548.04	1498.84	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1190.66, 1905.43)	70	618.71	959.11 (1310.55)	1360.39	0.00	(-3195.9, 6087.5)	(294.34, 943.09)	<0.001
		Week 10 <= to < Week 12	70	1770.03	1511.59	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1409.61, 2130.46)	70	840.71	959.11 (1310.55)	1541.03	0.00	(-3195.9, 6087.5)	(473.26, 1208.15)	<0.001
		Week 12 <= to < Week 16	69	1931.49	1475.25	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1577.09, 2285.88)	69	1032.81	959.11 (1310.55)	1615.34	380.47	(-3195.9, 6087.5)	(644.76, 1420.85)	<0.001
		Week 16 <= to < Week 20	67	2015.92	1446.17	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1663.17, 2368.66)	67	1090.41	959.11 (1310.55)	1634.30	760.94	(-3195.9, 6087.5)	(691.77, 1489.04)	<0.001
		Week 20 <= to < Week 24	66	1778.93	1427.59	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1427.98, 2129.87)	66	839.39	959.11 (1310.55)	1554.16	26.24	(-3195.9, 6087.5)	(457.33, 1221.45)	<0.001
		Baseline <= to < Week 24	71	1641.55	1140.90	1521.88	(0.0, 5072.9)	(1371.51, 1911.60)	71	682.45	959.11 (1310.55)	1071.16	557.11	(-2397.0, 4547.5)	(428.91, 935.98)	<0.001

表 2.7.3.3－52　鉄剤の月あたりの平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

			Absolute					Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean (mg)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
Intravenous	MT-6548	Screening period	5	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)								
		Baseline <= to < Week 2	5	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	5	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	-
		Week 2 <= to < Week 4	5	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	5	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	-
		Week 4 <= to < Week 6	5	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	5	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	-
		Week 6 <= to < Week 8	5	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	5	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	-
		Week 8 <= to < Week 10	5	17.39	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-30.90, 65.68)	5	17.39	0.00 (0.00)	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-30.90, 65.68)	0.374
		Week 10 <= to < Week 12	5	34.79	47.63	0.00	(0.0, 87.0)	(-24.36, 93.93)	5	34.79	0.00 (0.00)	47.63	0.00	(0.0, 87.0)	(-24.36, 93.93)	0.178
		Week 12 <= to < Week 16	5	26.09	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-22.20, 74.38)	5	26.09	0.00 (0.00)	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-22.20, 74.38)	0.208
		Week 16 <= to < Week 20	5	26.09	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-22.20, 74.38)	5	26.09	0.00 (0.00)	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-22.20, 74.38)	0.208
		Week 20 <= to < Week 24	5	41.31	40.96	43.48	(0.0, 87.0)	(-9.55, 92.17)	5	41.31	0.00 (0.00)	40.96	43.48	(0.0, 87.0)	(-9.55, 92.17)	0.087
		Baseline <= to < Week 24	5	20.16	12.85	28.31	(0.0, 29.0)	(4.20, 36.12)	5	20.16	0.00 (0.00)	12.85	28.31	(0.0, 29.0)	(4.20, 36.12)	0.025

表 2.7.3.3－52　鉄剤の月あたりの平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period					
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean (mg)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	darbepoetin	Screening period	12	20.71	57.87	0.00	(0.0, 198.8)	(-16.06, 57.47)								
		Baseline <= to < Week 2	12	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	12	-20.71	20.71 (57.87)	57.87	0.00	(-198.8, 0.0)	(-57.47, 16.06)	0.241
		Week 2 <= to < Week 4	12	14.49	50.21	0.00	(0.0, 173.9)	(-17.41, 46.40)	12	-6.21	20.71 (57.87)	80.77	0.00	(-198.8, 173.9)	(-57.53, 45.11)	0.795
		Week 4 <= to < Week 6	12	65.22	98.98	0.00	(0.0, 260.9)	(2.33, 128.11)	12	44.52	20.71 (57.87)	126.86	0.00	(-198.8, 260.9)	(-36.08, 125.12)	0.250
		Week 6 <= to < Week 8	12	21.74	75.31	0.00	(0.0, 260.9)	(-26.11, 69.59)	12	1.04	20.71 (57.87)	100.02	0.00	(-198.8, 260.9)	(-62.51, 64.58)	0.972
		Week 8 <= to < Week 10	12	94.21	101.27	86.96	(0.0, 260.9)	(29.87, 158.56)	12	73.51	20.71 (57.87)	133.64	86.96	(-198.8, 260.9)	(-11.41, 158.42)	0.083
		Week 10 <= to < Week 12	12	21.74	75.31	0.00	(0.0, 260.9)	(-26.11, 69.59)	12	1.04	20.71 (57.87)	100.02	0.00	(-198.8, 260.9)	(-62.51, 64.58)	0.972
		Week 12 <= to < Week 16	12	65.22	50.78	86.96	(0.0, 130.4)	(32.96, 97.48)	12	44.52	20.71 (57.87)	94.20	86.96	(-198.8, 130.4)	(-15.33, 104.37)	0.130
		Week 16 <= to < Week 20	12	45.15	83.75	0.00	(0.0, 281.0)	(-8.06, 98.37)	12	24.45	20.71 (57.87)	111.37	0.00	(-198.8, 281.0)	(-46.31, 95.21)	0.463
		Week 20 <= to < Week 24	11	11.86	39.33	0.00	(0.0, 130.4)	(-14.56, 38.28)	11	-10.73	20.71 (57.87)	75.98	0.00	(-198.8, 130.4)	(-61.77, 40.32)	0.650
		Baseline <= to < Week 24	12	40.13	46.68	36.24	(0.0, 175.3)	(10.47, 69.79)	12	19.43	20.71 (57.87)	85.68	36.24	(-198.8, 175.3)	(-35.01, 73.87)	0.449

Note(s): Iron: average monthly dose (mg).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from screening period.
Note(s): Subjects who changed iron route in treatment period 1 or subjects who never take Iron in treatment period 1 is excluded from the analysis. Dose of iron counts as 0 mg during the period in which subjects did not take Iron.
Note(s): Doses are expressed as elemental iron.

5.3.5.1—6 表 11.4..1－8 より引用（一部改変）

2.7.3.3.2.2.1.2　鉄関連評価（PD-CKD）

MT-6548-J02 試験における，MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－33 に示した．MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－53 に示した．MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－34 に示した．MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－54 に示した．MMRM を用いた TSAT のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－35 に示した．MMRM を用いた TSAT のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－55 に示した．MMRM を用いた血清フェリチン値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－36 に示した．MMRM を用いた血清フェリチン値のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－56 に示した．MMRM を用いたヘプシジンのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－37 に示した．MMRM を用いたヘプシジンのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－57 に示した．

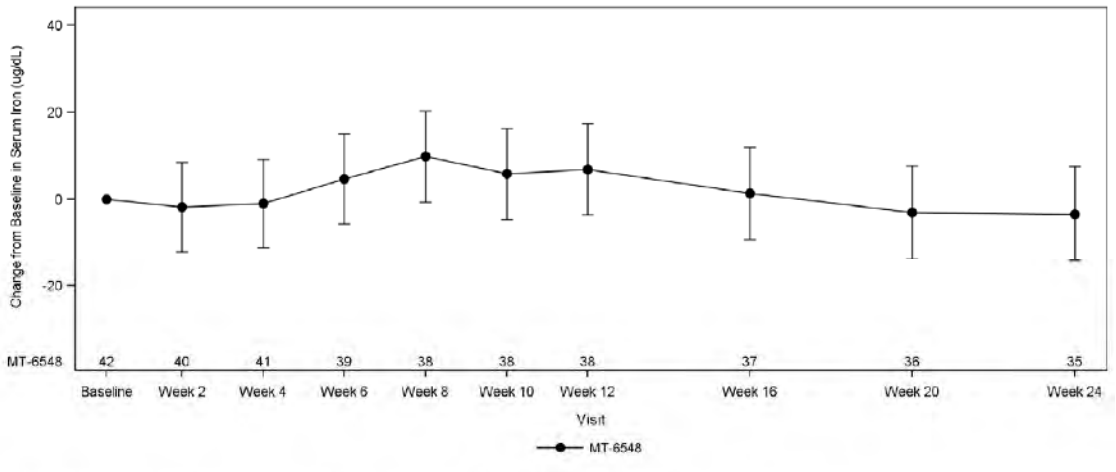
MMRM を用いた血清鉄の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，-3.3 μg/dL 及び -14.2～7.5 μg/dL であった．

MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，42.8 μg/dL 及び 28.3～57.4 μg/dL であった．

MMRM を用いた TSAT の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，-5.5%及び -8.9%～ -2.1%であった．

MMRM を用いた血清フェリチン値の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，-41.64 ng/mL 及び -63.34～ -19.93 ng/mL であった．

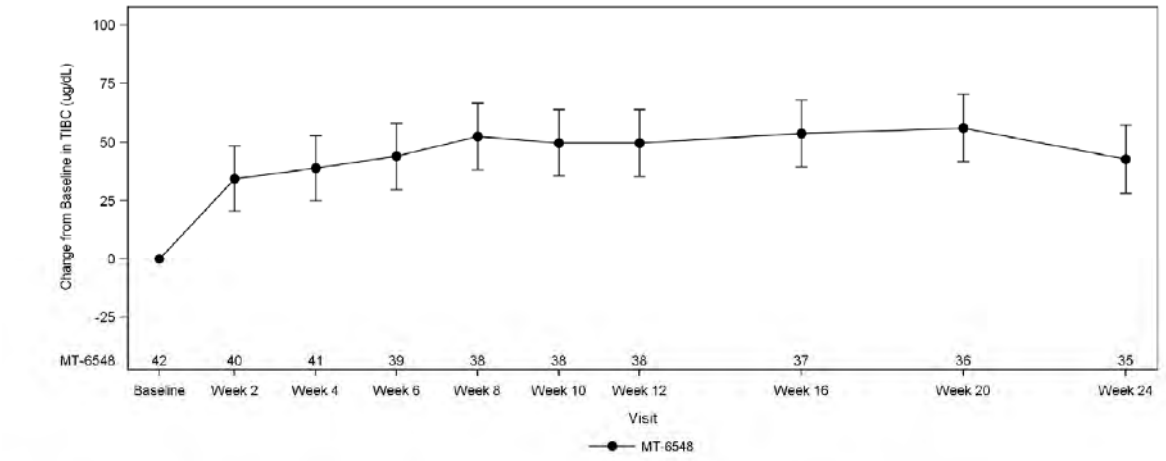
MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，-59.154 ng/mL 及び -74.445～ -43.863 ng/mL であった．



