表 2.7.3.3－73　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-J03 試験）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	160	17.49 (28.11)	-1.60	1.19	(-3.94, 0.74)	
	Week 4	157	17.64 (28.36)	-3.03	1.20	(-5.39, -0.67)	
	Week 6	155	17.74 (28.51)	-2.10	1.21	(-4.47, 0.27)	
	Week 12	147	16.31 (22.88)	-1.14	1.23	(-3.56, 1.27)	
	Week 24	138	14.48 (19.81)	-0.11	1.26	(-2.58, 2.36)	

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, 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 11.4.1－11 より引用

表 2.7.3.3－74　エリスロポエチンの記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 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	162	17.40	27.95	8.20	(2.0, 236.0)	(13.07, 21.74)							
	Week 2	160	14.85	26.14	10.25	(2.4, 312.0)	(10.77, 18.93)	160	-2.64	35.27	-0.05	(-215.4, 307.5)	(-8.15, 2.87)	0.345
	Week 4	157	13.52	16.99	9.80	(1.2, 168.0)	(10.84, 16.20)	157	-4.12	30.03	0.00	(-217.2, 119.7)	(-8.85, 0.61)	0.087
	Week 6	155	14.53	14.28	10.90	(1.6, 120.0)	(12.26, 16.79)	155	-3.21	28.48	1.10	(-205.2, 115.5)	(-7.73, 1.31)	0.162
	Week 12	147	15.45	13.70	11.70	(2.0, 99.3)	(13.21, 17.68)	147	-0.87	21.92	2.20	(-119.2, 50.6)	(-4.44, 2.70)	0.631
	Week 24	138	16.18	22.76	10.80	(2.5, 206.0)	(12.35, 20.01)	138	1.69	24.20	1.95	(-127.4, 157.3)	(-2.38, 5.77)	0.412
	Week 24 (LOCF)	161	16.88	25.59	10.20	(2.2, 206.0)	(12.90, 20.86)	161	-0.54	32.52	1.10	(-205.2, 169.0)	(-5.60, 4.52)	0.834

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.1—7 表 11.4.1－12 より引用

2.7.3.3.2.2.2.4　エリスロポエチンのまとめ

NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，MT-6548 群における 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，それぞれ -0.24 mIU/mL 及び -2.74～2.26 mIU/mL，-3.36 mIU/mL 及び -8.78～2.07 mIU/mL 並びに -0.11 mIU/mL 及び -2.58～2.36 mIU/mL であり，ベースラインから大きな変動を認められなかった．また，24 週後の EPO の平均値±SD は，それぞれ 14.30±13.95 mIU/mL，14.85±13.98 mIU/mL 及び 16.18±22.76 mIU/mL であり，また，2 週～24 週後の EPO の最大値はそれぞれ 216.0 mIU/mL，187.0 mIU/mL 及び 312.0 mIU/mL であった．この結果から，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のすべてにおいて，EPO は MT-6548 の投与を受けた場合でも ESA 製剤で懸念される非生理的な上昇は見られず，生理的範囲内に保たれることが示された．

なお，MT-6548 の薬理作用から，EPO は MT-6548 の投与によって上昇すると考えられ，健康成人を対象とした単回投与試験（CI-0001 試験）及びエスノブリッジング試験（CI-0020 試験）において，MT-6548 の投与によって EPO が生理的範囲内で上昇し，24 時間後にはおおむね投与前値に戻ることが確認されている（2.7.2.3.2.1）．一方で，上述のとおり，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，MT-6548 による EPO のベースラインからの明らかな上昇は認められなかった．この要因の一つとして，EPO の評価に用いた MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験及び MT-6548-J03 試験では EPO を測定するタイミング（治験薬投与からの経過時間）を規定していないことが考えられた．このために，24 週後の EPO の平均値は，治験薬投与による EPO の上昇のピーク値から，治験薬投与直前の最低値までが含まれる可能性があり，CI-0020 試験で見られた MT-6548 による EPO の上昇を検出できなかった可能性が考えられる．

2.7.3.3.2.2.3　血圧

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 の血圧に与える影響を検討した．

2.7.3.3.2.2.3.1　血圧（NDD-CKD）

MT-6548-J01 試験における，MMRM を用いた収縮期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－75 に示した．MMRM を用いた拡張期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－76 に示した．

MMRM を用いた収縮期血圧の 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 0.8 mmHg 及び -1.6～3.3 mmHg，darbepoetin 群で 1.6 mmHg 及び -0.7

～4.0 mmHg であった．MMRM を用いた収縮期血圧の 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, -0.8 mmHg 及び -4.2～2.6 mmHg であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p = 0.641）．

MMRM を用いた拡張期血圧の 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 0.1 mmHg 及び -1.4～1.6 mmHg，darbepoetin 群で 1.4 mmHg 及び -0.1～2.8 mmHg であった．MMRM を用いた拡張期血圧の 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, -1.3 mmHg 及び -3.4～0.8 mmHg であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p = 0.228）．

表 2.7.3.3－75　収縮期血圧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	132.6 (15.6)	-3.8	1.2	(-6.1, -1.4)	
	Week 4	149	132.8 (15.6)	-3.2	1.2	(-5.6, -0.9)	
	Week 6	148	132.9 (15.6)	-5.1	1.2	(-7.4, -2.7)	
	Week 8	145	133.0 (15.6)	-3.8	1.2	(-6.1, -1.4)	
	Week 10	145	133.0 (15.5)	-4.3	1.2	(-6.7, -2.0)	
	Week 12	145	133.2 (15.6)	-3.8	1.2	(-6.2, -1.5)	
	Week 16	143	133.0 (15.6)	-3.1	1.2	(-5.4, -0.7)	
	Week 20	139	132.9 (15.4)	-1.6	1.2	(-3.9, 0.8)	
	Week 24	132	133.2 (14.8)	0.8	1.2	(-1.6, 3.3)	
darbepoetin	Week 2	153	133.3 (17.9)	-0.6	1.2	(-2.9, 1.7)	
	Week 4	152	133.0 (17.7)	0.0	1.2	(-2.3, 2.3)	
	Week 6	152	133.0 (17.7)	-2.7	1.2	(-5.0, -0.4)	
	Week 8	151	133.0 (17.7)	-0.2	1.2	(-2.6, 2.1)	
	Week 10	150	132.9 (17.4)	-0.8	1.2	(-3.1, 1.5)	
	Week 12	148	133.0 (17.3)	-1.7	1.2	(-4.1, 0.6)	
	Week 16	148	132.6 (17.5)	-0.1	1.2	(-2.4, 2.3)	
	Week 20	145	132.5 (17.5)	0.1	1.2	(-2.3, 2.4)	
	Week 24	140	132.4 (17.7)	1.6	1.2	(-0.7, 4.0)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-3.2	1.7	(-6.4, 0.1)	0.057
	Week 4			-3.2	1.7	(-6.5, 0.1)	0.054
	Week 6			-2.4	1.7	(-5.7, 0.9)	0.154
	Week 8			-3.5	1.7	(-6.8, -0.2)	0.037
	Week 10			-3.5	1.7	(-6.8, -0.2)	0.036
	Week 12			-2.1	1.7	(-5.4, 1.2)	0.215
	Week 16			-3.0	1.7	(-6.3, 0.3)	0.076
	Week 20			-1.6	1.7	(-5.0, 1.7)	0.340
	Week 24			-0.8	1.7	(-4.2, 2.6)	0.641

Note(s): Systolic Blood Pressure (mmHg).
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 11.4.1－24 より引用

表 2.7.3.3－76　拡張期血圧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	71.0 (11.2)	-2.1	0.7	(-3.6, -0.7)	
	Week 4	149	71.0 (11.3)	-2.0	0.7	(-3.5, -0.6)	
	Week 6	148	71.1 (11.3)	-2.5	0.7	(-3.9, -1.0)	
	Week 8	145	71.1 (11.4)	-2.9	0.7	(-4.4, -1.5)	
	Week 10	145	71.1 (11.4)	-1.9	0.7	(-3.4, -0.5)	
	Week 12	145	71.1 (11.4)	-1.8	0.7	(-3.2, -0.3)	
	Week 16	143	71.1 (11.4)	-1.3	0.7	(-2.7, 0.2)	
	Week 20	139	71.2 (11.4)	-0.5	0.7	(-1.9, 1.0)	
	Week 24	132	71.5 (11.4)	0.1	0.8	(-1.4, 1.6)	
darbepoetin	Week 2	153	71.1 (11.4)	-0.3	0.7	(-1.7, 1.1)	
	Week 4	152	70.9 (11.3)	-0.8	0.7	(-2.2, 0.7)	
	Week 6	152	70.9 (11.3)	-0.1	0.7	(-1.5, 1.3)	
	Week 8	151	70.9 (11.3)	1.1	0.7	(-0.3, 2.5)	
	Week 10	150	70.8 (11.3)	2.4	0.7	(1.0, 3.8)	
	Week 12	148	70.9 (11.3)	1.2	0.7	(-0.3, 2.6)	
	Week 16	148	70.8 (11.3)	1.0	0.7	(-0.5, 2.4)	
	Week 20	145	70.7 (11.4)	1.1	0.7	(-0.3, 2.6)	
	Week 24	140	70.7 (11.4)	1.4	0.7	(-0.1, 2.8)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-1.9	1.0	(-3.9, 0.1)	0.069
	Week 4			-1.3	1.0	(-3.3, 0.7)	0.210
	Week 6			-2.3	1.0	(-4.4, -0.3)	0.022
	Week 8			-4.1	1.0	(-6.1, -2.0)	<0.001
	Week 10			-4.3	1.0	(-6.4, -2.3)	<0.001
	Week 12			-2.9	1.0	(-5.0, -0.9)	0.004
	Week 16			-2.2	1.0	(-4.3, -0.2)	0.032
	Week 20			-1.6	1.0	(-3.7, 0.4)	0.123
	Week 24			-1.3	1.1	(-3.4, 0.8)	0.228

Note(s): Diastolic Blood Pressure (mmHg).
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 11.4.1－25 より引用

2.7.3.3.2.2.3.2　血圧（PD-CKD）

MT-6548-J02 試験における，MMRM を用いた収縮期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－77 に示した．MMRM を用いた拡張期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－78 に示した．

MMRM を用いた収縮期血圧の 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，0.3 mmHg 及び -4.4～5.0 mmHg であった．

MMRM を用いた拡張期血圧の 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，-0.2 mmHg 及び -3.5～3.1 mmHg であった．

表 2.7.3.3－77　収縮期血圧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	138.5 (18.6)	0.5	2.3	(-3.9, 5.0)
	Week 4	41	138.5 (18.4)	-0.1	2.2	(-4.5, 4.3)
	Week 6	39	139.0 (18.3)	-3.6	2.3	(-8.1, 0.9)
	Week 8	38	138.6 (18.3)	-8.5	2.3	(-13.1, -4.0)
	Week 10	38	138.6 (18.3)	-5.0	2.3	(-9.6, -0.5)
	Week 12	38	138.6 (18.3)	-7.2	2.3	(-11.7, -2.6)
	Week 16	37	138.6 (18.5)	-1.9	2.3	(-6.5, 2.7)
	Week 20	36	138.4 (18.8)	-2.7	2.4	(-7.4, 1.9)
	Week 24	35	137.3 (17.7)	0.3	2.4	(-4.4, 5.0)

Note(s): Systolic Blood Pressure (mmHg).
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 11.4.1－20 より引用

表 2.7.3.3－78　拡張期血圧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	79.9 (10.6)	-0.8	1.6	(-4.0, 2.3)
	Week 4	41	80.2 (10.7)	-2.0	1.6	(-5.1, 1.1)
	Week 6	39	80.2 (10.6)	-3.5	1.6	(-6.7, -0.3)
	Week 8	38	80.1 (10.8)	-5.5	1.6	(-8.7, -2.3)
	Week 10	38	80.1 (10.8)	-3.3	1.6	(-6.5, -0.1)
	Week 12	38	80.1 (10.8)	-2.7	1.6	(-5.9, 0.5)
	Week 16	37	80.2 (10.9)	-2.7	1.6	(-6.0, 0.5)
	Week 20	36	80.0 (11.0)	-1.1	1.7	(-4.4, 2.2)
	Week 24	35	79.6 (10.9)	-0.2	1.7	(-3.5, 3.1)

Note(s): Diastolic Blood Pressure (mmHg).
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 11.4.1－21 より引用

2.7.3.3.2.2.3.3　血圧（HD-CKD）

MT-6548-J03 試験における，MMRM を用いた収縮期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－79 に示した．MMRM を用いた拡張期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3－80 に示した．

MMRM を用いた収縮期血圧の 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 mmHg 及び -1.6～3.9 mmHg，darbepoetin 群で 3.4 mmHg 及び 0.7～6.0 mmHg であった．MMRM を用いた収縮期血圧の 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 -2.2 mmHg 及び -6.0～1.6 mmHg であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p=0.256）．

MMRM を用いた拡張期血圧の 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 -0.5 mmHg 及び -2.1～1.0 mmHg，darbepoetin 群で 1.4 mmHg 及び -0.1～2.9 mmHg であった．MMRM を用いた拡張期血圧の 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 -1.9 mmHg 及び -4.1～0.2 mmHg であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p=0.081）．

表 2.7.3.3－79　収縮期血圧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	148.6 (19.8)	-2.5	1.3	(-5.1, 0.1)	
	Week 4	157	148.5 (19.9)	-3.2	1.3	(-5.8, -0.6)	
	Week 6	155	148.5 (19.9)	-2.7	1.3	(-5.3, -0.1)	
	Week 8	151	148.4 (19.9)	-3.5	1.4	(-6.1, -0.8)	
	Week 10	150	148.4 (20.0)	-4.6	1.4	(-7.2, -1.9)	
	Week 12	147	148.3 (20.1)	-2.3	1.4	(-5.0, 0.3)	
	Week 16	144	148.0 (20.1)	-4.0	1.4	(-6.6, -1.3)	
	Week 20	140	147.8 (20.1)	-0.3	1.4	(-3.1, 2.4)	
	Week 24	138	147.9 (20.0)	1.2	1.4	(-1.6, 3.9)	
darbepoetin	Week 2	160	146.4 (18.4)	-1.0	1.3	(-3.6, 1.6)	
	Week 4	159	146.4 (18.5)	-2.0	1.3	(-4.6, 0.6)	
	Week 6	159	146.4 (18.5)	-2.9	1.3	(-5.5, -0.3)	
	Week 8	158	146.4 (18.5)	-0.6	1.3	(-3.2, 2.0)	
	Week 10	157	146.3 (18.5)	-2.7	1.3	(-5.3, -0.1)	
	Week 12	157	146.3 (18.5)	-1.5	1.3	(-4.1, 1.1)	
	Week 16	156	146.3 (18.6)	-1.0	1.3	(-3.6, 1.6)	
	Week 20	154	146.2 (18.7)	1.1	1.3	(-1.5, 3.7)	
	Week 24	152	146.4 (18.7)	3.4	1.3	(0.7, 6.0)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-1.5	1.9	(-5.2, 2.1)	0.416
	Week 4			-1.2	1.9	(-4.9, 2.5)	0.534
	Week 6			0.2	1.9	(-3.5, 3.9)	0.928
	Week 8			-2.9	1.9	(-6.6, 0.8)	0.129
	Week 10			-1.9	1.9	(-5.6, 1.8)	0.316
	Week 12			-0.8	1.9	(-4.6, 2.9)	0.665
	Week 16			-3.0	1.9	(-6.7, 0.8)	0.122
	Week 20			-1.5	1.9	(-5.2, 2.3)	0.450
	Week 24			-2.2	1.9	(-6.0, 1.6)	0.256

Note(s): Systolic Blood Pressure (mmHg).
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 11.4.1－19 より引用

表 2.7.3.3－80　拡張期血圧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	81.4 (11.8)	-2.2	0.8	(-3.7, -0.7)	
	Week 4	157	81.1 (11.6)	-2.6	0.8	(-4.1, -1.1)	
	Week 6	155	81.1 (11.6)	-2.7	0.8	(-4.2, -1.2)	
	Week 8	151	80.8 (11.6)	-3.3	0.8	(-4.8, -1.8)	
	Week 10	150	80.9 (11.6)	-3.3	0.8	(-4.9, -1.8)	
	Week 12	147	80.9 (11.5)	-1.8	0.8	(-3.3, -0.3)	
	Week 16	144	80.9 (11.6)	-2.6	0.8	(-4.1, -1.1)	
	Week 20	140	80.7 (11.7)	-1.5	0.8	(-3.0, 0.1)	
	Week 24	138	80.9 (11.6)	-0.5	0.8	(-2.1, 1.0)	
darbepoetin	Week 2	160	78.9 (12.6)	-0.7	0.8	(-2.2, 0.8)	
	Week 4	159	78.8 (12.6)	-1.0	0.8	(-2.5, 0.5)	
	Week 6	159	78.8 (12.6)	-0.9	0.8	(-2.4, 0.5)	
	Week 8	158	79.0 (12.4)	0.0	0.8	(-1.5, 1.5)	
	Week 10	157	79.0 (12.5)	-1.6	0.8	(-3.1, -0.1)	
	Week 12	157	79.0 (12.5)	-0.5	0.8	(-1.9, 1.0)	
	Week 16	156	78.9 (12.5)	-0.5	0.8	(-2.0, 0.9)	
	Week 20	154	78.9 (12.5)	0.2	0.8	(-1.3, 1.7)	
	Week 24	152	78.9 (12.5)	1.4	0.8	(-0.1, 2.9)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-1.5	1.1	(-3.6, 0.6)	0.152
	Week 4			-1.6	1.1	(-3.7, 0.5)	0.139
	Week 6			-1.8	1.1	(-3.9, 0.3)	0.095
	Week 8			-3.3	1.1	(-5.4, -1.1)	0.003
	Week 10			-1.7	1.1	(-3.9, 0.4)	0.109
	Week 12			-1.4	1.1	(-3.5, 0.8)	0.210
	Week 16			-2.1	1.1	(-4.2, 0.1)	0.059
	Week 20			-1.6	1.1	(-3.8, 0.5)	0.135
	Week 24			-1.9	1.1	(-4.1, 0.2)	0.081

Note(s): Diastolic Blood Pressure (mmHg).
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 11.4.1－20 より引用

2.7.3.3.2.2.3.4　血圧のまとめ

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，MMRM を用いた収縮期血圧及び拡張期血圧の 24 週後のベースラインからの変化量について，MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean は，統計学的に有意な差は認められなかった．一方で，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，MT-6548 群の各評価時点におけるベースラインからの変化量の LSMean はおおむね低下傾向を示しており，MT-6548 による血圧の上昇を示唆する結果は見られなかった．

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

NDD-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）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，有効性に影響を与える背景因子の有無を検討した．なお，PD-CKD に伴う貧血患者については，被験者数が少ないことから，本項では部分集団解析の検討を行わなかった．

2.7.3.3.3.1　部分集団解析（NDD-CKD）

前治療 ESA 製剤の種類及び用量は，MT-6548 の薬剤反応性に影響を与える可能性が考えられるため，前治療 ESA 製剤の種類及び用量による有効性への影響を検討した．

ESA 製剤低反応性の原因と考えられる因子の 1 つに炎症があり，C 反応性蛋白（以下，CRP）と ESA 製剤の薬剤反応性には負の相関があるとの報告がある（3）．一方で，HIF-PHD 阻害薬では CRP によらない貧血治療効果を有する可能性が期待されている（4）．このことから，ベースラインの CRP による有効性への影響を検討した．

鉄は，MT-6548 との相互作用により MT-6548 の PK に影響を及ぼし，貧血治療効果に影響を与える可能性が考えられる（2.7.3.4.3.4.1）．このため，鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用による有効性への影響を検討した．なお，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験では，経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を服用する場合は MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけることとしている．

また，上記の背景因子を含め，MT-6548 の薬剤反応性に影響を与える可能性が考えられる被験者背景について検討した．

2.7.3.3.3.1.1　前治療 ESA 製剤の種類別及び用量別の検討（NDD-CKD）

MT-6548-J01 試験における，前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の推移を図 2.7.3.3－43，その記述統計量を表 2.7.3.3－81 に示した．前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移を図 2.7.3.3－44，その記述統計量を表 2.7.3.3－82 に示した．前治療 ESA 製剤の

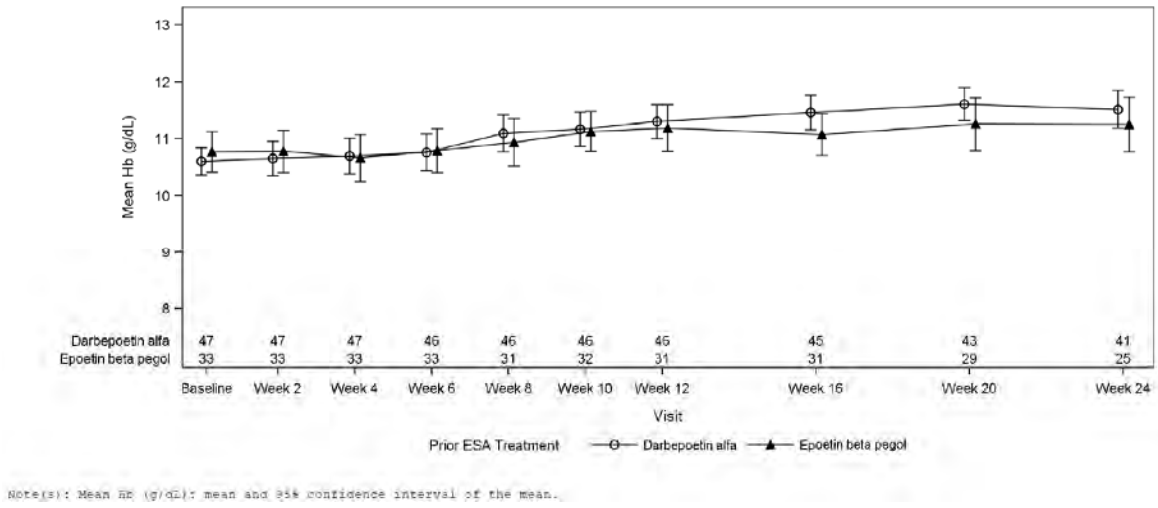
用量別の Hb 値について，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の用量別の推移を図 2.7.3.3－45，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の用量別の推移を図 2.7.3.3－46，それらの記述統計量を表 2.7.3.3－83 に示した．前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量について，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の用量別の推移を図 2.7.3.3－47，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の用量別の推移を図 2.7.3.3－48，それらの記述統計量を表 2.7.3.3－84 に示した．なお，用量別は中央値で 2 集団に区分した（以降，前治療 ESA 製剤を低用量で使用していた集団を低用量集団，高用量で使用していた集団を高用量集団と記載）が，各集団の被験者数に偏りが生じた．その理由は，用量が中央値の被験者数が多く，当該被験者を含めた集団の被験者数が多くなったためである．

前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値について，前治療 ESA 製剤としてダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を使用していた部分集団及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）を使用していた部分集団のいずれにおいても，MT-6548 群の Hb 値の平均値は上昇し，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，それぞれ 11.43 g/dL 及び 11.18 g/dL であり，目標範囲内であった．

前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量について，前治療 ESA 製剤としてダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を使用していた部分集団及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）を使用していた部分集団において，20 週～24 週後における 1 日平均投与量の平均値は，それぞれ 397.67 mg/日及び 456.97 mg/日であった．

前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値について，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の高用量集団（週あたりの平均投与量が 15 μg/週以上の部分集団）及び低用量集団（週あたりの平均投与量が 15 μg/週未満の部分集団）のいずれにおいても，MT-6548 群の Hb 値の平均値に急な変動が生じることなく，安定した推移が認められ，24 週後までには目標範囲に到達した．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，それぞれ 11.16 g/dL 及び 11.75 g/dL であった．エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団（週あたりの平均投与量が 15 μg/週以上の部分集団）では，MT-6548 群の Hb 値の平均値は切替え後急な変動なく安定して推移したものの，上昇は見られず，24 週時点でも目標範囲には到達しなかったが，当該集団は被験者数が少なくばらつきが大きく，Hb 値の平均値を適切に評価することは困難であった．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は 10.23 g/dL であった．エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の低用量集団（週あたりの平均投与量が 15 μg/週未満の部分集団）では，MT-6548 群の Hb 値の平均値に急な変動が生じることなく，安定した推移が認められ，24 週後までには目標範囲に到達した，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は 11.48 g/dL であった．

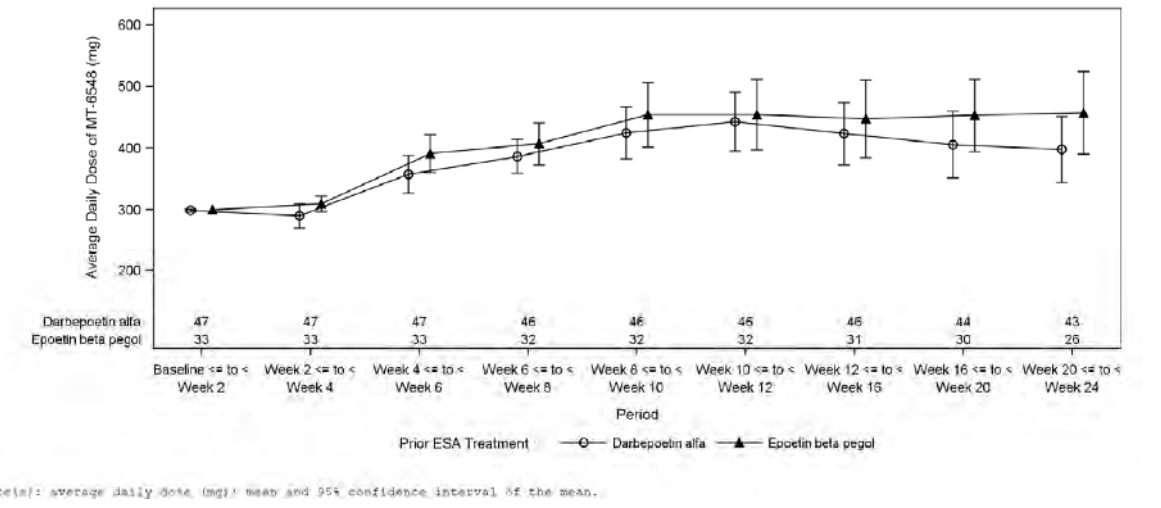
前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 20 週～24 週後における 1 日平均投与量について，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の高用量集団及び低用量集団では，それぞれ 436.96 mg/日及び 352.50 mg/日，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）では，それぞれ 500.00 mg/日及び 444.06 mg/日であった．



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

図 2.7.3.3－43　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.1.3.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.3－44　前治療 ESA 製剤の種類別の 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 14.2.4.4.1 より引用