Note(s): Change from baseline in serum iron (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－33　血清鉄のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

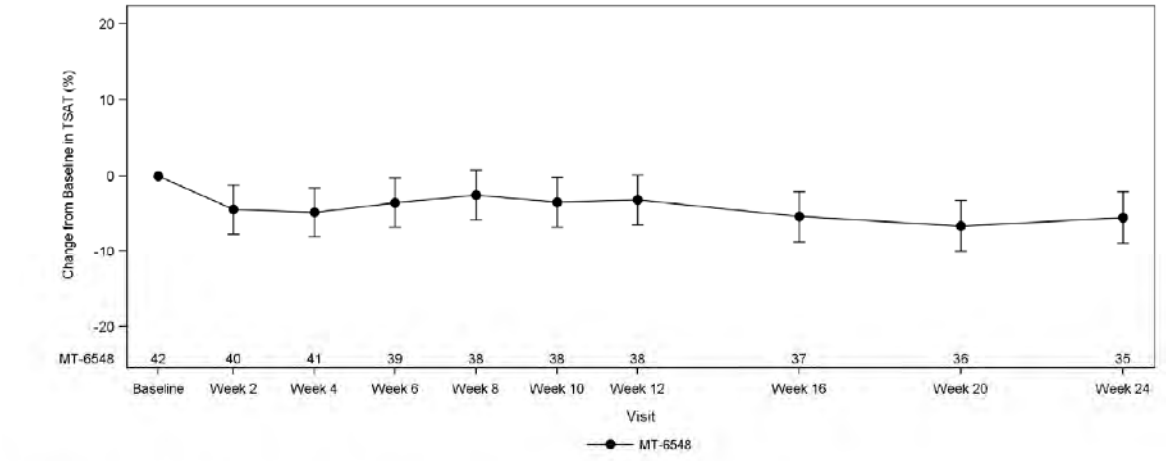
5.3.5.2—1 図 11.4.1－8 より引用



Note(s): Change from baseline in TIBC (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－34　TIBC のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

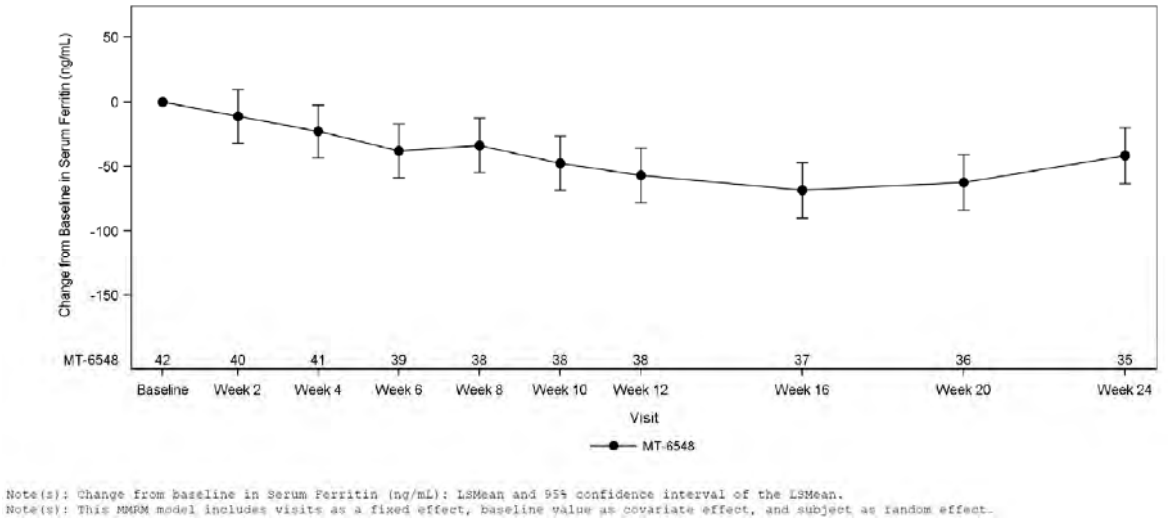
5.3.5.2—1 図 11.4.1－9 より引用



Note(s): Change from baseline in TSAT (%): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－35　TSAT のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

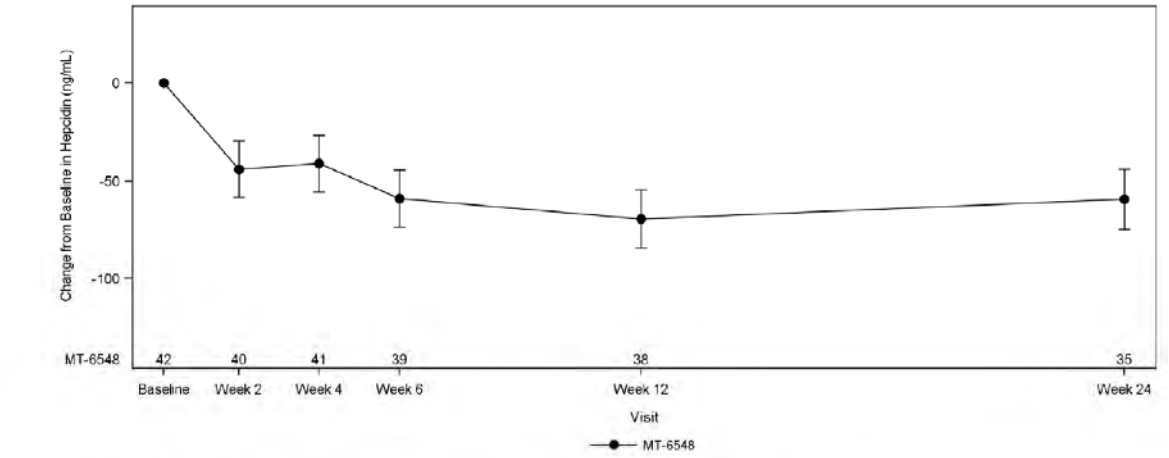
5.3.5.2—1 図 11.4.1－10 より引用



Note(s): Change from baseline in Serum Ferritin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－36　血清フェリチン値のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

5.3.5.2—1 図 11.4.1－11 より引用



Note(s): Change from baseline in Hepcidin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－37　ヘプシジンのベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

5.3.5.2—1 図 11.4.1－12 より引用

表 2.7.3.3－53　血清鉄のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

			Change from Baseline				Percent Change from Baseline		
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	89.5 (26.8)	-1.8	5.2	(-12.0, 8.5)	40	3.4	8.0	(-12.4, 19.1)
	Week 4	41	88.8 (26.8)	-1.0	5.1	(-11.1, 9.1)	41	8.7	7.9	(-6.9, 24.4)
	Week 6	39	89.7 (26.9)	4.7	5.3	(-5.6, 15.1)	39	12.3	8.1	(-3.6, 28.3)
	Week 8	38	89.8 (27.3)	9.9	5.3	(-0.6, 20.3)	38	23.4	8.2	(7.2, 39.5)
	Week 10	38	89.8 (27.3)	5.9	5.3	(-4.6, 16.4)	38	12.8	8.2	(-3.3, 29.0)
	Week 12	38	89.8 (27.3)	6.9	5.3	(-3.6, 17.4)	38	15.8	8.2	(-0.3, 32.0)
	Week 16	37	87.8 (24.7)	1.3	5.4	(-9.2, 11.9)	37	9.8	8.3	(-6.6, 26.1)
	Week 20	36	88.1 (25.0)	-3.0	5.4	(-13.7, 7.7)	36	1.2	8.4	(-15.4, 17.7)
	Week 24	35	89.3 (24.3)	-3.3	5.5	(-14.2, 7.5)	35	2.3	8.5	(-14.4, 19.0)

Note(s): Serum Iron (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

5.3.5.2—1 表 14.2.3.9.2.1 より引用

表 2.7.3.3－54　TIBC のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

			Change from Baseline				Percent Change from Baseline		
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	272.5 (41.7)	34.5	7.0	(20.6, 48.4)	40	13.5	2.6	(8.3, 18.7)
	Week 4	41	271.2 (42.0)	38.9	7.0	(25.1, 52.6)	41	15.3	2.6	(10.2, 20.4)
	Week 6	39	271.3 (43.1)	43.9	7.1	(29.9, 58.0)	39	17.0	2.6	(11.8, 22.3)
	Week 8	38	270.6 (43.5)	52.4	7.2	(38.3, 66.6)	38	20.2	2.7	(14.9, 25.5)
	Week 10	38	270.6 (43.5)	49.8	7.2	(35.6, 63.9)	38	19.1	2.7	(13.8, 24.4)
	Week 12	38	270.6 (43.5)	49.7	7.2	(35.5, 63.8)	38	19.2	2.7	(13.9, 24.5)
	Week 16	37	269.8 (43.8)	53.7	7.2	(39.5, 68.0)	37	20.6	2.7	(15.3, 25.9)
	Week 20	36	268.3 (43.4)	56.1	7.3	(41.7, 70.5)	36	21.7	2.7	(16.3, 27.1)
	Week 24	35	269.9 (42.8)	42.8	7.4	(28.3, 57.4)	35	16.7	2.7	(11.3, 22.1)

Note(s): TIBC (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

5.3.5.2—1 表 14.2.3.9.2.5 より引用

表 2.7.3.3－55　TSAT のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

			Change from Baseline				Percent Change from Baseline		
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	33.5 (10.8)	-4.4	1.6	(-7.7, -1.2)	40	-7.2	6.5	(-20.1, 5.7)
	Week 4	41	33.3 (10.7)	-4.8	1.6	(-8.0, -1.6)	41	-6.4	6.5	(-19.1, 6.4)
	Week 6	39	33.7 (10.7)	-3.5	1.7	(-6.8, -0.3)	39	-2.3	6.6	(-15.3, 10.8)
	Week 8	38	33.8 (10.8)	-2.5	1.7	(-5.8, 0.8)	38	3.1	6.7	(-10.1, 16.3)
	Week 10	38	33.8 (10.8)	-3.5	1.7	(-6.8, -0.2)	38	-3.7	6.7	(-16.9, 9.5)
	Week 12	38	33.8 (10.8)	-3.2	1.7	(-6.5, 0.1)	38	-1.3	6.7	(-14.6, 11.9)
	Week 16	37	33.3 (10.5)	-5.4	1.7	(-8.7, -2.0)	37	-7.4	6.8	(-20.7, 6.0)
	Week 20	36	33.6 (10.5)	-6.6	1.7	(-10.0, -3.2)	36	-15.2	6.9	(-28.7, -1.7)
	Week 24	35	33.9 (10.4)	-5.5	1.7	(-8.9, -2.1)	35	-10.2	6.9	(-23.9, 3.4)

Note(s): TSAT (%).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

5.3.5.2—1 表 14.2.3.9.2.9 より引用

表 2.7.3.3－56　血清フェリチン値のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

			Change from Baseline				Percent Change from Baseline		
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	171.59 (112.05)	-11.09	10.46	(-31.76, 9.58)	40	-8.45	8.54	(-25.34, 8.44)
	Week 4	41	171.35 (110.65)	-22.93	10.37	(-43.43, -2.43)	41	-8.01	8.47	(-24.76, 8.75)
	Week 6	39	174.30 (112.49)	-37.91	10.58	(-58.81, -17.01)	39	-13.88	8.64	(-30.96, 3.19)
	Week 8	38	177.09 (112.62)	-33.56	10.68	(-54.66, -12.46)	38	-4.15	8.72	(-21.39, 13.09)
	Week 10	38	177.09 (112.62)	-47.37	10.68	(-68.47, -26.27)	38	-13.86	8.72	(-31.10, 3.38)
	Week 12	38	177.09 (112.62)	-56.77	10.68	(-77.87, -35.67)	38	-18.93	8.72	(-36.16, -1.69)
	Week 16	37	170.50 (106.48)	-68.39	10.79	(-89.69, -47.10)	37	-21.50	8.80	(-38.89, -4.10)
	Week 20	36	173.38 (106.52)	-62.35	10.89	(-83.84, -40.85)	36	-19.00	8.89	(-36.55, -1.44)
	Week 24	35	168.62 (104.11)	-41.64	11.00	(-63.34, -19.93)	35	-0.96	8.97	(-18.69, 16.76)

Note(s): Serum Ferritin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

5.3.5.2—1 表 14.2.3.9.2.13 より引用

表 2.7.3.3－57　ヘプシジンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

			Change from Baseline				Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	118.509 (82.432)	-43.885	7.321	(-58.373, -29.397)	40	-20.057	21.202	(-62.089, 21.975)
	Week 4	41	116.974 (81.987)	-41.069	7.251	(-55.421, -26.717)	41	10.975	21.031	(-30.728, 52.679)
	Week 6	39	117.439 (83.060)	-58.876	7.406	(-73.529, -44.223)	39	-23.300	21.417	(-65.749, 19.149)
	Week 12	38	116.992 (84.127)	-69.102	7.484	(-83.908, -54.296)	38	-37.934	21.610	(-80.755, 4.887)
	Week 24	35	115.093 (84.566)	-59.154	7.734	(-74.445, -43.863)	35	-28.678	22.218	(-72.674, 15.319)

Note(s): Hepcidin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

5.3.5.2—1 表 14.2.3.9.2.17 より引用

MT-6548-J02 試験における, MMRM を用いた MCV のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－58 に示した．MMRM を用いた MCH のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－59 に示した．

MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，3.8 fL 及び 2.9～4.7 fL であった．

MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，1.30 pg 及び 0.93～1.68 pg であった．

表 2.7.3.3－58　平均赤血球容積のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	40	92.2 (5.8)	0.2	0.5	(-0.7, 1.1)
	Week 4	41	92.2 (5.7)	0.6	0.5	(-0.3, 1.5)
	Week 6	39	92.3 (5.5)	1.3	0.5	(0.4, 2.2)
	Week 8	38	92.3 (5.6)	2.1	0.5	(1.2, 3.0)
	Week 10	38	92.3 (5.6)	2.8	0.5	(1.9, 3.8)
	Week 12	38	92.3 (5.6)	3.5	0.5	(2.6, 4.4)
	Week 16	37	92.2 (5.6)	4.3	0.5	(3.3, 5.2)
	Week 20	36	92.5 (5.3)	4.1	0.5	(3.2, 5.1)
	Week 24	35	92.6 (5.4)	3.8	0.5	(2.9, 4.7)

Note(s): Mean Corpuscular Volume (fL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

5.3.5.2—1 表 11.4.1－6 より引用

表 2.7.3.3－59　平均赤血球ヘモグロビン量のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	40	30.70 (2.19)	0.16	0.18	(-0.20, 0.51)
	Week 4	41	30.66 (2.17)	0.21	0.18	(-0.15, 0.57)
	Week 6	39	30.69 (2.10)	0.48	0.18	(0.12, 0.84)
	Week 8	38	30.72 (2.13)	0.78	0.18	(0.42, 1.15)
	Week 10	38	30.72 (2.13)	1.06	0.18	(0.70, 1.42)
	Week 12	38	30.72 (2.13)	1.30	0.18	(0.94, 1.67)
	Week 16	37	30.65 (2.10)	1.52	0.18	(1.15, 1.88)
	Week 20	36	30.76 (2.02)	1.50	0.19	(1.13, 1.87)
	Week 24	35	30.78 (2.04)	1.30	0.19	(0.93, 1.68)

Note(s): Mean Corpuscular Hemoglobin (pg).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

5.3.5.2—1 表 11.4.1－7 より引用

MT-6548-J02 試験における，経口鉄剤の月あたりの平均投与量の記述統計量を表 2.7.3.3－60 に示した．

経口投与した鉄剤における，月あたりの平均投与量の 20 週～24 週後の投与前値（スクリーニング期間の鉄剤の平均投与量）からの変化量の平均値及びその 95%CI は，837.03 mg/月及び -320.29～1994.35 mg/月であった．また，鉄剤の静脈投与を受けた被験者はいなかった．

表 2.7.3.3－60　経口鉄剤の月あたりの平均投与量（FAS）（MT-6548-J02 試験）

			Absolute						Change from Screening Period					
Treatment Group	Iron Route	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Oral	Screening period	12	1235.62	1279.08	1141.41	(0.0, 3195.9)	(422.93, 2048.30)								
		Baseline <= to < Week 2	12	1208.44	1275.90	978.35	(0.0, 3195.9)	(397.77, 2019.11)	12	-27.18	1235.62 (1279.08)	94.14	0.00	(-326.1, 0.0)	(-86.99, 32.64)	0.339
		Week 2 <= to < Week 4	12	1108.79	1322.82	489.17	(0.0, 3195.9)	(268.32, 1949.27)	12	-126.82	1235.62 (1279.08)	439.33	0.00	(-1521.9, 0.0)	(-405.96, 152.31)	0.339
		Week 4 <= to < Week 6	12	1335.81	1345.45	1141.41	(0.0, 3043.8)	(480.95, 2190.66)	12	100.19	1235.62 (1279.08)	1025.24	0.00	(-1521.9, 3043.8)	(-551.21, 751.59)	0.741
		Week 6 <= to < Week 8	11	1195.76	1316.19	760.94	(0.0, 3043.8)	(311.53, 2079.99)	11	138.35	1235.62 (1279.08)	1066.30	0.00	(-1521.9, 3043.8)	(-578.00, 854.70)	0.676
		Week 8 <= to < Week 10	10	1010.96	1227.78	489.17	(0.0, 3043.8)	(132.66, 1889.26)	10	152.19	1235.62 (1279.08)	1122.94	0.00	(-1521.9, 3043.8)	(-651.11, 955.49)	0.678
		Week 10 <= to < Week 12	10	1163.15	1182.01	1141.41	(0.0, 3043.8)	(317.59, 2008.71)	10	304.38	1235.62 (1279.08)	1200.47	0.00	(-1521.9, 3043.8)	(-554.39, 1163.14)	0.443
		Week 12 <= to < Week 16	10	1482.74	1261.93	1521.88	(0.0, 3195.9)	(580.01, 2385.47)	10	623.97	1235.62 (1279.08)	1498.79	0.00	(-1521.9, 3195.9)	(-448.20, 1696.14)	0.221
		Week 16 <= to < Week 20	10	1726.24	1176.04	1521.88	(0.0, 3195.9)	(884.95, 2567.53)	10	867.47	1235.62 (1279.08)	1706.87	0.00	(-1521.9, 3195.9)	(-353.55, 2088.49)	0.142
		Week 20 <= to < Week 24	9	1453.03	1058.33	1521.88	(0.0, 3043.8)	(639.52, 2266.53)	9	837.03	1235.62 (1279.08)	1505.62	380.47	(-1521.9, 3043.8)	(-320.29, 1994.35)	0.134
		Baseline <= to < Week 24	12	1591.95	1079.85	1386.23	(99.6, 3111.8)	(905.85, 2278.05)	12	356.34	1235.62 (1279.08)	981.88	0.00	(-1422.2, 2556.8)	(-267.52, 980.19)	0.235

Note(s): Iron: average monthly dose (mg).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from screening period.
Note(s): Subjects who changed iron route in treatment period or subjects who never take Iron in treatment period is excluded from the analysis. Dose of iron counts as 0 mg during the period in which subjects did not take Iron.
Note(s): Doses are expressed as elemental iron.