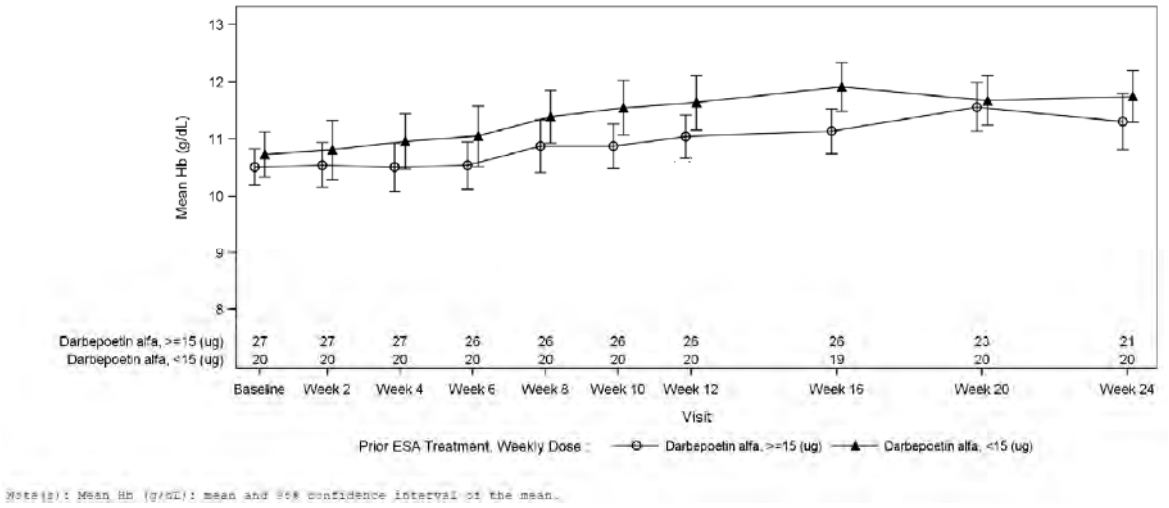


図 2.7.3.3－45　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.1.4.1 より引用

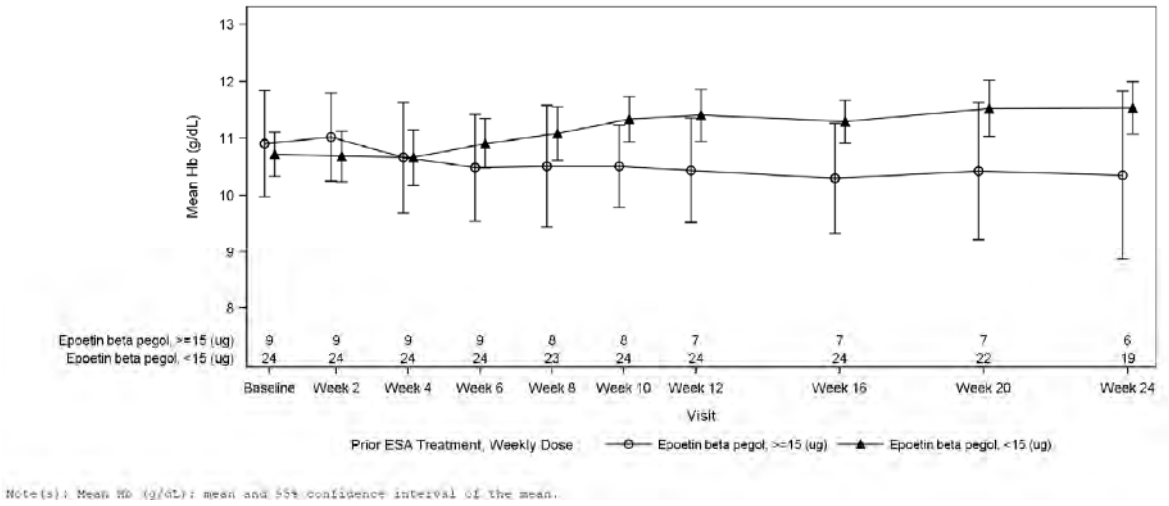
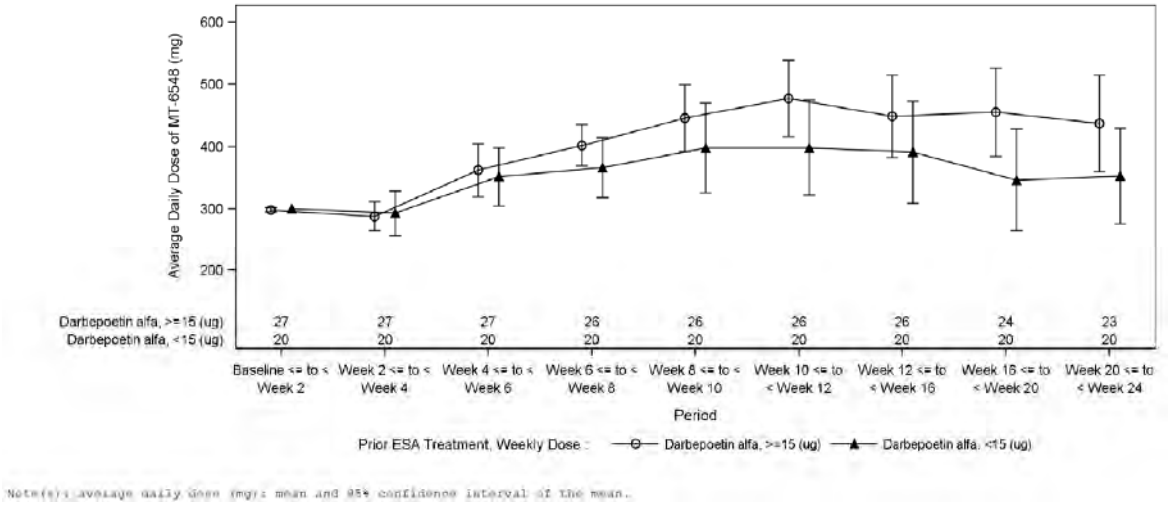


図 2.7.3.3－46　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

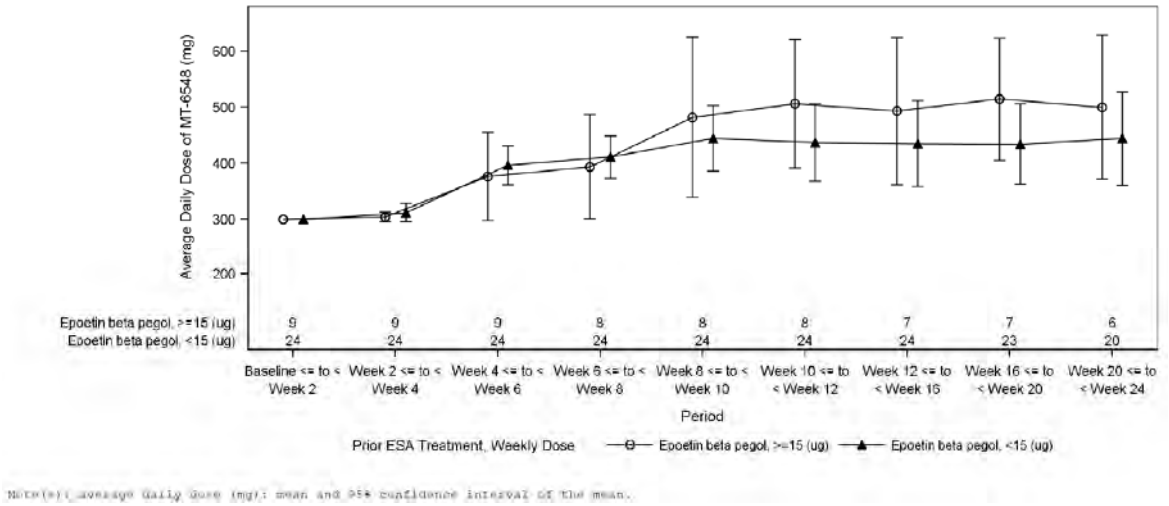
5.3.5.1—6 図 14.2.1.4.4 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.3－47　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.4.5.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.3－48　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.4.5.4 より引用

表 2.7.3.3－81　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa	Baseline	47	10.61	0.82	10.60	(8.9, 12.1)	(10.37, 10.85)							
		Week 2	47	10.66	1.03	10.70	(8.5, 13.8)	(10.36, 10.96)	47	0.05	0.55	0.10	(-1.1, 1.7)	(-0.11, 0.22)	0.512
		Week 4	47	10.70	1.06	11.00	(8.0, 12.8)	(10.39, 11.02)	47	0.10	0.69	0.10	(-1.5, 1.6)	(-0.11, 0.30)	0.337
		Week 6	46	10.77	1.09	10.85	(8.2, 13.5)	(10.44, 11.09)	46	0.13	0.83	0.05	(-1.8, 1.6)	(-0.12, 0.38)	0.292
		Week 8	46	11.10	1.09	11.25	(8.4, 13.7)	(10.77, 11.42)	46	0.46	0.92	0.55	(-1.6, 2.6)	(0.19, 0.74)	0.001
		Week 10	46	11.17	1.03	11.35	(9.2, 13.6)	(10.86, 11.48)	46	0.53	0.93	0.55	(-1.6, 2.5)	(0.26, 0.81)	<0.001
		Week 12	46	11.30	1.01	11.40	(9.1, 13.4)	(11.00, 11.60)	46	0.67	1.04	0.75	(-1.5, 3.2)	(0.36, 0.98)	<0.001
		Week 16	45	11.46	1.01	11.50	(9.1, 13.4)	(11.16, 11.77)	45	0.81	1.12	0.90	(-1.3, 3.1)	(0.47, 1.14)	<0.001
		Week 20	43	11.61	0.95	11.70	(8.3, 13.6)	(11.32, 11.91)	43	0.93	1.14	0.90	(-1.7, 3.4)	(0.58, 1.28)	<0.001
		Week 24	41	11.52	1.03	11.70	(7.4, 13.2)	(11.19, 11.85)	41	0.85	1.13	0.90	(-2.6, 3.2)	(0.49, 1.21)	<0.001
		Week 24(LOCF)	47	11.41	1.17	11.70	(7.4, 13.2)	(11.06, 11.75)	47	0.80	1.16	0.80	(-2.6, 3.2)	(0.46, 1.14)	<0.001
	Epoetinbeta pegol	Baseline	33	10.77	0.99	10.90	(9.1, 12.5)	(10.42, 11.12)							
		Week 2	33	10.78	1.03	10.90	(8.4, 12.6)	(10.41, 11.15)	33	0.01	0.59	-0.20	(-0.8, 1.3)	(-0.20, 0.22)	0.953
		Week 4	33	10.67	1.16	10.80	(8.0, 12.6)	(10.25, 11.08)	33	-0.11	0.87	-0.10	(-1.7, 1.6)	(-0.42, 0.20)	0.491
		Week 6	33	10.80	1.08	10.70	(8.3, 12.2)	(10.41, 11.18)	33	0.02	1.00	-0.10	(-1.8, 2.4)	(-0.33, 0.38)	0.890
		Week 8	31	10.94	1.15	11.00	(9.1, 12.9)	(10.52, 11.36)	31	0.14	1.17	0.30	(-2.4, 2.6)	(-0.29, 0.57)	0.513
		Week 10	32	11.13	0.97	11.20	(9.4, 13.0)	(10.78, 11.48)	32	0.32	1.22	0.45	(-2.4, 3.0)	(-0.12, 0.76)	0.147
		Week 12	31	11.19	1.12	11.40	(9.0, 13.1)	(10.78, 11.60)	31	0.42	1.30	0.40	(-2.2, 2.9)	(-0.06, 0.89)	0.084
		Week 16	31	11.07	1.01	11.10	(8.6, 12.5)	(10.71, 11.44)	31	0.30	1.40	0.60	(-2.6, 2.7)	(-0.21, 0.81)	0.242
		Week 20	29	11.26	1.23	11.40	(8.5, 13.3)	(10.80, 11.73)	29	0.49	1.45	0.60	(-3.2, 2.9)	(-0.07, 1.04)	0.082
		Week 24	25	11.25	1.17	11.20	(8.2, 13.2)	(10.77, 11.73)	25	0.42	1.36	0.70	(-2.6, 2.7)	(-0.14, 0.98)	0.139
		Week 24(LOCF)	33	11.08	1.24	11.20	(8.2, 13.2)	(10.64, 11.52)	33	0.30	1.46	0.60	(-3.2, 2.8)	(-0.21, 0.82)	0.242

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.1—6 表 14.2.2.5.1 より引用

表 2.7.3.3－82　前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Prior ESA Treatment	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa	Baseline <= to < Week 2	47	299.09	6.25	300.00	(257.1, 300.0)	(297.25, 300.92)
		Week 2 <= to < Week 4	47	289.97	66.66	300.00	(0.0, 450.0)	(270.40, 309.54)
		Week 4 <= to < Week 6	47	357.45	103.70	417.86	(0.0, 450.0)	(327.00, 387.89)
		Week 6 <= to < Week 8	46	386.41	91.76	450.00	(150.0, 460.7)	(359.16, 413.66)
		Week 8 <= to < Week 10	46	424.84	142.54	450.00	(10.7, 600.0)	(382.52, 467.17)
		Week 10 <= to < Week 12	46	442.78	160.06	450.00	(0.0, 600.0)	(395.25, 490.31)
		Week 12 <= to < Week 16	46	423.21	169.93	450.00	(150.0, 664.3)	(372.75, 473.68)
		Week 16 <= to < Week 20	44	405.80	177.54	441.96	(10.7, 600.0)	(351.83, 459.78)
		Week 20 <= to < Week 24	43	397.67	175.92	300.00	(0.0, 600.0)	(343.54, 451.81)
	Epoetin beta pegol	Baseline <= to < Week 2	33	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	33	309.42	33.96	300.00	(300.0, 439.3)	(297.37, 321.46)
		Week 4 <= to < Week 6	33	390.58	86.68	439.29	(150.0, 589.3)	(359.85, 421.32)
		Week 6 <= to < Week 8	32	406.81	94.21	450.00	(150.0, 600.0)	(372.84, 440.78)
		Week 8 <= to < Week 10	32	454.02	145.07	450.00	(150.0, 600.0)	(401.71, 506.32)
		Week 10 <= to < Week 12	32	454.35	159.03	450.00	(139.3, 600.0)	(397.02, 511.69)
		Week 12 <= to < Week 16	31	447.93	172.51	450.00	(85.7, 600.0)	(384.65, 511.20)
		Week 16 <= to < Week 20	30	452.87	158.37	468.75	(144.6, 600.0)	(393.74, 512.01)
		Week 20 <= to < Week 24	26	456.97	166.44	510.03	(150.0, 600.0)	(389.74, 524.19)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.