5.3.5.2—1 表 11.4.1－4 より引用（一部改変）

2.7.3.3.2.2.1.3　鉄関連評価（HD-CKD）

MT-6548-J03 試験における，MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－38 に示した．MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－61 に示した．MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－39 に示した．MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－62 に示した．MMRM を用いた TSAT のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－40 に示した．MMRM を用いた TSAT のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－63 に示した．MMRM を用いた血清フェリチン値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－41 に示した．MMRM を用いた血清フェリチン値のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－64 に示した．MMRM を用いたヘプシジンのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3－42 に示した．MMRM を用いたヘプシジンのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－65 に示した．

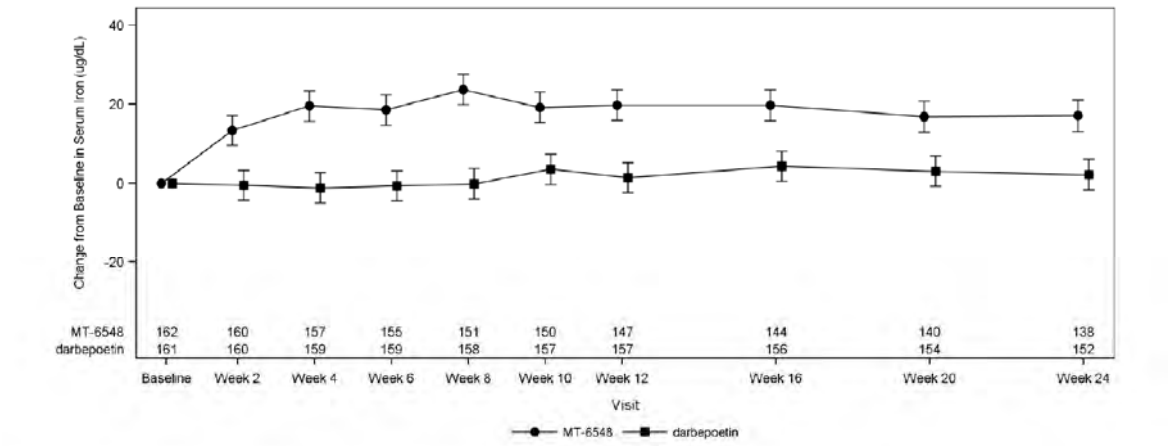
MMRM を用いた血清鉄の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 17.1 μg/dL 及び 13.1～21.1 μg/dL，darbepoetin 群で 2.2 μg/dL 及び -1.6～6.1 μg/dL であった．MMRM を用いた血清鉄の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は 14.9 μg/dL 及び 9.3～20.4 μg/dL であり，統計学的に有意な差を認めた（p<0.001）．

MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 52.4 μg/dL 及び 47.6～57.1 μg/dL，darbepoetin 群で 2.7 μg/dL 及び -1.9～7.3 μg/dL であった．MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は 49.6 μg/dL 及び 43.0～56.3 μg/dL であり，統計学的に有意な差を認めた（p<0.001）．

MMRM を用いた TSAT の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 1.6%及び 0.0%～3.2%，darbepoetin 群で 0.8%及び -0.8%～2.3%であった．MMRM を用いた TSAT の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は 0.8%及び -1.4%～3.1%であり，統計学的に有意な差を認めなかった（p=0.476）．

MMRM を用いた血清フェリチン値の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 3.96 ng/mL 及び -9.74～17.67 ng/mL，darbepoetin 群で 19.36 ng/mL 及び 5.99～32.73 ng/mL であった．MMRM を用いた血清フェリチン値の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は -15.40 ng/mL 及び -34.54～3.75 ng/mL であり，統計学的に有意な差を認めなかった（p=0.115）．

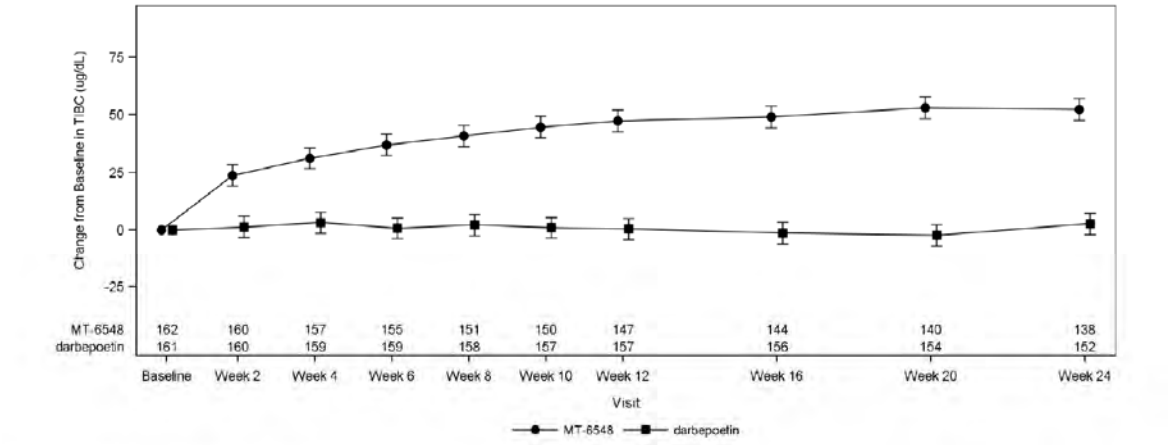
MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で-12.729 ng/mL 及び -19.291～ -6.166 ng/mL，darbepoetin 群で 3.536 ng/mL 及び -2.828～9.899 ng/mL であった．MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は -16.264 ng/mL 及び -25.415～ -7.114 ng/mL であり，統計学的に有意な差を認めた（p<0.001）．



Note(s): Change from baseline in serum iron (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－38　血清鉄のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

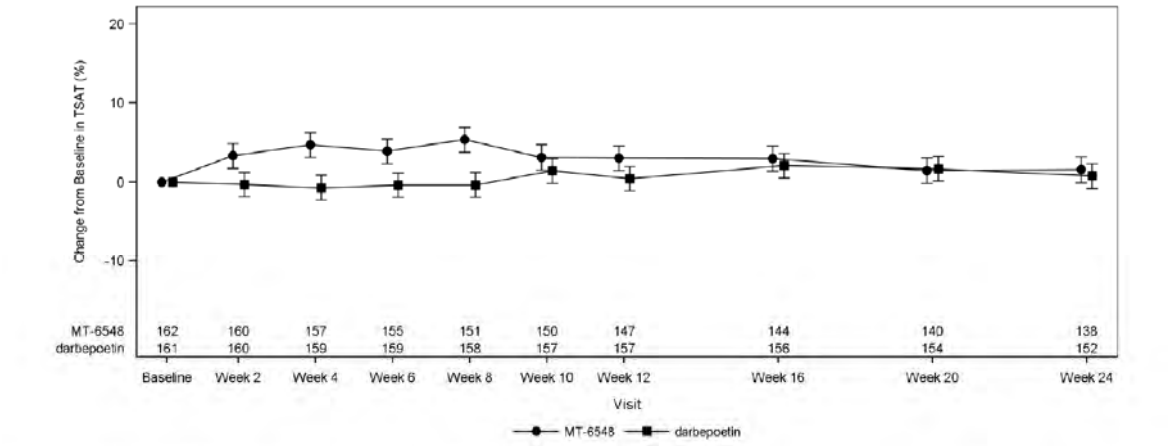
5.3.5.1―7 図 11.4.1－6 より引用



Note(s): Change from baseline in TIBC (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－39　TIBC のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

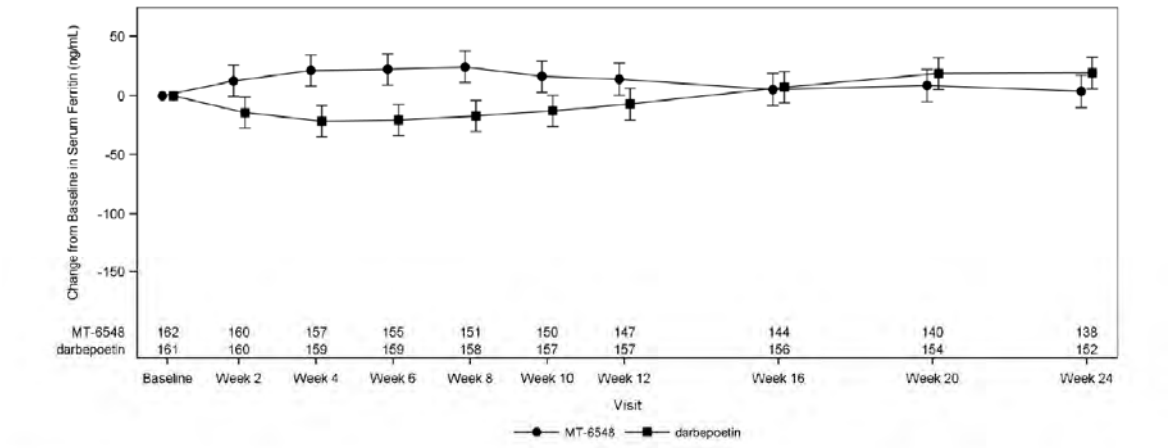
5.3.5.1―7 図 11.4.1－7 より引用



Note(s): Change from baseline in TSAT (%): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－40　TSAT のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

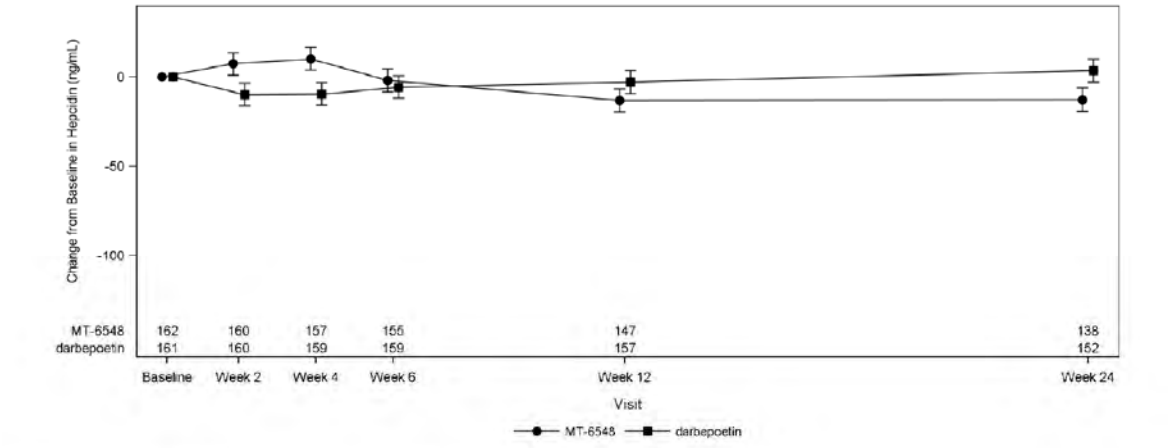
5.3.5.1―7 図 11.4.1－8 より引用



Note(s): Change from baseline in Serum Ferritin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－41　血清フェリチン値のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

5.3.5.1―7 図 11.4.1－9 より引用



Note(s): Change from baseline in Hepcidin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

図 2.7.3.3－42　ヘプシジンのベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

5.3.5.1―7 図 11.4.1－10 より引用

表 2.7.3.3－61　血清鉄のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	160	68.4 (29.0)	13.4	1.9	(9.7, 17.2)		160	30.1	3.5	(23.3, 36.9)	
	Week 4	157	68.4 (28.5)	19.6	1.9	(15.8, 23.4)		157	40.8	3.5	(33.9, 47.6)	
	Week 6	155	68.7 (28.5)	18.6	2.0	(14.7, 22.4)		155	38.1	3.5	(31.2, 45.0)	
	Week 8	151	68.1 (28.2)	23.8	2.0	(19.9, 27.6)		151	48.1	3.5	(41.1, 55.0)	
	Week 10	150	68.2 (28.2)	19.2	2.0	(15.4, 23.1)		150	40.4	3.5	(33.4, 47.4)	
	Week 12	147	68.4 (28.4)	19.8	2.0	(15.9, 23.8)		147	41.3	3.6	(34.3, 48.3)	
	Week 16	144	68.3 (28.1)	19.8	2.0	(15.9, 23.8)		144	41.1	3.6	(34.0, 48.1)	
	Week 20	140	68.2 (28.4)	16.9	2.0	(12.9, 20.8)		140	37.1	3.6	(30.0, 44.2)	
	Week 24	138	68.3 (28.6)	17.1	2.0	(13.1, 21.1)		138	38.2	3.6	(31.0, 45.4)	
darbepoetin												
	Week 2	160	64.6 (22.2)	-0.5	1.9	(-4.2, 3.3)		160	4.9	3.5	(-1.9, 11.7)	
	Week 4	159	64.6 (22.3)	-1.1	1.9	(-4.9, 2.7)		159	4.1	3.5	(-2.7, 10.9)	
	Week 6	159	64.6 (22.3)	-0.6	1.9	(-4.4, 3.2)		159	5.7	3.5	(-1.2, 12.5)	
	Week 8	158	64.6 (22.4)	-0.1	1.9	(-3.9, 3.7)		158	7.4	3.5	(0.5, 14.2)	
	Week 10	157	64.5 (22.4)	3.6	1.9	(-0.2, 7.4)		157	13.1	3.5	(6.3, 19.9)	
	Week 12	157	64.5 (22.4)	1.4	1.9	(-2.4, 5.2)		157	11.3	3.5	(4.5, 18.1)	
	Week 16	156	64.6 (22.5)	4.3	1.9	(0.5, 8.2)		156	15.4	3.5	(8.6, 22.3)	
	Week 20	154	64.9 (22.4)	3.1	2.0	(-0.7, 6.9)		154	12.6	3.5	(5.7, 19.5)	
	Week 24	152	65.0 (22.5)	2.2	2.0	(-1.6, 6.1)		152	11.3	3.5	(4.4, 18.2)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			13.9	2.7	(8.6, 19.2)	<0.001		25.2	4.9	(15.6, 34.8)	<0.001
	Week 4			20.7	2.7	(15.3, 26.1)	<0.001		36.7	4.9	(27.0, 46.3)	<0.001
	Week 6			19.2	2.7	(13.8, 24.5)	<0.001		32.5	4.9	(22.8, 42.2)	<0.001
	Week 8			23.8	2.8	(18.4, 29.3)	<0.001		40.7	5.0	(31.0, 50.5)	<0.001
	Week 10			15.6	2.8	(10.2, 21.1)	<0.001		27.3	5.0	(17.5, 37.1)	<0.001
	Week 12			18.4	2.8	(13.0, 23.9)	<0.001		30.0	5.0	(20.2, 39.8)	<0.001
	Week 16			15.5	2.8	(10.0, 21.0)	<0.001		25.6	5.0	(15.8, 35.5)	<0.001
	Week 20			13.8	2.8	(8.2, 19.3)	<0.001		24.6	5.1	(14.6, 34.5)	<0.001
	Week 24			14.9	2.8	(9.3, 20.4)	<0.001		26.9	5.1	(16.9, 36.8)	<0.001

Note(s): Serum Iron (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—7 表 14.2.3.8.2.1 より引用

表 2.7.3.3－62　TIBC のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	160	239.4 (36.3)	23.8	2.3	(19.2, 28.3)		160	10.1	0.9	(8.2, 11.9)	
	Week 4	157	239.7 (36.4)	31.2	2.3	(26.6, 35.8)		157	13.2	0.9	(11.3, 15.0)	
	Week 6	155	240.0 (36.6)	37.0	2.3	(32.4, 41.6)		155	15.8	0.9	(14.0, 17.7)	
	Week 8	151	240.2 (36.6)	40.8	2.4	(36.1, 45.4)		151	17.4	1.0	(15.5, 19.3)	
	Week 10	150	240.3 (36.7)	44.7	2.4	(40.1, 49.3)		150	19.1	1.0	(17.2, 21.0)	
	Week 12	147	240.9 (36.8)	47.3	2.4	(42.6, 52.0)		147	20.1	1.0	(18.2, 22.0)	
	Week 16	144	241.7 (36.7)	49.1	2.4	(44.4, 53.8)		144	20.6	1.0	(18.7, 22.5)	
	Week 20	140	241.9 (37.1)	53.0	2.4	(48.3, 57.7)		140	22.4	1.0	(20.4, 24.3)	
	Week 24	138	242.2 (37.2)	52.4	2.4	(47.6, 57.1)		138	22.1	1.0	(20.2, 24.0)	
darbepoetin												
	Week 2	160	242.4 (35.6)	1.4	2.3	(-3.2, 5.9)		160	0.9	0.9	(-1.0, 2.7)	
	Week 4	159	242.3 (35.7)	3.1	2.3	(-1.4, 7.7)		159	1.6	0.9	(-0.2, 3.5)	
	Week 6	159	242.3 (35.7)	0.7	2.3	(-3.8, 5.3)		159	0.6	0.9	(-1.2, 2.5)	
	Week 8	158	242.2 (35.8)	2.2	2.3	(-2.4, 6.7)		158	1.3	0.9	(-0.6, 3.1)	
	Week 10	157	242.2 (35.9)	1.0	2.3	(-3.6, 5.6)		157	0.7	0.9	(-1.2, 2.5)	
	Week 12	157	242.2 (35.9)	0.4	2.3	(-4.2, 5.0)		157	0.6	0.9	(-1.2, 2.5)	
	Week 16	156	242.4 (35.9)	-1.3	2.3	(-5.9, 3.3)		156	0.1	0.9	(-1.8, 1.9)	
	Week 20	154	242.8 (35.7)	-2.3	2.3	(-6.9, 2.3)		154	-0.4	0.9	(-2.3, 1.4)	
	Week 24	152	242.8 (35.9)	2.7	2.4	(-1.9, 7.3)		152	1.5	1.0	(-0.3, 3.4)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			22.4	3.3	(16.0, 28.9)	<0.001		9.2	1.3	(6.6, 11.8)	<0.001
	Week 4			28.0	3.3	(21.6, 34.5)	<0.001		11.6	1.3	(9.0, 14.2)	<0.001
	Week 6			36.2	3.3	(29.7, 42.7)	<0.001		15.2	1.3	(12.6, 17.8)	<0.001
	Week 8			38.6	3.3	(32.1, 45.1)	<0.001		16.1	1.3	(13.5, 18.8)	<0.001
	Week 10			43.7	3.3	(37.2, 50.2)	<0.001		18.4	1.3	(15.8, 21.1)	<0.001
	Week 12			46.9	3.3	(40.4, 53.5)	<0.001		19.5	1.3	(16.9, 22.2)	<0.001
	Week 16			50.4	3.3	(43.8, 57.0)	<0.001		20.5	1.4	(17.9, 23.2)	<0.001
	Week 20			55.3	3.4	(48.8, 61.9)	<0.001		22.8	1.4	(20.1, 25.5)	<0.001
	Week 24			49.6	3.4	(43.0, 56.3)	<0.001		20.6	1.4	(17.9, 23.3)	<0.001

Note(s): TIBC (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—7 表 14.2.3.8.2.2 より引用

表 2.7.3.3－63　TSAT のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	160	28.6 (10.6)	3.3	0.8	(1.8, 4.9)		160	18.6	3.3	(12.1, 25.1)	
	Week 4	157	28.6 (10.5)	4.7	0.8	(3.2, 6.3)		157	25.6	3.3	(19.1, 32.2)	
	Week 6	155	28.7 (10.5)	3.9	0.8	(2.4, 5.5)		155	20.8	3.3	(14.3, 27.4)	
	Week 8	151	28.5 (10.4)	5.3	0.8	(3.8, 6.9)		151	27.3	3.4	(20.7, 34.0)	
	Week 10	150	28.5 (10.4)	3.1	0.8	(1.6, 4.7)		150	19.0	3.4	(12.4, 25.7)	
	Week 12	147	28.5 (10.5)	3.0	0.8	(1.4, 4.6)		147	19.5	3.4	(12.8, 26.2)	
	Week 16	144	28.3 (10.0)	3.0	0.8	(1.4, 4.6)		144	18.1	3.4	(11.4, 24.9)	
	Week 20	140	28.3 (10.1)	1.5	0.8	(-0.2, 3.1)		140	13.6	3.5	(6.8, 20.4)	
	Week 24	138	28.3 (10.2)	1.6	0.8	(0.0, 3.2)		138	14.8	3.5	(8.0, 21.7)	
darbepoetin												
	Week 2	160	26.9 (9.3)	-0.3	0.8	(-1.8, 1.3)		160	3.9	3.3	(-2.6, 10.4)	
	Week 4	159	26.9 (9.4)	-0.7	0.8	(-2.2, 0.9)		159	3.0	3.3	(-3.5, 9.5)	
	Week 6	159	26.9 (9.4)	-0.4	0.8	(-1.9, 1.2)		159	5.6	3.3	(-0.9, 12.1)	
	Week 8	158	26.9 (9.4)	-0.3	0.8	(-1.9, 1.2)		158	6.5	3.3	(-0.1, 13.0)	
	Week 10	157	26.9 (9.4)	1.4	0.8	(-0.1, 3.0)		157	13.2	3.3	(6.7, 19.7)	
	Week 12	157	26.9 (9.4)	0.4	0.8	(-1.1, 2.0)		157	10.5	3.3	(4.0, 17.1)	
	Week 16	156	26.9 (9.4)	2.1	0.8	(0.5, 3.6)		156	16.5	3.3	(9.9, 23.0)	
	Week 20	154	27.0 (9.5)	1.7	0.8	(0.1, 3.2)		154	14.4	3.3	(7.8, 21.0)	
	Week 24	152	27.0 (9.5)	0.8	0.8	(-0.8, 2.3)		152	10.7	3.4	(4.1, 17.3)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			3.6	1.1	(1.4, 5.8)	0.001		14.7	4.7	(5.5, 23.9)	0.002
	Week 4			5.4	1.1	(3.2, 7.6)	<0.001		22.6	4.7	(13.4, 31.9)	<0.001
	Week 6			4.3	1.1	(2.1, 6.5)	<0.001		15.3	4.7	(6.0, 24.5)	0.001
	Week 8			5.7	1.1	(3.5, 7.9)	<0.001		20.9	4.7	(11.6, 30.2)	<0.001
	Week 10			1.7	1.1	(-0.5, 3.9)	0.132		5.8	4.7	(-3.5, 15.1)	0.222
	Week 12			2.6	1.1	(0.3, 4.8)	0.023		8.9	4.8	(-0.4, 18.3)	0.061
	Week 16			0.9	1.1	(-1.4, 3.1)	0.438		1.7	4.8	(-7.7, 11.1)	0.728
	Week 20			-0.2	1.1	(-2.5, 2.0)	0.844		-0.8	4.8	(-10.3, 8.6)	0.866
	Week 24			0.8	1.2	(-1.4, 3.1)	0.476		4.1	4.8	(-5.3, 13.6)	0.392