5.3.5.1―6 表 14.2.3.4.4.1 より引用

表 2.7.3.3－83　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline	27	10.51	0.80	10.50	(8.9, 12.0)	(10.20, 10.83)							
		Week 2	27	10.55	0.99	10.60	(8.5, 12.1)	(10.16, 10.94)	27	0.03	0.57	0.20	(-1.1, 1.1)	(-0.19, 0.26)	0.765
		Week 4	27	10.51	1.07	10.70	(8.0, 12.1)	(10.09, 10.93)	27	0.00	0.77	0.00	(-1.5, 1.6)	(-0.31, 0.30)	0.980
		Week 6	26	10.54	1.02	10.90	(8.2, 12.0)	(10.13, 10.96)	26	-0.02	0.90	-0.05	(-1.8, 1.6)	(-0.38, 0.34)	0.914
		Week 8	26	10.87	1.14	11.20	(8.4, 12.5)	(10.41, 11.33)	26	0.31	1.04	0.15	(-1.6, 2.6)	(-0.11, 0.73)	0.139
		Week 10	26	10.88	0.95	10.70	(9.2, 12.6)	(10.49, 11.26)	26	0.32	0.98	0.40	(-1.6, 2.5)	(-0.08, 0.71)	0.115
		Week 12	26	11.04	0.94	11.15	(9.1, 13.1)	(10.66, 11.42)	26	0.48	1.11	0.25	(-1.5, 3.2)	(0.03, 0.93)	0.036
		Week 16	26	11.13	0.98	11.20	(9.1, 13.0)	(10.74, 11.53)	26	0.57	1.05	0.45	(-1.1, 3.1)	(0.15, 1.00)	0.010
		Week 20	23	11.56	0.98	11.70	(8.3, 13.0)	(11.14, 11.98)	23	0.92	1.15	0.90	(-1.7, 3.4)	(0.42, 1.42)	<0.001
		Week 24	21	11.30	1.08	11.70	(7.4, 12.4)	(10.81, 11.80)	21	0.69	1.12	0.70	(-2.6, 2.4)	(0.18, 1.20)	0.010
		Week 24(LOCF)	27	11.16	1.27	11.70	(7.4, 12.4)	(10.65, 11.66)	27	0.64	1.16	0.70	(-2.6, 2.6)	(0.18, 1.10)	0.008
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline	20	10.73	0.85	10.90	(9.3, 12.1)	(10.33, 11.13)							
		Week 2	20	10.81	1.09	10.75	(8.9, 13.8)	(10.30, 11.32)	20	0.08	0.53	0.10	(-0.7, 1.7)	(-0.17, 0.33)	0.511
		Week 4	20	10.97	1.03	11.10	(8.7, 12.8)	(10.48, 11.45)	20	0.24	0.55	0.35	(-0.9, 0.9)	(-0.02, 0.49)	0.073
		Week 6	20	11.06	1.13	10.80	(8.5, 13.5)	(10.53, 11.58)	20	0.33	0.70	0.20	(-1.1, 1.5)	(0.00, 0.65)	0.053
		Week 8	20	11.39	0.97	11.30	(8.9, 13.7)	(10.93, 11.85)	20	0.66	0.72	0.75	(-0.7, 1.8)	(0.32, 1.00)	<0.001
		Week 10	20	11.55	1.03	11.70	(9.3, 13.6)	(11.07, 12.03)	20	0.82	0.79	0.70	(-0.4, 2.3)	(0.45, 1.19)	<0.001
		Week 12	20	11.64	1.02	11.55	(9.1, 13.4)	(11.16, 12.12)	20	0.91	0.92	0.85	(-0.8, 2.5)	(0.48, 1.34)	<0.001
		Week 16	19	11.92	0.89	12.00	(9.5, 13.4)	(11.49, 12.35)	19	1.13	1.15	1.20	(-1.3, 3.0)	(0.57, 1.68)	<0.001
		Week 20	20	11.68	0.93	11.70	(9.9, 13.6)	(11.24, 12.11)	20	0.95	1.16	0.95	(-1.3, 2.8)	(0.40, 1.49)	0.002
		Week 24	20	11.75	0.96	11.90	(10.0, 13.2)	(11.30, 12.19)	20	1.02	1.15	1.10	(-1.5, 3.2)	(0.47, 1.56)	<0.001
		Week 24(LOCF)	20	11.75	0.96	11.90	(10.0, 13.2)	(11.30, 12.19)	20	1.02	1.15	1.10	(-1.5, 3.2)	(0.47, 1.56)	<0.001

表 2.7.3.3－83　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	Epoetinbeta pegol, >=15 (ug)	Baseline	9	10.91	1.21	11.60	(9.4, 12.1)	(9.98, 11.84)							
		Week 2	9	11.02	1.00	11.20	(9.5, 12.6)	(10.25, 11.79)	9	0.11	0.65	-0.20	(-0.6, 1.3)	(-0.39, 0.61)	0.623
		Week 4	9	10.67	1.26	10.60	(8.9, 12.6)	(9.70, 11.63)	9	-0.24	1.05	-0.10	(-1.5, 1.6)	(-1.05, 0.56)	0.505
		Week 6	9	10.49	1.22	10.60	(8.3, 11.9)	(9.55, 11.42)	9	-0.42	0.92	-0.80	(-1.5, 1.2)	(-1.13, 0.29)	0.208
		Week 8	8	10.51	1.28	10.55	(9.1, 12.9)	(9.44, 11.58)	8	-0.56	1.23	-0.60	(-2.4, 1.2)	(-1.59, 0.47)	0.238
		Week 10	8	10.51	0.86	10.30	(9.4, 11.9)	(9.79, 11.24)	8	-0.56	1.42	-0.70	(-2.4, 2.1)	(-1.75, 0.62)	0.299
		Week 12	7	10.44	0.99	10.20	(9.0, 11.9)	(9.53, 11.36)	7	-0.51	1.44	-0.80	(-2.2, 2.0)	(-1.84, 0.81)	0.380
		Week 16	7	10.30	1.05	10.30	(8.6, 11.7)	(9.33, 11.27)	7	-0.66	1.74	-1.20	(-2.6, 2.3)	(-2.26, 0.95)	0.356
		Week 20	7	10.43	1.30	10.70	(8.5, 12.1)	(9.22, 11.64)	7	-0.53	1.83	-0.90	(-3.2, 2.7)	(-2.22, 1.17)	0.474
		Week 24	6	10.35	1.41	10.60	(8.2, 12.1)	(8.87, 11.83)	6	-0.42	1.93	-1.00	(-2.6, 2.7)	(-2.44, 1.61)	0.620
		Week 24 (LOCF)	9	10.11	1.48	10.40	(8.2, 12.1)	(8.97, 11.25)	9	-0.80	1.80	-1.20	(-3.2, 2.7)	(-2.18, 0.58)	0.219
	Epoetinbeta pegol, <15 (ug)	Baseline	24	10.72	0.92	10.75	(9.1, 12.5)	(10.33, 11.11)							
		Week 2	24	10.69	1.05	10.85	(8.4, 12.4)	(10.24, 11.13)	24	-0.03	0.58	-0.15	(-0.8, 1.1)	(-0.28, 0.21)	0.779
		Week 4	24	10.67	1.15	10.90	(8.0, 12.3)	(10.18, 11.15)	24	-0.05	0.82	-0.10	(-1.7, 1.5)	(-0.40, 0.29)	0.748
		Week 6	24	10.91	1.03	10.85	(8.7, 12.2)	(10.48, 11.35)	24	0.19	0.99	0.00	(-1.8, 2.4)	(-0.23, 0.61)	0.354
		Week 8	23	11.09	1.09	11.20	(9.3, 12.7)	(10.62, 11.56)	23	0.38	1.07	0.40	(-1.9, 2.6)	(-0.08, 0.84)	0.099
		Week 10	24	11.34	0.94	11.35	(9.4, 13.0)	(10.94, 11.73)	24	0.62	1.02	0.65	(-1.6, 3.0)	(0.19, 1.05)	0.007
		Week 12	24	11.41	1.07	11.50	(9.4, 13.1)	(10.96, 11.86)	24	0.69	1.15	0.80	(-1.6, 2.9)	(0.20, 1.17)	0.007
		Week 16	24	11.30	0.89	11.40	(9.7, 12.5)	(10.92, 11.68)	24	0.58	1.19	0.70	(-1.9, 2.7)	(0.08, 1.08)	0.025
		Week 20	22	11.53	1.10	11.45	(9.3, 13.3)	(11.04, 12.02)	22	0.81	1.18	0.75	(-1.2, 2.9)	(0.28, 1.33)	0.004
		Week 24	19	11.54	0.95	11.30	(9.9, 13.2)	(11.08, 12.00)	19	0.68	1.06	0.70	(-1.0, 2.7)	(0.17, 1.19)	0.012
		Week 24 (LOCF)	24	11.44	0.94	11.25	(9.9, 13.2)	(11.04, 11.83)	24	0.72	1.09	0.70	(-1.0, 2.8)	(0.26, 1.18)	0.004

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.1—6 表 14.2.2.6.1 より引用

表 2.7.3.3－84　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	27	298.41	8.25	300.00	(257.1, 300.0)	(295.15, 301.68)
		Week 2 <= to < Week 4	27	287.70	59.63	300.00	(0.0, 321.4)	(264.11, 311.29)
		Week 4 <= to < Week 6	27	361.90	108.30	417.86	(0.0, 450.0)	(319.06, 404.75)
		Week 6 <= to < Week 8	26	401.79	81.44	450.00	(150.0, 450.0)	(368.89, 434.68)
		Week 8 <= to < Week 10	26	445.88	132.76	450.00	(150.0, 600.0)	(392.26, 499.50)
		Week 10 <= to < Week 12	26	477.20	151.86	578.57	(150.0, 600.0)	(415.86, 538.54)
		Week 12 <= to < Week 16	26	448.35	164.53	450.00	(150.0, 600.0)	(381.90, 514.81)
		Week 16 <= to < Week 20	24	455.36	167.94	525.00	(150.0, 600.0)	(384.44, 526.27)
		Week 20 <= to < Week 24	23	436.96	180.41	450.00	(150.0, 600.0)	(358.94, 514.97)
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	20	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	20	293.04	76.66	300.00	(0.0, 450.0)	(257.16, 328.91)
		Week 4 <= to < Week 6	20	351.43	99.58	300.00	(150.0, 450.0)	(304.82, 398.03)
		Week 6 <= to < Week 8	20	366.43	102.33	433.93	(150.0, 460.7)	(318.54, 414.32)
		Week 8 <= to < Week 10	20	397.50	153.42	450.00	(10.7, 600.0)	(325.70, 469.30)
		Week 10 <= to < Week 12	20	398.04	163.09	450.00	(0.0, 600.0)	(321.71, 474.37)
		Week 12 <= to < Week 16	20	390.54	175.44	450.00	(150.0, 664.3)	(308.43, 472.65)
		Week 16 <= to < Week 20	20	346.34	174.28	300.00	(10.7, 600.0)	(264.77, 427.90)
		Week 20 <= to < Week 24	20	352.50	163.41	300.00	(0.0, 600.0)	(276.02, 428.98)

表 2.7.3.3－84　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
	Epoetin beta pegol, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	9	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	9	303.57	10.71	300.00	(300.0, 332.1)	(295.34, 311.81)
		Week 4 <= to < Week 6	9	376.19	103.11	439.29	(150.0, 450.0)	(296.93, 455.45)
		Week 6 <= to < Week 8	8	393.75	111.60	450.00	(150.0, 450.0)	(300.45, 487.05)
		Week 8 <= to < Week 10	8	482.14	170.85	589.29	(150.0, 600.0)	(339.31, 624.98)
		Week 10 <= to < Week 12	8	506.25	137.42	600.00	(300.0, 600.0)	(391.37, 621.13)
		Week 12 <= to < Week 16	7	492.86	142.68	600.00	(300.0, 600.0)	(360.90, 624.81)
		Week 16 <= to < Week 20	7	514.29	118.02	600.00	(300.0, 600.0)	(405.14, 623.44)
		Week 20 <= to < Week 24	6	500.00	122.47	525.00	(300.0, 600.0)	(371.47, 628.53)
	Epoetin beta pegol, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	24	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	24	311.61	39.32	300.00	(300.0, 439.3)	(295.00, 328.21)
		Week 4 <= to < Week 6	24	395.98	81.50	439.29	(300.0, 589.3)	(361.57, 430.40)
		Week 6 <= to < Week 8	24	411.16	89.97	450.00	(300.0, 600.0)	(373.17, 449.15)
		Week 8 <= to < Week 10	24	444.64	138.26	450.00	(203.6, 600.0)	(386.26, 503.03)
		Week 10 <= to < Week 12	24	437.05	164.60	450.00	(139.3, 600.0)	(367.55, 506.56)
		Week 12 <= to < Week 16	24	434.82	180.87	450.00	(85.7, 600.0)	(358.45, 511.20)
		Week 16 <= to < Week 20	23	434.18	166.42	450.00	(144.6, 600.0)	(362.21, 506.15)
		Week 20 <= to < Week 24	20	444.06	178.16	510.03	(150.0, 600.0)	(360.67, 527.44)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.

5.3.5.1—6 表 14.2.3.4.5.1 より引用

2.7.3.3.3.1.2　ベースラインの CRP 別の検討（NDD-CKD）

ベースラインの CRP と 24 週後の Hb 値の相関を図 2.7.3.3－49 に示した．ベースラインの CRP と 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量の相関を図 2.7.3.3－50 に示した．

MT-6548 群において，ベースラインの CRP と 24 週後の Hb 値の間に明らかな相関は認められず，ベースラインの CRP と 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量の間にも明らかな相関は認められなかった．

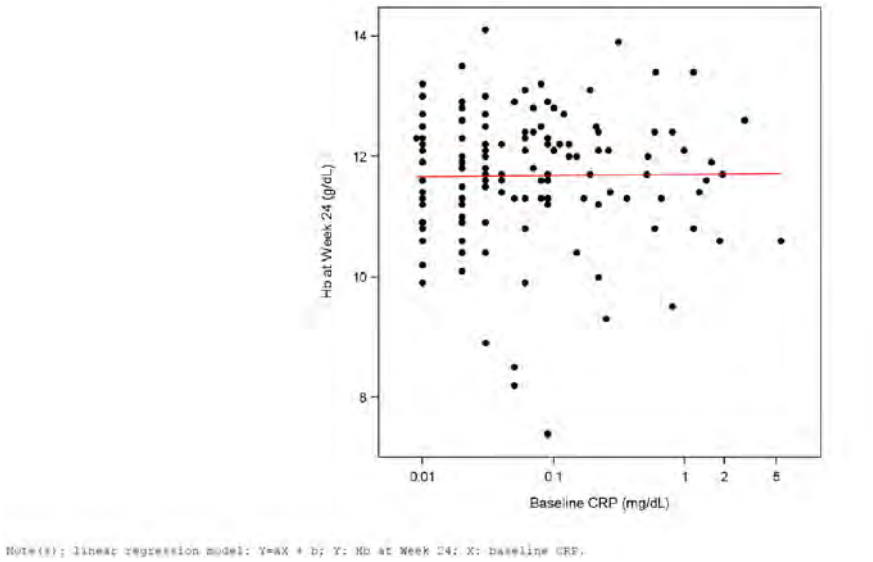


図 2.7.3.3－49　ベースラインの CRP と 24 週後の Hb 値の相関（FAS）（MT-6548-J01 試験）

5.3.5.1—6 図 14.2.1.8.1 より引用

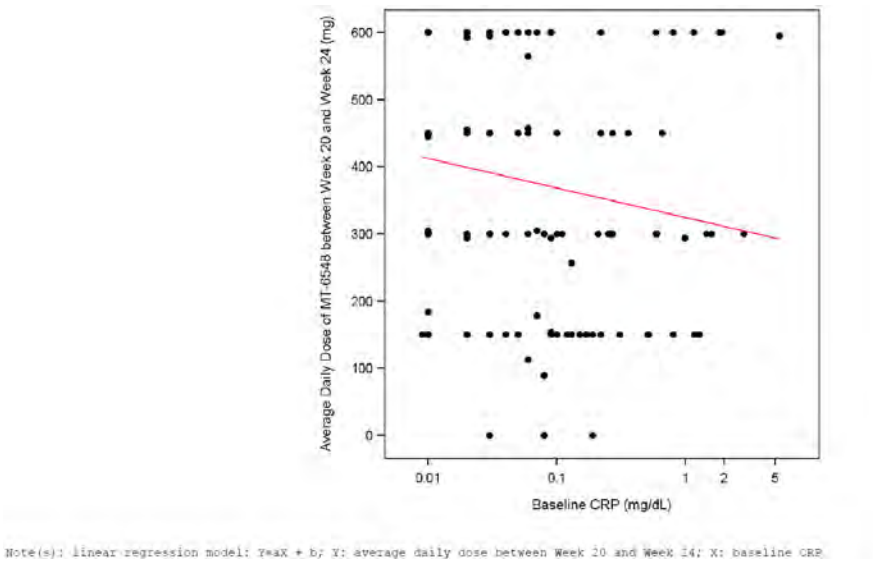


図 2.7.3.3－50　ベースラインの CRP と 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量の相関（FAS）（MT-6548-J01 試験）

5.3.5.1—6 図 14.2.4.9.1 より引用

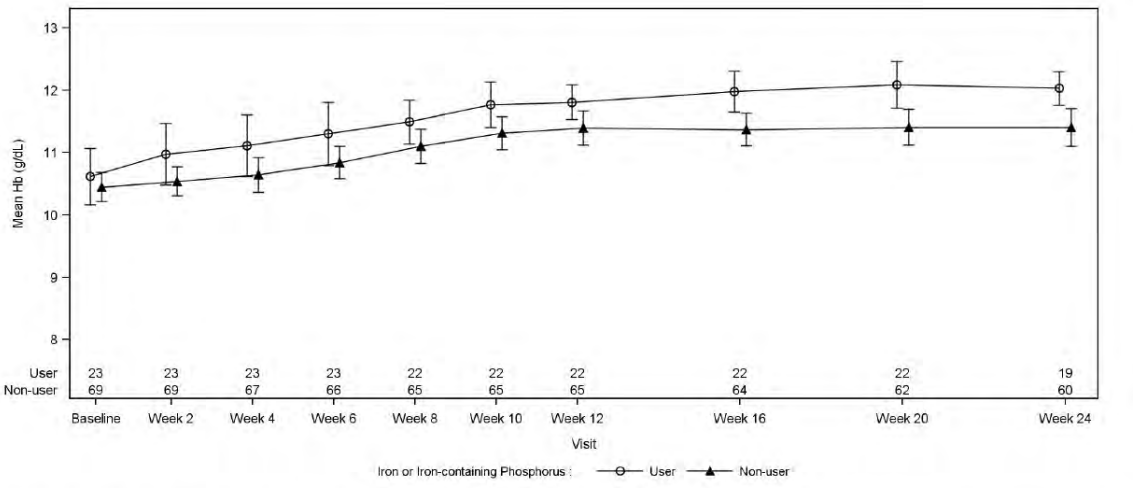
なお，ベースライン時の CRP を層別因子として検討した部分集団解析の結果，MT-6548 群において，ベースラインの CRP が高値の部分集団（0.31 mg/dL 以上）と低値の部分集団（0.31 mg/dL 未満）の，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，それぞれ 11.70 g/dL 及び 11.66 g/dL，20 週～24 週後の 1 日平均投与量は，それぞれ 359.46 mg 及び 381.83 mg であり，Hb 値及び投与量はベースラインの CRP によらず同程度であった．また，darbepoetin 群において，ベースラインの CRP が高値の部分集団と低値の部分集団の，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，それぞれ 11.79 g/dL 及び 11.95 g/dL，20 週～24 週後の週あたりの平均投与量は，それぞれ 41.42 μg/週及び 23.21 μg/週であり，Hb 値はベースラインの CRP によらず同程度であった一方，投与量はベースラインの CRP が高値の部分集団で，低値の部分集団と比べて多い傾向が見られた（2.7.3.3.3.1.4）．

2.7.3.3.3.1.3　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の検討（NDD-CKD）

治療期間を通した鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の推移を図 2.7.3.3－51，その記述統計量を表 2.7.3.3－85 に示した．治療期間を通した鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移を図 2.7.3.3－52，その記述統計量を表 2.7.3.3－86 に示した．なお，層別因子に用いた鉄剤は，溶性ピロリン酸第二鉄，クエン酸第一鉄ナトリウム，硫酸鉄水和物，含糖酸化鉄及びフマル酸第一鉄とし，層別因子に用いた鉄含有リン吸着剤は，クエン酸第二鉄水和物及びスクロオキシ水酸化鉄とした．

治療期間を通した鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値について，鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を治療期間I期中に継続して使用していた部分集団及び一度も使用しなかった部分集団のいずれにおいても，MT-6548 群の Hb 値の平均値は上昇し，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，それぞれ 12.02 g/dL 及び 11.40 g/dL であり，目標範囲内であった．

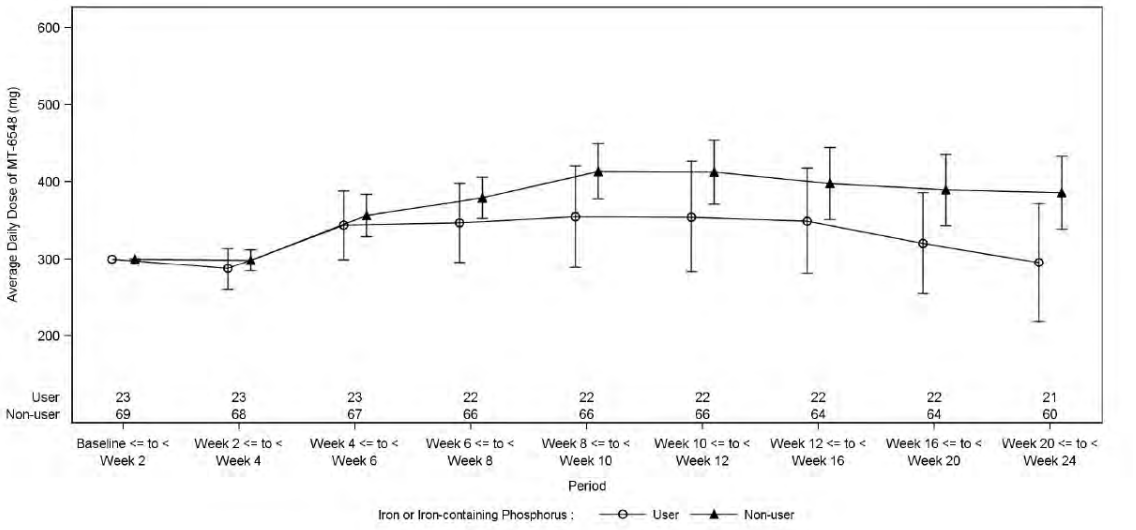
治療期間を通した鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量について，鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を治療期間I期中に継続して使用していた部分集団及び一度も使用しなかった部分集団において，20 週～24 週後における 1 日平均投与量の平均値は，それぞれ 295.67 mg/日及び 386.26 mg/日であった．



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.

図 2.7.3.3－51　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験）

5.3.5.1—8 図 14.2.1.6.1.2 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.

図 2.7.3.3－52　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験）

5.3.5.1—8 図 14.2.4.7.1.2 より引用

表 2.7.3.3－85　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Iron or Iron-containing Phosphorus	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	User	Baseline	23	10.62	1.04	10.70	(8.0, 12.1)	(10.17, 11.07)							
		Week 2	23	10.98	1.14	11.00	(8.4, 13.8)	(10.49, 11.47)	23	0.36	0.77	0.20	(-1.0, 1.7)	(0.03, 0.69)	0.035
		Week 4	23	11.11	1.14	11.30	(8.0, 12.8)	(10.62, 11.60)	23	0.49	0.75	0.50	(-1.1, 1.9)	(0.17, 0.82)	0.005
		Week 6	23	11.30	1.18	11.50	(8.3, 13.5)	(10.79, 11.81)	23	0.68	1.09	0.60	(-1.3, 2.9)	(0.21, 1.15)	0.007
		Week 8	22	11.49	0.80	11.55	(9.5, 13.7)	(11.14, 11.85)	22	0.83	0.87	0.85	(-0.5, 3.2)	(0.44, 1.21)	<0.001
		Week 10	22	11.77	0.82	11.65	(10.0, 13.6)	(11.41, 12.13)	22	1.10	1.15	1.05	(-1.7, 4.1)	(0.60, 1.61)	<0.001
		Week 12	22	11.81	0.64	11.75	(10.4, 12.9)	(11.53, 12.09)	22	1.15	1.32	1.15	(-1.3, 4.9)	(0.56, 1.73)	<0.001
		Week 16	22	11.98	0.73	12.00	(10.3, 13.5)	(11.65, 12.30)	22	1.31	1.51	1.30	(-1.8, 4.6)	(0.64, 1.98)	<0.001
		Week 20	22	12.09	0.84	12.20	(10.9, 14.6)	(11.72, 12.46)	22	1.43	1.41	1.30	(-1.2, 4.8)	(0.80, 2.05)	<0.001
		Week 24	19	12.03	0.56	12.10	(10.8, 13.1)	(11.76, 12.30)	19	1.22	0.92	1.40	(-0.8, 3.3)	(0.77, 1.66)	<0.001
		Week 24 (LOCF)	23	11.88	0.94	12.10	(8.3, 13.1)	(11.47, 12.28)	23	1.26	1.16	1.40	(-1.3, 3.6)	(0.76, 1.76)	<0.001
MT-6548	Non-user	Baseline	69	10.45	0.96	10.40	(8.2, 12.5)	(10.22, 10.68)							
		Week 2	69	10.54	0.96	10.70	(8.4, 12.6)	(10.31, 10.77)	69	0.09	0.63	0.10	(-1.1, 1.4)	(-0.06, 0.24)	0.228
		Week 4	67	10.64	1.13	10.90	(8.0, 13.1)	(10.37, 10.92)	67	0.19	0.96	0.20	(-1.7, 2.8)	(-0.05, 0.42)	0.115
		Week 6	66	10.84	1.07	10.90	(8.2, 12.8)	(10.58, 11.10)	66	0.37	1.00	0.40	(-1.8, 2.6)	(0.12, 0.61)	0.004
		Week 8	65	11.10	1.12	11.30	(8.4, 13.1)	(10.83, 11.38)	65	0.64	1.13	0.70	(-1.9, 3.0)	(0.36, 0.92)	<0.001
		Week 10	65	11.31	1.07	11.50	(8.3, 13.3)	(11.05, 11.58)	65	0.84	1.21	0.80	(-2.4, 4.0)	(0.54, 1.14)	<0.001
		Week 12	65	11.40	1.10	11.60	(8.3, 13.4)	(11.12, 11.67)	65	0.94	1.27	0.90	(-2.2, 3.7)	(0.63, 1.26)	<0.001
		Week 16	64	11.37	1.03	11.40	(8.6, 13.4)	(11.11, 11.63)	64	0.90	1.29	1.00	(-2.6, 4.0)	(0.57, 1.22)	<0.001
		Week 20	62	11.41	1.13	11.55	(8.5, 13.6)	(11.12, 11.70)	62	0.91	1.39	1.00	(-3.2, 4.4)	(0.56, 1.26)	<0.001
		Week 24	60	11.41	1.16	11.55	(8.2, 14.1)	(11.10, 11.71)	60	0.93	1.42	0.90	(-2.6, 4.3)	(0.56, 1.30)	<0.001
		Week 24 (LOCF)	69	11.27	1.23	11.50	(8.2, 14.1)	(10.97, 11.56)	69	0.82	1.46	0.90	(-3.2, 4.3)	(0.46, 1.17)	<0.001

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.