Note(s): TSAT (%).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—7 表 14.2.3.8.2.3 より引用

表 2.7.3.3－64　血清フェリチン値のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	160	144.01 (140.40)	12.51	6.73	(-0.69, 25.72)		160	19.11	8.22	(2.97, 35.25)	
	Week 4	157	143.85 (141.67)	21.31	6.77	(8.03, 34.59)		157	39.89	8.28	(23.64, 56.13)	
	Week 6	155	144.13 (142.49)	22.39	6.79	(9.06, 35.72)		155	43.71	8.31	(27.41, 60.02)	
	Week 8	151	146.22 (143.66)	24.49	6.83	(11.07, 37.91)		151	50.43	8.37	(34.00, 66.86)	
	Week 10	150	146.69 (144.03)	16.38	6.85	(2.94, 29.82)		150	43.08	8.39	(26.62, 59.54)	
	Week 12	147	146.53 (145.34)	14.11	6.88	(0.61, 27.61)		147	44.22	8.43	(27.67, 60.76)	
	Week 16	144	145.98 (146.28)	5.32	6.91	(-8.25, 18.89)		144	33.25	8.48	(16.62, 49.89)	
	Week 20	140	147.97 (147.84)	8.82	6.96	(-4.83, 22.48)		140	28.94	8.54	(12.18, 45.70)	
	Week 24	138	147.99 (148.37)	3.96	6.98	(-9.74, 17.67)		138	29.61	8.57	(12.78, 46.43)	
darbepoetin												
	Week 2	160	139.85 (95.57)	-14.37	6.73	(-27.58, -1.16)		160	-9.26	8.22	(-25.40, 6.89)	
	Week 4	159	140.37 (95.65)	-21.39	6.74	(-34.62, -8.16)		159	-10.02	8.24	(-26.19, 6.16)	
	Week 6	159	140.37 (95.65)	-20.63	6.74	(-33.86, -7.40)		159	-3.44	8.24	(-19.61, 12.74)	
	Week 8	158	140.84 (95.76)	-17.25	6.75	(-30.51, -4.00)		158	1.06	8.26	(-15.14, 17.27)	
	Week 10	157	140.59 (96.01)	-12.89	6.76	(-26.16, 0.38)		157	2.02	8.27	(-14.21, 18.25)	
	Week 12	157	140.59 (96.01)	-7.14	6.76	(-20.41, 6.14)		157	8.80	8.27	(-7.43, 25.03)	
	Week 16	156	139.78 (95.78)	7.17	6.77	(-6.12, 20.46)		156	27.57	8.28	(11.31, 43.83)	
	Week 20	154	139.61 (95.56)	18.77	6.79	(5.44, 32.10)		154	38.50	8.31	(22.18, 54.81)	
	Week 24	152	139.19 (95.92)	19.36	6.81	(5.99, 32.73)		152	36.58	8.34	(20.21, 52.94)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			26.88	9.51	(8.20, 45.56)	0.005		28.37	11.63	(5.54, 51.20)	0.015
	Week 4			42.70	9.55	(23.95, 61.45)	<0.001		49.90	11.68	(26.98, 72.83)	<0.001
	Week 6			43.02	9.57	(24.24, 61.80)	<0.001		47.15	11.70	(24.18, 70.12)	<0.001
	Week 8			41.74	9.61	(22.88, 60.60)	<0.001		49.37	11.76	(26.29, 72.44)	<0.001
	Week 10			29.27	9.62	(10.38, 48.16)	0.002		41.06	11.78	(17.94, 64.17)	<0.001
	Week 12			21.24	9.65	(2.31, 40.18)	0.028		35.41	11.81	(12.23, 58.59)	0.003
	Week 16			-1.85	9.68	(-20.84, 17.15)	0.849		5.68	11.85	(-17.58, 28.94)	0.632
	Week 20			-9.95	9.72	(-29.03, 9.14)	0.307		-9.55	11.92	(-32.94, 13.83)	0.423
	Week 24			-15.40	9.75	(-34.54, 3.75)	0.115		-6.97	11.96	(-30.44, 16.50)	0.560

Note(s): Serum Ferritin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—7 表 14.2.3.8.2.4 より引用

表 2.7.3.3−65　ヘプシジンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	160	66.214 (49.631)	7.402	3.192	(1.135, 13.669)		160	37.560	17.288	(3.629, 71.491)	
	Week 4	157	65.435 (49.572)	10.153	3.214	(3.844, 16.462)		157	56.852	17.415	(22.671, 91.032)	
	Week 6	155	65.526 (49.883)	-1.914	3.227	(-8.249, 4.421)		155	30.513	17.496	(-3.827, 64.852)	
	Week 12	147	66.016 (50.858)	-13.216	3.280	(-19.655, -6.777)		147	15.124	17.820	(-19.849, 50.096)	
	Week 24	138	66.537 (50.612)	-12.729	3.343	(-19.291, -6.166)		138	17.346	18.205	(-18.381, 53.073)	
darbepoetin												
	Week 2	160	57.976 (47.913)	-9.815	3.191	(-16.080, -3.549)		160	2.684	17.284	(-31.239, 36.607)	
	Week 4	159	58.095 (48.041)	-9.565	3.199	(-15.844, -3.285)		159	30.285	17.326	(-3.722, 64.292)	
	Week 6	159	58.095 (48.041)	-5.611	3.199	(-11.891, 0.668)		159	22.162	17.326	(-11.845, 56.169)	
	Week 12	157	58.140 (48.319)	-2.876	3.211	(-9.179, 3.428)		157	45.466	17.401	(11.313, 79.619)	
	Week 24	152	57.355 (48.091)	3.536	3.242	(-2.828, 9.899)		152	83.241	17.590	(48.720, 117.763)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			17.217	4.519	(8.345, 26.089)	<0.001		34.876	24.470	(-13.153, 82.905)	0.154
	Week 4			19.718	4.539	(10.807, 28.628)	<0.001		26.566	24.588	(-21.692, 74.825)	0.280
	Week 6			3.697	4.548	(-5.232, 12.626)	0.417		8.350	24.646	(-40.022, 56.722)	0.735
	Week 12			-10.340	4.595	(-19.360, -1.321)	0.025		-30.343	24.929	(-79.269, 18.584)	0.224
	Week 24			-16.264	4.662	(-25.415, -7.114)	<0.001		-65.896	25.338	(-115.623, -16.168)	0.009

Note(s): Hepcidin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—7 表 14.2.3.8.2.5 より引用

MT-6548-J03 試験における，MMRM を用いた MCV のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－66 に示した．MMRM を用いた MCH のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－67 に示した．

MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 1.6 fL 及び 1.3～2.0 fL，darbepoetin 群で 0.4 fL 及び 0.1～0.7 fL であった．MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は 1.2 fL 及び 0.8～1.7 fL であり，統計学的に有意な差を認めた（p<0.001）．

MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.94 pg 及び 0.79～1.08 pg，darbepoetin 群で 0.32 pg 及び 0.18～0.46 pg であった．MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，0.61 pg 及び 0.41～0.81 pg であり，統計学的に有意な差を認めた（p<0.001）．

表 2.7.3.3－66　平均赤血球容積のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	160	95.6 (5.3)	0.2	0.2	(-0.1, 0.5)	
	Week 4	157	95.6 (5.3)	0.1	0.2	(-0.2, 0.5)	
	Week 6	155	95.6 (5.3)	0.3	0.2	(0.0, 0.7)	
	Week 8	151	95.5 (5.3)	0.8	0.2	(0.4, 1.1)	
	Week 10	150	95.6 (5.3)	1.1	0.2	(0.8, 1.5)	
	Week 12	147	95.5 (5.2)	1.6	0.2	(1.2, 1.9)	
	Week 16	144	95.6 (5.0)	2.1	0.2	(1.8, 2.5)	
	Week 20	140	95.5 (4.9)	2.0	0.2	(1.7, 2.4)	
	Week 24	138	95.4 (4.9)	1.6	0.2	(1.3, 2.0)	
darbepoetin	Week 2	160	95.5 (4.2)	0.1	0.2	(-0.2, 0.4)	
	Week 4	159	95.5 (4.2)	0.1	0.2	(-0.2, 0.4)	
	Week 6	159	95.5 (4.2)	0.2	0.2	(-0.1, 0.6)	
	Week 8	158	95.5 (4.2)	0.1	0.2	(-0.2, 0.5)	
	Week 10	157	95.5 (4.2)	0.2	0.2	(-0.1, 0.5)	
	Week 12	157	95.5 (4.2)	0.3	0.2	(0.0, 0.6)	
	Week 16	156	95.4 (4.2)	0.1	0.2	(-0.2, 0.5)	
	Week 20	154	95.4 (4.1)	0.2	0.2	(-0.1, 0.6)	
	Week 24	152	95.4 (4.1)	0.4	0.2	(0.1, 0.7)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			0.1	0.2	(-0.4, 0.6)	0.658
	Week 4			0.0	0.2	(-0.4, 0.5)	0.926
	Week 6			0.1	0.2	(-0.4, 0.6)	0.641
	Week 8			0.6	0.2	(0.2, 1.1)	0.009
	Week 10			0.9	0.2	(0.5, 1.4)	<0.001
	Week 12			1.3	0.2	(0.8, 1.7)	<0.001
	Week 16			2.0	0.2	(1.5, 2.4)	<0.001
	Week 20			1.8	0.2	(1.3, 2.3)	<0.001
	Week 24			1.2	0.2	(0.8, 1.7)	<0.001