5.3.5.1—8 表 14.2.2.7.16.2 より引用

表 2.7.3.3－86　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験）

Treatment Group	Iron or Iron-containing Phosphorus	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	User	Baseline <= to < Week 2	23	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	23	286.96	62.55	300.00	(0.0, 300.0)	(259.91, 314.01)
		Week 4 <= to < Week 6	23	343.79	103.57	300.00	(150.0, 450.0)	(299.00, 388.58)
		Week 6 <= to < Week 8	22	346.75	115.47	300.00	(150.0, 589.3)	(295.56, 397.95)
		Week 8 <= to < Week 10	22	355.03	149.13	300.00	(10.7, 600.0)	(288.91, 421.15)
		Week 10 <= to < Week 12	22	354.55	162.59	300.00	(0.0, 600.0)	(282.46, 426.63)
		Week 12 <= to < Week 16	22	349.19	154.41	300.00	(150.0, 600.0)	(280.73, 417.65)
		Week 16 <= to < Week 20	22	320.70	148.48	300.00	(10.7, 600.0)	(254.86, 386.53)
		Week 20 <= to < Week 24	21	295.36	169.04	300.00	(0.0, 600.0)	(218.41, 372.30)
	Non-user	Baseline <= to < Week 2	69	299.38	5.16	300.00	(257.1, 300.0)	(298.14, 300.62)
		Week 2 <= to < Week 4	68	297.95	57.99	300.00	(0.0, 450.0)	(283.92, 311.99)
		Week 4 <= to < Week 6	67	356.61	113.57	417.86	(0.0, 589.3)	(328.91, 384.31)
		Week 6 <= to < Week 8	66	379.38	109.10	450.00	(0.0, 600.0)	(352.56, 406.20)
		Week 8 <= to < Week 10	66	413.80	146.05	450.00	(0.0, 600.0)	(377.90, 449.70)
		Week 10 <= to < Week 12	66	412.66	168.04	450.00	(0.0, 600.0)	(371.35, 453.97)
		Week 12 <= to < Week 16	64	398.02	185.47	450.00	(0.0, 600.0)	(351.69, 444.35)
		Week 16 <= to < Week 20	64	389.66	184.57	447.32	(0.0, 600.0)	(343.55, 435.76)
		Week 20 <= to < Week 24	60	386.36	183.68	383.04	(0.0, 600.0)	(338.91, 433.81)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.

5.3.5.1—8 表 14.2.3.4.7.1.2 より引用

2.7.3.3.3.1.4　被験者背景別の検討（NDD-CKD）

MT-6548-J01 試験における，MMRM を用いた被験者背景別の 24 週後の Hb 値についての部分集団解析の結果を表 2.7.3.3－87，被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量についての部分集団解析の結果を表 2.7.3.3－88 に示した．なお，層別因子に用いた CYP2B6 誘導作用を持つ薬剤は 2.7.3.6 に示した．

MMRM を用いた被験者背景別の 24 週後の Hb 値についての部分集団解析において，有効性に影響を与える背景因子を検討するために，被験者数が 10 名以上の層別区分の間で，MT-6548 群における層別区分間の Hb 値の LSMean の差が 0.5 g/dL 以上である層別因子を確認した．当該基準に該当した層別因子は，年齢，病因，罹病期間，喫煙状況及び前治療 ESA 製剤の用量であった．また，被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量についての部分集団解析において，有効性に影響を与える背景因子を検討するために，被験者数が 10 名以上の層別区分の間で，MT-6548 群における層別区分間の 20 週～24 週後の 1 日平均投与量の差が 150 mg 以上である背景因子を確認した．当該基準に該当した層別因子は，病因であった．

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Sex	Male	MT-6548	75	10.44 (0.92)	11.54	0.12	(11.31, 11.77)	
		darbepoetin	73	10.48 (0.85)	11.92	0.12	(11.69, 12.15)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.38	0.16	(-0.71, -0.06)	0.020
	Female	MT-6548	76	10.44 (0.91)	11.79	0.10	(11.59, 11.99)	
		darbepoetin	80	10.56 (0.91)	11.94	0.09	(11.76, 12.13)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.15	0.14	(-0.42, 0.12)	0.277
Age at Informed Consent (years)	<65	MT-6548	33	10.42 (0.94)	11.90	0.16	(11.59, 12.21)	
		darbepoetin	28	10.68 (0.92)	11.99	0.17	(11.65, 12.34)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.09	0.24	(-0.56, 0.37)	0.695
	>=65	MT-6548	118	10.44 (0.91)	11.60	0.09	(11.43, 11.77)	
		darbepoetin	125	10.49 (0.87)	11.91	0.08	(11.74, 12.07)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.31	0.12	(-0.54, -0.07)	0.010
	<75	MT-6548	81	10.46 (0.86)	11.91	0.10	(11.71, 12.10)	
		darbepoetin	79	10.60 (0.77)	11.89	0.10	(11.69, 12.09)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.02	0.14	(-0.27, 0.30)	0.912
	>=75	MT-6548	70	10.41 (0.98)	11.37	0.12	(11.14, 11.59)	
		darbepoetin	74	10.44 (0.99)	11.95	0.11	(11.74, 12.17)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.59	0.16	(-0.90, -0.28)	<0.001

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Weight (kg)	<60	MT-6548	95	10.46 (0.91)	11.61	0.10	(11.42, 11.79)	
		darbepoetin	92	10.56 (0.88)	11.93	0.10	(11.74, 12.12)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.32	0.13	(-0.59, -0.06)	0.017
	>=60	MT-6548	56	10.40 (0.92)	11.78	0.13	(11.53, 12.03)	
		darbepoetin	61	10.46 (0.89)	11.90	0.12	(11.67, 12.14)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.13	0.17	(-0.47, 0.22)	0.472
BMI (kg/m^2)	<25	MT-6548	100	10.41 (0.88)	11.63	0.09	(11.45, 11.82)	
		darbepoetin	111	10.53 (0.88)	11.89	0.09	(11.72, 12.06)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.26	0.13	(-0.51, -0.01)	0.045
	>=25	MT-6548	51	10.50 (0.98)	11.76	0.13	(11.49, 12.02)	
		darbepoetin	42	10.50 (0.90)	12.02	0.15	(11.73, 12.31)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.27	0.20	(-0.66, 0.13)	0.183

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Etiology of CKD	Diabetes	MT-6548	43	10.42 (0.79)	11.98	0.15	(11.69, 12.27)	
		darbepoetin	48	10.48 (0.92)	12.02	0.14	(11.75, 12.30)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.04	0.21	(-0.44, 0.36)	0.845
	Hypertension	MT-6548	52	10.49 (1.00)	11.43	0.13	(11.17, 11.69)	
		darbepoetin	60	10.48 (0.92)	11.96	0.12	(11.72, 12.20)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.53	0.18	(-0.88, -0.17)	0.004
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	MT-6548	20	10.38 (0.88)	11.39	0.20	(10.99, 11.79)	
		darbepoetin	31	10.70 (0.79)	11.74	0.15	(11.44, 12.05)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.35	0.25	(-0.86, 0.15)	0.165
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	MT-6548	4	10.48 (0.46)	11.38	0.49	(10.37, 12.40)	
		darbepoetin	2	10.75 (0.92)	12.06	1.09	(9.81, 14.32)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.68	1.29	(-3.36, 2.00)	0.605
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	MT-6548	13	10.29 (0.74)	11.79	0.32	(11.16, 12.43)	
		darbepoetin	9	10.93 (0.85)	11.54	0.38	(10.77, 12.31)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.25	0.50	(-0.76, 1.27)	0.617
	Neoplasms/Tumors	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Duration of Anemia from CKD (years)	<1	MT-6548	50	10.50 (0.90)	11.52	0.14	(11.25, 11.79)	
		darbepoetin	51	10.51 (0.84)	11.99	0.13	(11.72, 12.25)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.47	0.19	(-0.84, -0.09)	0.015
	1<= to <5	MT-6548	78	10.44 (0.95)	11.87	0.10	(11.66, 12.07)	
		darbepoetin	80	10.54 (0.96)	12.00	0.10	(11.80, 12.20)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.14	0.15	(-0.42, 0.15)	0.345
	>=5	MT-6548	23	10.30 (0.82)	11.30	0.20	(10.91, 11.68)	
		darbepoetin	22	10.48 (0.65)	11.61	0.20	(11.22, 12.01)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.32	0.28	(-0.88, 0.24)	0.265
Complications	Hypertension	MT-6548	147	10.44 (0.91)	11.66	0.08	(11.51, 11.81)	
		darbepoetin	145	10.51 (0.89)	11.92	0.08	(11.77, 12.07)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.26	0.11	(-0.48, -0.05)	0.017
	Diabetes	MT-6548	57	10.38 (0.84)	11.88	0.13	(11.62, 12.14)	
		darbepoetin	62	10.47 (0.86)	11.92	0.12	(11.68, 12.17)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.04	0.18	(-0.40, 0.32)	0.817
	Dyslipidaemia	MT-6548	94	10.44 (0.97)	11.75	0.09	(11.57, 11.93)	
		darbepoetin	100	10.55 (0.87)	11.95	0.09	(11.78, 12.12)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.20	0.13	(-0.45, 0.05)	0.115

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Baseline Hb (g/dL)	<9	MT-6548	8	8.44 (0.50)	11.54	0.49	(10.55, 12.53)	
		darbepoetin	7	8.37 (0.19)	11.54	0.48	(10.55, 12.53)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.00	0.55	(-1.12, 1.11)	0.995
	9<= to <11	MT-6548	96	10.10 (0.49)	11.59	0.10	(11.39, 11.78)	
		darbepoetin	96	10.19 (0.49)	11.88	0.10	(11.68, 12.07)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.29	0.14	(-0.57, -0.02)	0.036
	>=11	MT-6548	47	11.48 (0.36)	11.85	0.12	(11.61, 12.09)	
		darbepoetin	50	11.45 (0.42)	12.05	0.13	(11.80, 12.30)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.20	0.15	(-0.50, 0.10)	0.195
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)	<15	MT-6548	60	10.25 (0.82)	11.62	0.13	(11.36, 11.89)	
		darbepoetin	50	10.48 (0.96)	11.91	0.14	(11.63, 12.20)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.29	0.19	(-0.67, 0.09)	0.140
	15<= to <30	MT-6548	54	10.57 (1.01)	11.69	0.12	(11.45, 11.92)	
		darbepoetin	70	10.57 (0.90)	11.92	0.11	(11.71, 12.13)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.23	0.16	(-0.54, 0.08)	0.145
	30<= to <60	MT-6548	37	10.55 (0.88)	11.74	0.15	(11.44, 12.04)	
		darbepoetin	32	10.46 (0.73)	12.04	0.16	(11.73, 12.35)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.30	0.21	(-0.72, 0.12)	0.161
	>=60	MT-6548	0					
		darbepoetin	1	11.20 (-)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	MT-6548	146	10.46 (0.92)	11.66	0.08	(11.50, 11.81)	
		darbepoetin	151	10.52 (0.88)	11.94	0.07	(11.80, 12.09)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.29	0.11	(-0.50, -0.08)	0.008
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	MT-6548	4	9.95 (0.68)				
		darbepoetin	1	10.10 (-)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	AST >80 or ALT >90	MT-6548	1	9.80 (-)				
		darbepoetin	1	11.10 (-)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
Baseline CRP (mg/dL)	<0.31	MT-6548	128	10.48 (0.90)	11.66	0.08	(11.50, 11.83)	
		darbepoetin	133	10.58 (0.84)	11.95	0.08	(11.79, 12.10)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.28	0.11	(-0.51, -0.06)	0.012
	>=0.31	MT-6548	23	10.18 (0.98)	11.70	0.22	(11.27, 12.14)	
		darbepoetin	20	10.16 (1.06)	11.79	0.23	(11.33, 12.24)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.09	0.32	(-0.71, 0.54)	0.789

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)	<82	MT-6548	48	10.39 (0.66)	11.65	0.13	(11.40, 11.90)	
		darbepoetin	53	10.61 (0.81)	11.96	0.12	(11.72, 12.19)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.31	0.18	(-0.65, 0.04)	0.081
	82<= to <155	MT-6548	49	10.73 (0.86)	11.75	0.14	(11.48, 12.02)	
		darbepoetin	52	10.62 (0.88)	12.01	0.13	(11.77, 12.26)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.26	0.18	(-0.62, 0.10)	0.159
	>=155	MT-6548	54	10.22 (1.08)	11.61	0.13	(11.35, 11.87)	
		darbepoetin	48	10.32 (0.93)	11.76	0.14	(11.48, 12.03)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.15	0.19	(-0.53, 0.23)	0.450
Baseline TSAT (%)	<25	MT-6548	44	10.41 (0.93)	11.67	0.14	(11.39, 11.94)	
		darbepoetin	53	10.44 (0.89)	12.01	0.13	(11.75, 12.26)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.34	0.19	(-0.71, 0.03)	0.073
	25<= to <34	MT-6548	53	10.47 (0.86)	11.80	0.12	(11.56, 12.04)	
		darbepoetin	47	10.54 (0.96)	11.91	0.13	(11.66, 12.16)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.11	0.18	(-0.45, 0.24)	0.540
	>=34	MT-6548	54	10.44 (0.96)	11.49	0.14	(11.22, 11.76)	
		darbepoetin	53	10.59 (0.81)	11.79	0.14	(11.52, 12.06)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.30	0.19	(-0.67, 0.08)	0.119