Note(s): Mean Corpuscular Volume (fL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—7 表 11.4.1－5 より引用

表 2.7.3.3－67　平均赤血球ヘモグロビン量のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	160	31.64 (1.93)	0.02	0.07	(-0.12, 0.15)	
	Week 4	157	31.66 (1.94)	0.09	0.07	(-0.05, 0.23)	
	Week 6	155	31.64 (1.94)	0.13	0.07	(-0.01, 0.27)	
	Week 8	151	31.62 (1.95)	0.33	0.07	(0.19, 0.47)	
	Week 10	150	31.64 (1.94)	0.48	0.07	(0.34, 0.62)	
	Week 12	147	31.61 (1.91)	0.71	0.07	(0.57, 0.85)	
	Week 16	144	31.64 (1.84)	0.88	0.07	(0.74, 1.03)	
	Week 20	140	31.60 (1.83)	0.90	0.07	(0.76, 1.04)	
	Week 24	138	31.61 (1.82)	0.94	0.07	(0.79, 1.08)	
darbepoetin	Week 2	160	31.56 (1.55)	-0.01	0.07	(-0.14, 0.13)	
	Week 4	159	31.56 (1.55)	-0.03	0.07	(-0.17, 0.11)	
	Week 6	159	31.56 (1.55)	0.02	0.07	(-0.12, 0.16)	
	Week 8	158	31.57 (1.55)	-0.04	0.07	(-0.18, 0.10)	
	Week 10	157	31.55 (1.55)	0.04	0.07	(-0.10, 0.18)	
	Week 12	157	31.55 (1.55)	0.04	0.07	(-0.09, 0.18)	
	Week 16	156	31.54 (1.55)	0.09	0.07	(-0.05, 0.23)	
	Week 20	154	31.52 (1.53)	0.14	0.07	(0.00, 0.28)	
	Week 24	152	31.53 (1.53)	0.32	0.07	(0.18, 0.46)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			0.02	0.10	(-0.17, 0.22)	0.828
	Week 4			0.12	0.10	(-0.08, 0.31)	0.243
	Week 6			0.11	0.10	(-0.09, 0.31)	0.267
	Week 8			0.37	0.10	(0.17, 0.57)	<0.001
	Week 10			0.44	0.10	(0.24, 0.63)	<0.001
	Week 12			0.66	0.10	(0.46, 0.86)	<0.001
	Week 16			0.79	0.10	(0.59, 0.99)	<0.001
	Week 20			0.76	0.10	(0.56, 0.96)	<0.001
	Week 24			0.61	0.10	(0.41, 0.81)	<0.001

Note(s): Mean Corpuscular Hemoglobin (pg).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.

5.3.5.1—7 表 11.4.1－6 より引用

MT-6548-J03 試験における，鉄剤の月あたりの平均投与量の記述統計量を表 2.7.3.3－68 に示した．

静脈投与した鉄剤における，月あたりの平均投与量の 20 週～24 週後の投与前値（スクリーニング期間の鉄剤の平均投与量）からの変化量の平均値及びその 95%CI は，MT-6548 群で，-65.30 mg/月及び -107.67～ -22.93 mg/月，darbepoetin 群で，-54.67 mg/月及び-91.25～ -18.09 mg/月であった．静脈投与した鉄剤における，月あたりの平均投与量の平均値の 20 週～24 週後の投与前値（スクリーニング期間の鉄剤の平均投与量）からの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-10.63 mg/月及び -66.19～44.93 mg/月であり，統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.706）．

表 2.7.3.3－68 鉄剤の月あたりの平均投与量（FAS）（MT-6548-J03 試験）

			Absolute						Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
Oral	MT-6548	Screening period	7	2995.61	1364.12	3043.75	(1521.9, 5598.3)	(1734.00, 4257.21)								
		Baseline <= to < Week 2	7	3003.37	1603.17	3043.75	(1087.1, 6087.5)	(1520.69, 4486.06)	7	7.76	2995.61 (1364.12)	267.06	0.00	(-434.8, 489.2)	(-239.23, 254.76)	0.941
		Week 2 <= to < Week 4	7	2848.08	1852.93	3043.75	(0.0, 6087.5)	(1134.41, 4561.75)	7	-147.53	2995.61 (1364.12)	632.86	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-732.82, 437.77)	0.560
		Week 4 <= to < Week 6	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 6 <= to < Week 8	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 8 <= to < Week 10	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 10 <= to < Week 12	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 12 <= to < Week 16	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 16 <= to < Week 20	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 20 <= to < Week 24	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Baseline <= to < Week 24	7	2861.02	1829.90	3043.75	(90.6, 6087.5)	(1168.65, 4553.39)	7	-134.59	2995.61 (1364.12)	600.15	0.00	(-1431.3, 489.2)	(-689.63, 420.46)	0.575

表 2.7.3.3－68　鉄剤の月あたりの平均投与量（FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	darbepoetin	Screening period	5	1772.98	2618.83	0.00	(0.0, 5821.2)	(-1478.72, 5024.69)								
		Baseline <= to < Week 2	5	1887.13	2842.28	0.00	(0.0, 6391.9)	(-1642.03, 5416.28)	5	114.14	1772.98 (2618.83)	255.23	0.00	(0.0, 570.7)	(-202.76, 431.05)	0.374
		Week 2 <= to < Week 4	5	1293.59	1776.43	0.00	(0.0, 3424.2)	(-912.13, 3499.32)	5	-479.39	1772.98 (2618.83)	1071.95	0.00	(-2397.0, 0.0)	(-1810.39, 851.61)	0.374
		Week 4 <= to < Week 6	5	1247.94	1709.66	0.00	(0.0, 3195.9)	(-874.88, 3370.76)	5	-525.05	1772.98 (2618.83)	1174.04	0.00	(-2625.2, 0.0)	(-1982.81, 932.72)	0.374
		Week 6 <= to < Week 8	5	1247.94	1709.66	0.00	(0.0, 3195.9)	(-874.88, 3370.76)	5	-525.05	1772.98 (2618.83)	1174.04	0.00	(-2625.2, 0.0)	(-1982.81, 932.72)	0.374
		Week 8 <= to < Week 10	5	1247.94	1709.66	0.00	(0.0, 3195.9)	(-874.88, 3370.76)	5	-525.05	1772.98 (2618.83)	1174.04	0.00	(-2625.2, 0.0)	(-1982.81, 932.72)	0.374
		Week 10 <= to < Week 12	5	1552.31	1560.94	1521.88	(0.0, 3195.9)	(-385.85, 3490.48)	5	-220.67	1772.98 (2618.83)	1497.04	0.00	(-2625.2, 1521.9)	(-2079.49, 1638.15)	0.758
		Week 12 <= to < Week 16	5	1856.69	1696.05	3043.75	(0.0, 3195.9)	(-249.24, 3962.62)	5	83.70	1772.98 (2618.83)	2007.56	0.00	(-2625.2, 3043.8)	(-2409.02, 2576.42)	0.930
		Week 16 <= to < Week 20	5	2450.22	1372.22	3043.75	(0.0, 3195.9)	(746.38, 4154.06)	5	677.23	1772.98 (2618.83)	2380.65	0.00	(-2625.2, 3043.8)	(-2278.74, 3633.20)	0.559
		Week 20 <= to < Week 24	5	3556.84	980.11	3195.94	(3043.8, 5304.8)	(2339.87, 4773.81)	5	1783.85	1772.98 (2618.83)	3106.47	3043.75	(-2625.2, 5304.8)	(-2073.34, 5641.05)	0.268
		Baseline <= to < Week 24	5	1981.87	1229.98	1665.11	(691.9, 3481.3)	(454.65, 3509.09)	5	208.89	1772.98 (2618.83)	1546.25	691.93	(-2339.9, 1665.1)	(-1711.03, 2128.81)	0.778

表 2.7.3.3－68　鉄剤の月あたりの平均投与量（FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
Intravenous	MT-6548	Screening period	80	115.26	155.27	26.21	(0.0, 521.8)	(80.71, 149.82)								
		Baseline <= to < Week 2	80	78.22	105.53	0.00	(0.0, 521.8)	(54.74, 101.71)	80	-37.04	115.26 (155.27)	117.28	0.00	(-484.5, 149.1)	(-63.14, -10.94)	0.006
		Week 2 <= to < Week 4	78	79.51	122.90	0.00	(0.0, 521.8)	(51.80, 107.22)	78	-34.08	113.60 (156.91)	189.51	0.00	(-521.8, 447.2)	(-76.81, 8.64)	0.116
		Week 4 <= to < Week 6	78	69.96	111.29	0.00	(0.0, 521.8)	(44.86, 95.05)	78	-43.64	113.60 (156.91)	178.91	0.00	(-521.8, 521.8)	(-83.98, -3.30)	0.034
		Week 6 <= to < Week 8	77	67.33	101.63	0.00	(0.0, 521.8)	(44.26, 90.40)	77	-45.48	112.81 (157.79)	181.20	0.00	(-521.8, 447.2)	(-86.61, -4.35)	0.031
		Week 8 <= to < Week 10	74	68.95	109.02	0.00	(0.0, 521.8)	(43.70, 94.21)	74	-46.08	115.04 (159.74)	193.15	0.00	(-521.8, 447.2)	(-90.83, -1.34)	0.044
		Week 10 <= to < Week 12	74	78.94	105.75	0.00	(0.0, 521.8)	(54.44, 103.44)	74	-36.10	115.04 (159.74)	195.15	0.00	(-521.8, 372.7)	(-81.31, 9.12)	0.116
		Week 12 <= to < Week 16	72	69.62	98.66	0.00	(0.0, 521.8)	(46.43, 92.80)	72	-46.53	116.15 (161.44)	180.55	0.00	(-521.8, 323.0)	(-88.96, -4.11)	0.032
		Week 16 <= to < Week 20	72	60.34	97.05	0.00	(0.0, 521.8)	(37.54, 83.15)	72	-55.81	116.15 (161.44)	179.46	0.00	(-521.8, 354.1)	(-97.98, -13.64)	0.010
		Week 20 <= to < Week 24	70	53.99	90.77	0.00	(0.0, 521.8)	(32.35, 75.64)	70	-65.30	119.29 (162.65)	177.70	0.00	(-521.8, 242.3)	(-107.67, -22.93)	0.003
		Baseline <= to < Week 24	80	70.18	71.54	59.92	(0.0, 521.8)	(54.26, 86.10)	80	-45.08	115.26 (155.27)	158.35	0.00	(-518.7, 167.0)	(-80.32, -9.85)	0.013

表 2.7.3.3－68　鉄剤の月あたりの平均投与量（FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	darbepoetin	Screening period	96	120.33	162.22	41.74	(0.0, 521.8)	(87.46, 153.19)								
		Baseline <= to < Week 2	96	73.40	118.28	0.00	(0.0, 521.8)	(49.44, 97.37)	96	-46.92	120.33 (162.22)	129.08	0.00	(-466.9, 372.7)	(-73.08, -20.77)	<0.001
		Week 2 <= to < Week 4	95	58.20	107.20	0.00	(0.0, 521.8)	(36.36, 80.04)	95	-61.56	119.76 (162.98)	163.63	0.00	(-521.8, 521.8)	(-94.90, -28.23)	<0.001
		Week 4 <= to < Week 6	95	65.46	102.59	0.00	(0.0, 521.8)	(44.56, 86.36)	95	-54.30	119.76 (162.98)	182.20	0.00	(-521.8, 521.8)	(-91.42, -17.19)	0.005
		Week 6 <= to < Week 8	95	55.72	84.46	0.00	(0.0, 521.8)	(38.51, 72.92)	95	-64.05	119.76 (162.98)	175.77	0.00	(-521.8, 186.4)	(-99.85, -28.24)	<0.001
		Week 8 <= to < Week 10	95	59.05	95.92	0.00	(0.0, 521.8)	(39.51, 78.59)	95	-60.71	119.76 (162.98)	188.16	0.00	(-521.8, 521.8)	(-99.04, -22.38)	0.002
		Week 10 <= to < Week 12	95	81.90	124.34	0.00	(0.0, 521.8)	(56.57, 107.23)	95	-37.86	119.76 (162.98)	202.21	0.00	(-521.8, 521.8)	(-79.05, 3.33)	0.071
		Week 12 <= to < Week 16	95	75.10	107.98	0.00	(0.0, 559.1)	(53.10, 97.10)	95	-44.66	119.76 (162.98)	192.56	0.00	(-521.8, 559.1)	(-83.89, -5.44)	0.026
		Week 16 <= to < Week 20	95	56.45	88.44	0.00	(0.0, 521.8)	(38.44, 74.47)	95	-63.31	119.76 (162.98)	178.47	0.00	(-521.8, 173.9)	(-99.66, -26.95)	<0.001
		Week 20 <= to < Week 24	94	61.67	93.57	0.00	(0.0, 521.8)	(42.50, 80.83)	94	-54.67	116.34 (160.39)	178.60	0.00	(-521.8, 260.9)	(-91.25, -18.09)	0.004
		Baseline <= to < Week 24	96	66.03	66.80	49.69	(0.0, 521.8)	(52.49, 79.56)	96	-54.30	120.33 (162.22)	161.65	0.00	(-506.3, 148.0)	(-87.05, -21.55)	0.001

Note(s): Iron: average monthly dose (mg).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from screening period.
Note(s): Subjects who changed iron route in treatment period 1 or subjects who never take Iron in treatment period 1 is excluded from the analysis. Dose of iron counts as 0 mg during the period in which subjects did not take Iron.
Note(s): Doses are expressed as elemental iron.

5.3.5.1—7 表 11.4.1－3 より引用（一部改変）

2.7.3.3.2.2.1.4　鉄関連指標の評価のまとめ

NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，MT-6548 群でベースラインからのヘプシジンの減少及び TIBC，MCV 並びに MCH の上昇が認められた．また，NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，darbepoetin 群で同様の変動は認められず，24 週後のベースラインからの変化量の群間差に統計学的に有意な差が認められた．その他の鉄関連指標（血清鉄，血清フェリチン値及び鉄剤投与）に病期を通じて一貫した特筆すべき変動は見られなかった．

MT-6548 により[redacted]の[redacted]及び[redacted]が認められたことから，MT-6548 により[redacted]が[redacted]する可能性が考えられた．また，MCV 及び MCH の上昇は[redacted]の[redacted]を反映している可能性が考えられる．

2.7.3.3.2.2.2　エリスロポエチン

NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者について，それぞれ国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験），国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J02 試験）及び国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）より，MT-6548 のエリスロポエチン（以下，EPO）に与える影響を検討した．

2.7.3.3.2.2.2.1　エリスロポエチン（NDD-CKD）

MT-6548-J01 試験における，MMRM を用いた EPO のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－69 に，EPO の記述統計量を表 2.7.3.3－70 に示した．

EPO の 24 週後の平均値±SD は，MT-6548 群で 14.30±13.95 mIU/mL であり，MMRM を用いた EPO の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -0.24 mIU/mL 及び -2.74～2.26 mIU/mL であった．また，2 週～24 週後における EPO の最大値は 216.0 mIU/mL であった．

表 2.7.3.3－69　エリスロポエチンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	149	15.37 (16.02)	0.75	1.20	(-1.61, 3.11)
	Week 4	147	15.40 (16.13)	-0.67	1.21	(-3.05, 1.71)
	Week 6	146	15.40 (16.18)	0.96	1.21	(-1.42, 3.34)
	Week 12	143	14.58 (13.35)	1.02	1.22	(-1.38, 3.43)
	Week 24	130	14.16 (13.03)	-0.24	1.27	(-2.74, 2.26)

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

5.3.5.1—6 表 11.4.1－16 より引用

表 2.7.3.3－70　エリスロポエチンの記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験）

		Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	149	15.37	16.02	11.10	(2.8, 126.0)	(12.78, 17.97)							
	Week 2	151	15.77	12.67	12.40	(3.6, 99.0)	(13.73, 17.81)	149	0.51	11.58	0.60	(-48.1, 45.4)	(-1.36, 2.39)	0.589
	Week 4	149	14.24	12.31	10.90	(3.6, 90.4)	(12.25, 16.24)	147	-1.06	11.44	-0.10	(-66.3, 25.4)	(-2.92, 0.81)	0.265
	Week 6	148	15.80	19.98	11.05	(3.0, 216.0)	(12.56, 19.05)	146	0.54	23.03	0.65	(-107.1, 206.4)	(-3.23, 4.31)	0.777
	Week 12	145	15.49	22.58	10.40	(2.8, 205.0)	(11.78, 19.19)	143	1.02	19.36	0.20	(-61.9, 131.0)	(-2.18, 4.22)	0.531
	Week 24	132	14.30	13.95	10.75	(2.7, 94.1)	(11.90, 16.70)	130	0.25	11.27	0.00	(-59.3, 65.5)	(-1.70, 2.21)	0.797
	Week 24 (LOCF)	151	14.53	13.44	11.10	(2.2, 94.1)	(12.37, 16.69)	149	-0.74	14.83	-0.20	(-107.1, 65.5)	(-3.14, 1.66)	0.544

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.1—6 表 11.4.1－17 より引用

2.7.3.3.2.2.2.2　エリスロポエチン（PD-CKD）

MT-6548-J02 試験における，MMRM を用いた EPO のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－71 に，EPO の記述統計量を表 2.7.3.3－72 に示した．

EPO の 24 週後の平均値±SD は，14.85±13.98 mIU/mL であり，MMRM を用いた EPO の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，-3.36 mIU/mL 及び -8.78～2.07 mIU/mL であった．また，2 週～24 週後における EPO の最大値は 187.0 mIU/mL であった．

表 2.7.3.3－71　エリスロポエチンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（MT-6548-J02 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	40	18.51 (19.76)	1.22	2.58	(-3.87, 6.30)
	Week 4	41	18.78 (19.59)	-6.13	2.55	(-11.15, -1.11)
	Week 6	39	18.51 (19.58)	-6.05	2.61	(-11.19, -0.90)
	Week 12	38	18.04 (19.61)	-4.26	2.64	(-9.47, 0.96)
	Week 24	35	17.58 (19.94)	-3.36	2.75	(-8.78, 2.07)

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.

5.3.5.2—1 表 11.4.1－12 より引用

表 2.7.3.3－72　エリスロポエチンの記述統計量（FAS）（MT-6548-J02 試験）

		Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	42	18.46	19.46	11.00	(2.3, 99.8)	(12.40, 24.53)							
	Week 2	40	19.63	29.11	12.55	(2.4, 187.0)	(10.32, 28.94)	40	1.12	31.33	-0.45	(-48.4, 173.8)	(-8.90, 11.14)	0.823
	Week 4	41	12.26	7.22	9.20	(2.6, 28.1)	(9.98, 14.53)	41	-6.52	18.15	-3.10	(-77.7, 19.8)	(-12.25, -0.79)	0.027
	Week 6	39	12.26	8.30	8.70	(0.9, 31.9)	(9.57, 14.95)	39	-6.25	18.00	-1.40	(-67.9, 16.9)	(-12.09, -0.42)	0.036
	Week 12	38	14.04	13.95	9.25	(1.7, 71.5)	(9.46, 18.63)	38	-4.00	21.60	-0.95	(-92.3, 56.6)	(-11.10, 3.10)	0.261
	Week 24	35	14.85	13.98	10.90	(1.0, 77.1)	(10.04, 19.65)	35	-2.74	23.78	-0.20	(-75.1, 68.8)	(-10.91, 5.43)	0.501
	Week 24 (LOCF)	41	14.75	13.97	10.70	(1.0, 77.1)	(10.34, 19.16)	41	-4.03	22.84	-0.70	(-75.1, 68.8)	(-11.24, 3.18)	0.266

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.2—1 表 11.4.1－13 より引用

2.7.3.3.2.2.2.3　エリスロポエチン（HD-CKD）

MT-6548-J03 試験における，MMRM を用いた EPO のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－73 に，EPO の記述統計量を表 2.7.3.3－74 に示した．

EPO の 24 週後の平均値±SD は，MT-6548 群で 16.18±22.76 mIU/mL であり，MMRM を用いた EPO の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -0.11 mIU/mL 及び -2.58～2.36 mIU/mL であった．また，2 週～24 週後の EPO の最大値は 312.0 mIU/mL であった．