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Smoking Status	Never Smoked	MT-6548	87	10.46 (0.92)	11.83	0.09	(11.65, 12.02)	
		darbepoetin	86	10.55 (0.91)	11.92	0.09	(11.74, 12.10)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.09	0.13	(-0.35, 0.17)	0.499
	Ex-Smoker	MT-6548	53	10.39 (0.94)	11.32	0.14	(11.04, 11.59)	
		darbepoetin	49	10.50 (0.81)	11.92	0.15	(11.63, 12.20)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.60	0.20	(-1.00, -0.21)	0.003
	Current Smoker	MT-6548	11	10.50 (0.76)	12.25	0.37	(11.53, 12.98)	
		darbepoetin	18	10.47 (0.96)	11.96	0.24	(11.48, 12.44)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.29	0.46	(-0.62, 1.20)	0.528
Concomitant Medications of Oral Iron at Baseline	Yes	MT-6548	34	10.67 (0.94)	11.86	0.15	(11.55, 12.16)	
		darbepoetin	29	10.40 (0.90)	11.95	0.17	(11.62, 12.29)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.10	0.23	(-0.55, 0.35)	0.670
	No	MT-6548	117	10.37 (0.90)	11.61	0.09	(11.44, 11.78)	
		darbepoetin	124	10.55 (0.88)	11.91	0.08	(11.75, 12.07)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.30	0.12	(-0.54, -0.07)	0.012
Concomitant Medications of Oral Iron at Week 24	Yes	MT-6548	54	10.40 (0.94)	11.83	0.13	(11.59, 12.08)	
		darbepoetin	49	10.32 (0.83)	12.24	0.13	(11.98, 12.50)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.40	0.18	(-0.76, -0.04)	0.028
	No	MT-6548	97	10.46 (0.90)	11.57	0.10	(11.38, 11.76)	
		darbepoetin	104	10.62 (0.89)	11.77	0.09	(11.59, 11.94)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.20	0.13	(-0.46, 0.06)	0.129

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	MT-6548	1	9.60 (-)				
		darbepoetin	2	11.05 (0.35)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	No	MT-6548	150	10.44 (0.91)	11.67	0.08	(11.52, 11.82)	
		darbepoetin	151	10.52 (0.88)	11.92	0.08	(11.77, 12.07)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.25	0.11	(-0.46, -0.04)	0.018
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Week 24	Yes	MT-6548	1	9.60 (-)				
		darbepoetin	2	11.05 (0.35)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	No	MT-6548	150	10.44 (0.91)	11.67	0.08	(11.52, 11.82)	
		darbepoetin	151	10.52 (0.88)	11.92	0.08	(11.77, 12.07)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.25	0.11	(-0.46, -0.04)	0.018

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Prior ESA Treatment: Medication	Epoetin	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	Darbepoetin alfa	MT-6548	47	10.61 (0.82)	11.51	0.13	(11.26, 11.76)	
		darbepoetin	45	10.92 (0.89)	11.79	0.13	(11.54, 12.04)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.28	0.18	(-0.64, 0.07)	0.116
	Epoetin beta pegol	MT-6548	33	10.77 (0.99)	11.20	0.18	(10.85, 11.55)	
		darbepoetin	37	10.85 (0.69)	11.87	0.16	(11.55, 12.18)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.67	0.24	(-1.13, -0.20)	0.005
	Other	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Darbepoetin alfa, <10	MT-6548	15	10.82 (0.91)	11.81	0.20	(11.41, 12.21)	
		darbepoetin	15	11.20 (0.78)	11.70	0.20	(11.30, 12.10)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.11	0.29	(-0.46, 0.68)	0.714
	Darbepoetin alfa, 10<= to <15	MT-6548	5	10.46 (0.65)	11.80	0.31	(11.05, 12.56)	
		darbepoetin	1	10.00 (-)	12.68	0.71	(10.94, 14.41)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.87	0.78	(-2.79, 1.05)	0.307
	Darbepoetin alfa, >=15	MT-6548	27	10.51 (0.80)	11.24	0.18	(10.89, 11.59)	
		darbepoetin	29	10.81 (0.93)	11.83	0.16	(11.51, 12.15)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.59	0.24	(-1.07, -0.11)	0.016

表 2.7.3.3－87　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Epoetin beta pegol, <6.25	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	Epoetin beta pegol, 6.25<= to <12.5	MT-6548	9	10.66 (0.87)	11.54	0.27	(11.00, 12.08)	
		darbepoetin	16	11.06 (0.64)	11.65	0.20	(11.25, 12.05)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.11	0.34	(-0.79, 0.57)	0.746
	Epoetin beta pegol, >=12.5	MT-6548	24	10.82 (1.05)	11.06	0.22	(10.62, 11.50)	
		darbepoetin	21	10.69 (0.71)	12.07	0.23	(11.62, 12.52)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-1.01	0.32	(-1.64, -0.38)	0.002
Concomitant Medications of CYP2B6 Substrates	Yes	MT-6548	11	10.05 (0.63)				
		darbepoetin	6	10.87 (0.92)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	No	MT-6548	140	10.47 (0.93)	11.69	0.08	(11.53, 11.84)	
		darbepoetin	147	10.51 (0.88)	11.93	0.08	(11.78, 12.08)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.25	0.11	(-0.46, -0.03)	0.024

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): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): Baseline Serum Ferritin, Baseline TSAT and each Prior ESA Treatment Total Weekly Dose are divided into three categories by the 3-quantiles.
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.
Note(s): Subjects only in conversion group are included in analysis of 'Prior ESA Treatment'.

5.3.5.1—6 表 11.4.2－4 より引用

表 2.7.3.3－88　被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Sex	Male	MT-6548	66	392.37	188.19	450.00	(0.0, 600.0)	(346.11, 438.63)
		darbepoetin	67	31.88	30.03	22.50	(0.0, 180.0)	(24.56, 39.21)
	Female	MT-6548	70	365.50	188.49	300.00	(0.0, 600.0)	(320.55, 410.44)
		darbepoetin	78	19.97	22.74	15.00	(0.0, 174.2)	(14.84, 25.10)
Age at Informed Consent (years)	<65	MT-6548	31	389.37	192.44	305.36	(0.0, 600.0)	(318.78, 459.96)
		darbepoetin	25	20.25	14.60	15.00	(3.8, 52.5)	(14.22, 26.28)
	>=65	MT-6548	105	375.34	187.65	300.00	(0.0, 600.0)	(339.03, 411.66)
		darbepoetin	120	26.56	28.77	15.00	(0.0, 180.0)	(21.36, 31.76)
	<75	MT-6548	75	389.36	191.85	305.36	(0.0, 600.0)	(345.22, 433.50)
		darbepoetin	76	22.68	19.23	15.00	(0.0, 90.0)	(18.28, 27.07)
	>=75	MT-6548	61	365.24	184.15	300.00	(0.0, 600.0)	(318.07, 412.40)
		darbepoetin	69	28.56	33.31	15.00	(0.0, 180.0)	(20.55, 36.56)
Weight (kg)	<60	MT-6548	87	368.19	195.15	300.00	(0.0, 600.0)	(326.60, 409.78)
		darbepoetin	88	22.15	18.40	15.00	(0.0, 90.0)	(18.25, 26.04)
	>=60	MT-6548	49	396.91	175.40	450.00	(112.5, 600.0)	(346.53, 447.29)
		darbepoetin	57	30.61	35.98	15.00	(0.0, 180.0)	(21.07, 40.16)
BMI (kg/m^2)	<25	MT-6548	92	372.42	195.59	300.00	(0.0, 600.0)	(331.91, 412.92)
		darbepoetin	107	24.46	24.68	15.00	(0.0, 180.0)	(19.72, 29.19)
	>=25	MT-6548	44	391.34	172.94	377.68	(90.0, 600.0)	(338.77, 443.92)
		darbepoetin	38	28.34	32.65	15.00	(0.0, 174.2)	(17.61, 39.08)

表 2.7.3.3－88　被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Etiology of CKD	Diabetes	MT-6548	40	375.15	189.13	300.00	(0.0, 600.0)	(314.66, 435.64)
		darbepoetin	45	30.73	30.62	30.00	(3.8, 180.0)	(21.53, 39.93)
	Hypertension	MT-6548	46	390.98	182.98	450.00	(0.0, 600.0)	(336.64, 445.32)
		darbepoetin	55	23.46	28.10	15.00	(0.0, 174.2)	(15.86, 31.06)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	MT-6548	18	481.40	157.16	597.58	(150.0, 600.0)	(403.25, 559.56)
		darbepoetin	31	22.52	19.68	15.00	(0.0, 90.0)	(15.30, 29.74)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	MT-6548	4	374.95	195.05	374.91	(150.0, 600.0)	(64.58, 685.32)
		darbepoetin	1	7.50	-	7.50	(7.5, 7.5)	-
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	MT-6548	13	262.50	187.50	150.00	(0.0, 600.0)	(149.19, 375.81)
		darbepoetin	9	22.83	15.13	15.00	(7.5, 45.0)	(11.21, 34.46)
	Neoplasms/Tumors	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
Duration of Anemia from CKD (years)	<1	MT-6548	46	377.78	189.04	372.41	(0.0, 600.0)	(321.64, 433.91)
		darbepoetin	48	24.24	21.36	15.00	(0.0, 90.0)	(18.04, 30.44)
	1<= to <5	MT-6548	69	360.05	185.28	300.00	(0.0, 600.0)	(315.55, 404.56)
		darbepoetin	76	25.65	31.07	15.00	(0.0, 180.0)	(18.55, 32.75)
	>=5	MT-6548	21	440.95	191.05	564.71	(0.0, 600.0)	(353.98, 527.91)
		darbepoetin	21	27.67	22.83	30.00	(0.0, 75.0)	(17.28, 38.07)

表 2.7.3.3－88　被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Complications	Hypertension	MT-6548	133	376.06	188.44	300.00	(0.0, 600.0)	(343.74, 408.39)
		darbepoetin	137	25.32	27.15	15.00	(0.0, 180.0)	(20.73, 29.91)
	Diabetes	MT-6548	49	401.14	189.69	450.00	(0.0, 600.0)	(346.66, 455.63)
		darbepoetin	57	28.86	29.05	22.50	(0.0, 180.0)	(21.15, 36.57)
	Dyslipidaemia	MT-6548	87	415.94	169.38	450.00	(0.0, 600.0)	(379.84, 452.04)
		darbepoetin	93	25.09	28.22	15.00	(0.0, 180.0)	(19.28, 30.91)
Baseline Hb (g/dL)	<9	MT-6548	8	422.48	214.82	522.32	(90.0, 600.0)	(242.88, 602.07)
		darbepoetin	7	14.82	15.28	11.48	(0.0, 45.0)	(0.69, 28.95)
	9<= to <11	MT-6548	84	394.99	193.46	450.00	(0.0, 600.0)	(353.00, 436.97)
		darbepoetin	88	28.15	31.84	15.00	(0.0, 180.0)	(21.40, 34.90)
	>=11	MT-6548	44	339.15	169.95	300.00	(0.0, 600.0)	(287.48, 390.82)
		darbepoetin	50	22.26	16.22	15.00	(0.0, 75.0)	(17.65, 26.87)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)	<15	MT-6548	52	364.13	191.79	300.00	(0.0, 600.0)	(310.74, 417.53)
		darbepoetin	47	33.17	31.32	30.00	(3.8, 174.2)	(23.97, 42.36)
	15<= to <30	MT-6548	49	376.48	189.00	450.00	(0.0, 600.0)	(322.19, 430.76)
		darbepoetin	66	23.72	26.02	15.00	(0.0, 180.0)	(17.32, 30.12)
	30<= to <60	MT-6548	35	402.83	184.36	444.83	(150.0, 600.0)	(339.50, 466.16)
		darbepoetin	31	18.13	18.55	15.00	(0.0, 77.5)	(11.32, 24.93)
	>=60	MT-6548	0					
		darbepoetin	1	7.50	-	7.50	(7.5, 7.5)	-

表 2.7.3.3－88　被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	MT-6548	132	379.78	189.60	300.00	(0.0, 600.0)	(347.14, 412.43)
		darbepoetin	143	24.68	26.24	15.00	(0.0, 180.0)	(20.34, 29.01)
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	MT-6548	3	400.00	86.60	450.00	(300.0, 450.0)	(184.87, 615.13)
		darbepoetin	1	90.00	-	90.00	(90.0, 90.0)	-
	AST >80 or ALT >90	MT-6548	1	150.00	-	150.00	(150.0, 150.0)	-
		darbepoetin	1	75.00	-	75.00	(75.0, 75.0)	-
Baseline CRP (mg/dL)	<0.31	MT-6548	116	381.83	189.35	305.36	(0.0, 600.0)	(347.00, 416.65)
		darbepoetin	127	23.21	19.87	15.00	(0.0, 90.0)	(19.72, 26.70)
	>=0.31	MT-6548	20	359.46	184.41	300.00	(150.0, 600.0)	(273.16, 445.77)
		darbepoetin	18	41.42	53.95	16.32	(0.0, 180.0)	(14.59, 68.25)
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)	<82	MT-6548	45	398.22	201.25	450.00	(0.0, 600.0)	(337.76, 458.68)
		darbepoetin	50	22.26	18.32	15.00	(0.0, 90.0)	(17.05, 27.46)
	82<= to <155	MT-6548	42	404.48	169.29	450.00	(150.0, 600.0)	(351.73, 457.24)
		darbepoetin	50	24.78	21.94	15.00	(3.6, 90.0)	(18.55, 31.02)
	>=155	MT-6548	49	338.23	187.94	300.00	(0.0, 600.0)	(284.24, 392.21)
		darbepoetin	45	29.82	37.85	15.00	(0.0, 180.0)	(18.45, 41.19)
Baseline TSAT (%)	<25	MT-6548	41	344.85	184.47	300.00	(0.0, 600.0)	(286.63, 403.08)
		darbepoetin	49	24.35	31.10	15.00	(0.0, 180.0)	(15.42, 33.28)
	25<= to <34	MT-6548	45	396.87	197.30	450.00	(0.0, 600.0)	(337.59, 456.14)
		darbepoetin	46	24.17	16.74	20.07	(3.8, 77.5)	(19.20, 29.14)
	>=34	MT-6548	50	389.67	182.73	447.41	(0.0, 600.0)	(337.74, 441.60)
		darbepoetin	50	27.77	30.31	15.00	(0.0, 174.2)	(19.16, 36.39)

表 2.7.3.3－88　被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Smoking Status	Never Smoked	MT-6548	80	384.94	178.57	300.00	(0.0, 600.0)	(345.20, 424.67)
		darbepoetin	84	23.54	29.28	15.00	(0.0, 180.0)	(17.18, 29.89)
	Ex-Smoker	MT-6548	48	391.12	196.61	447.41	(0.0, 600.0)	(334.03, 448.21)
		darbepoetin	45	28.71	23.65	22.50	(0.0, 90.0)	(21.60, 35.81)
	Current Smoker	MT-6548	8	239.06	198.37	150.00	(0.0, 600.0)	(73.22, 404.90)
		darbepoetin	16	26.55	22.89	18.75	(7.5, 84.3)	(14.35, 38.75)
Concomitant Medications of Oral Iron at Baseline	Yes	MT-6548	33	298.01	170.50	300.00	(0.0, 600.0)	(237.55, 358.47)
		darbepoetin	27	17.00	19.73	7.50	(0.0, 90.0)	(9.20, 24.81)
	No	MT-6548	103	404.34	186.95	450.00	(0.0, 600.0)	(367.80, 440.88)
		darbepoetin	118	27.41	28.03	15.00	(0.0, 180.0)	(22.30, 32.52)
Concomitant Medications of Oral Iron at Week 24	Yes	MT-6548	53	351.77	191.37	300.00	(0.0, 600.0)	(299.02, 404.52)
		darbepoetin	47	27.45	31.23	15.00	(0.0, 174.2)	(18.28, 36.62)
	No	MT-6548	83	395.63	185.16	444.83	(0.0, 600.0)	(355.20, 436.06)
		darbepoetin	98	24.53	24.73	15.00	(0.0, 180.0)	(19.57, 29.48)
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	MT-6548	0					
		darbepoetin	2	33.39	37.64	33.39	(6.8, 60.0)	(-304.76, 371.54)
	No	MT-6548	136	378.54	188.13	300.00	(0.0, 600.0)	(346.64, 410.44)
		darbepoetin	143	25.36	26.92	15.00	(0.0, 180.0)	(20.91, 29.81)
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Week 24	Yes	MT-6548	0					
		darbepoetin	2	33.39	37.64	33.39	(6.8, 60.0)	(-304.76, 371.54)
	No	MT-6548	136	378.54	188.13	300.00	(0.0, 600.0)	(346.64, 410.44)
		darbepoetin	143	25.36	26.92	15.00	(0.0, 180.0)	(20.91, 29.81)

表 2.7.3.3－88 被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Prior ESA Treatment: Medication	Epoetin	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
	Darbepoetin alfa	MT-6548	43	397.67	175.92	300.00	(0.0, 600.0)	(343.54, 451.81)
		darbepoetin	45	34.54	34.60	30.00	(3.8, 180.0)	(24.14, 44.93)
	Epoetin beta pegol	MT-6548	26	456.97	166.44	510.03	(150.0, 600.0)	(389.74, 524.19)
		darbepoetin	35	[redacted]				
	Other	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Darbepoetin alfa, <10	MT-6548	15	310.00	154.92	300.00	(0.0, 600.0)	(224.21, 395.79)
		darbepoetin	15	18.75	12.60	15.00	(3.8, 45.0)	(11.77, 25.73)
	Darbepoetin alfa, 10<= to <15	MT-6548	5	480.00	125.50	450.00	(300.0, 600.0)	(324.17, 635.83)
		darbepoetin	1	22.50	-	22.50	(22.5, 22.5)	-
	Darbepoetin alfa, >=15	MT-6548	23	436.96	180.41	450.00	(150.0, 600.0)	(358.94, 514.97)
		darbepoetin	29	43.12	39.84	45.00	(3.8, 180.0)	(27.96, 58.27)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Epoetin beta pegol, <6.25	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
	Epoetin beta pegol, 6.25<= to <12.5	MT-6548	8	448.94	147.48	452.68	(179.6, 600.0)	(325.64, 572.24)
		darbepoetin	15	[redacted]				
	Epoetin beta pegol, >=12.5	MT-6548	18	460.54	178.15	600.00	(150.0, 600.0)	(371.94, 549.13)
		darbepoetin	20	[redacted]				

表 2.7.3.3－88　被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J01 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Concomitant Medications of CYP2B6 Substrates	Yes	MT-6548	8	506.25	137.42	600.00	(300.0, 600.0)	(391.37, 621.13)
		darbepoetin	5	32.25	21.48	30.00	(3.8, 60.0)	(5.58, 58.92)
	No	MT-6548	128	370.56	188.38	300.00	(0.0, 600.0)	(337.61, 403.51)
		darbepoetin	140	25.23	27.14	15.00	(0.0, 180.0)	(20.70, 29.77)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): Baseline Serum Ferritin, Baseline TSAT and each Prior ESA Treatment Total Weekly Dose are divided into three categories by the 3-quantiles.
Note(s): Subjects only in conversion group are included in analysis of 'Prior ESA Treatment'.

5.3.5.1—6 表 14.2.5.2 より引用

2.7.3.3.3.2　部分集団解析（HD-CKD）

前治療 ESA 製剤の種類及び用量，CRP 並びに鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用による有効性への影響について，NDD-CKD 患者における部分集団解析と同様の目的で検討した．また，上記の背景因子を含め，MT-6548 の薬剤反応性に影響を与える可能性が考えられる被験者背景について検討した．

2.7.3.3.3.2.1　前治療 ESA 製剤の種類別及び用量別の検討（HD-CKD）

MT-6548-J03 試験における，前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 群の Hb 値の推移を図 2.7.3.3－53，その記述統計量を表 2.7.3.3－89 に示した．前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移を図 2.7.3.3－54，その記述統計量を表 2.7.3.3－90 に示した．前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 群の Hb 値について，エポエチン製剤の用量別の推移を図 2.7.3.3－55，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の用量別の推移を図 2.7.3.3－56，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の用量別の推移を図 2.7.3.3－57，それらの記述統計量を表 2.7.3.3－91 に示した．前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量について，エポエチン製剤の用量別の推移を図 2.7.3.3－58，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の用量別の推移を図 2.7.3.3－59，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の用量別の推移を図 2.7.3.3－60，それらの記述統計量を表 2.7.3.3－92 に示した．なお，用量別は中央値で 2 集団に区分した．エポエチン製剤の用量別の検討では各集団の被験者数に偏りが生じたが，その理由は，用量が中央値の被験者数が多く，当該被験者を含めた集団の被験者数が多くなったためである．

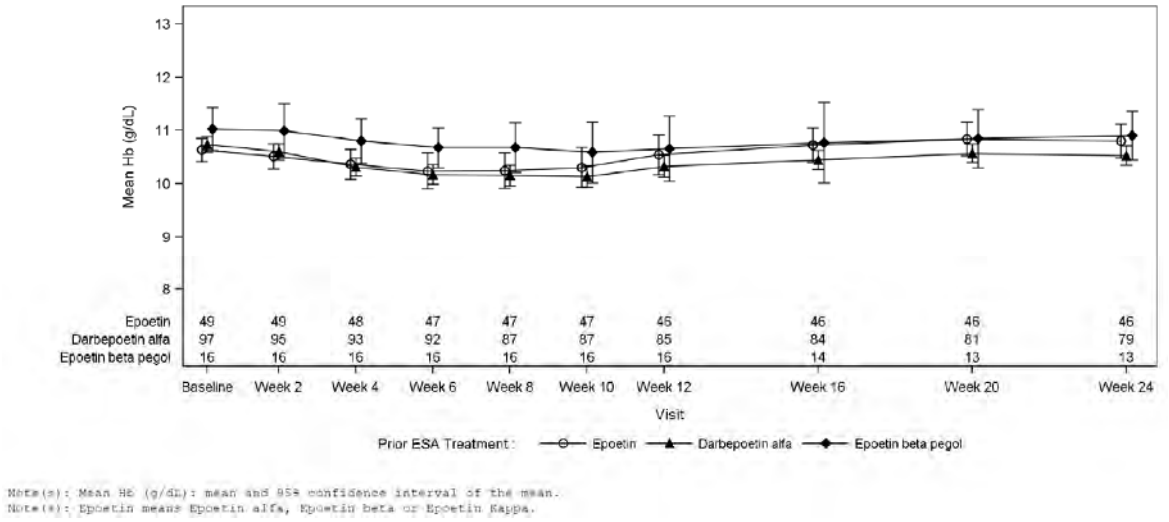
前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値について，前治療 ESA 製剤としてエポエチン製剤を使用していた部分集団，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を使用していた部分集団及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）を使用していた部分集団のいずれにおいても，MT-6548 群の Hb 値の平均値は上昇し，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，それぞれ 10.72 g/dL，10.45 g/dL 及び 10.84 g/dL であり，目標範囲内であった．

前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量について，前治療 ESA 製剤としてエポエチン製剤を使用していた部分集団，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を使用していた部分集団及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）を使用していた部分集団において，20 週～24 週後における 1 日平均投与量の平均値は，それぞれ 343.18 mg/日，408.49 mg/日及び 282.83 mg/日であった．

前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値について，エポエチン製剤の高用量集団（週あたりの平均投与量が 4500 IU/週以上の部分集団）では，MT-6548 群の Hb 値の平均値に軽度の低下が認められ，目標範囲を下回った後再び上昇し，目標範囲に到達した．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は 10.54 g/dL であった．エポエチン製剤の低用量集団（週あたりの平均投与量が 4500 IU/週未満の部分集団）では，MT-6548 群の Hb 値の平均値に急な変動が生じること

なく，安定した推移が認められ，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は 10.83 g/dL であり，目標範囲内であった．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の高用量集団（週あたりの平均投与量が 15 μg/週以上の部分集団）では，MT-6548 群の Hb 値の平均値に軽度の低下が認められ，目標範囲を下回った後再び上昇し，目標範囲に到達した．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は 10.24 g/dL であった．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の低用量集団（週あたりの平均投与量が 15 μg/週未満の部分集団）では，MT-6548 群の Hb 値の平均値に急な変動が生じることなく，安定した推移が認められ，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は 10.67 g/dL であり，目標範囲内であった．エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団（週あたりの平均投与量が 15 μg/週以上の部分集団）では，MT-6548 群の Hb 値の平均値に軽度の低下が認められ，目標範囲を下回った後再び上昇し，目標範囲に到達した．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は 11.01 g/dL であった．エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の低用量集団（週あたりの平均投与量が 15 μg/週未満の部分集団）では，MT-6548 群の Hb 値の平均値に急な変動が生じることなく，安定した推移が認められ，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は 10.82 g/dL であり，目標範囲内であった．

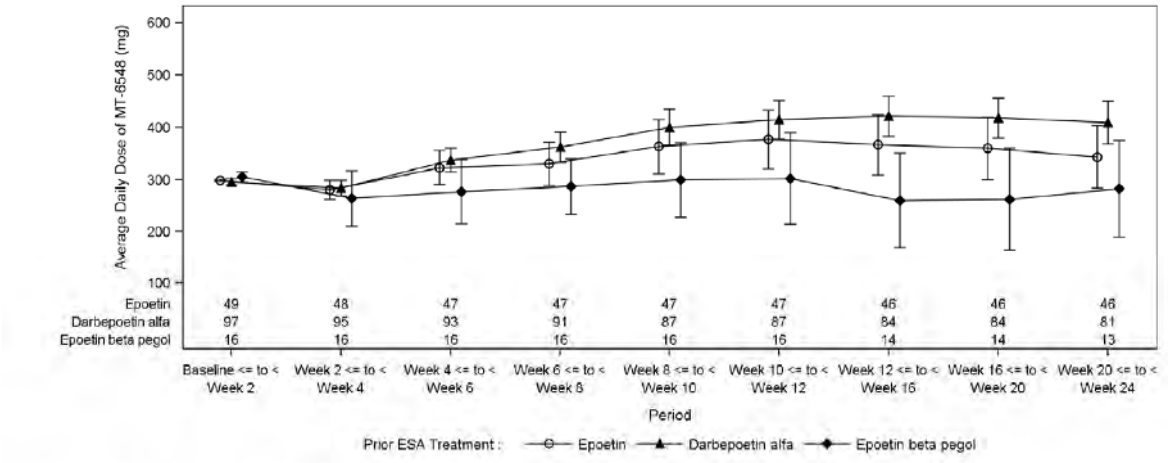
前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 20 週～24 週後における 1 日平均投与量について，エポエチン製剤の高用量集団及び低用量集団では，それぞれ 403.13 mg/日及び 311.21 mg/日，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）では，それぞれ 492.28 mg/日及び 338.03 mg/日，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）では，それぞれ 340.63 mg/日及び 257.14 mg/日であった．



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.

図 2.7.3.3－53　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

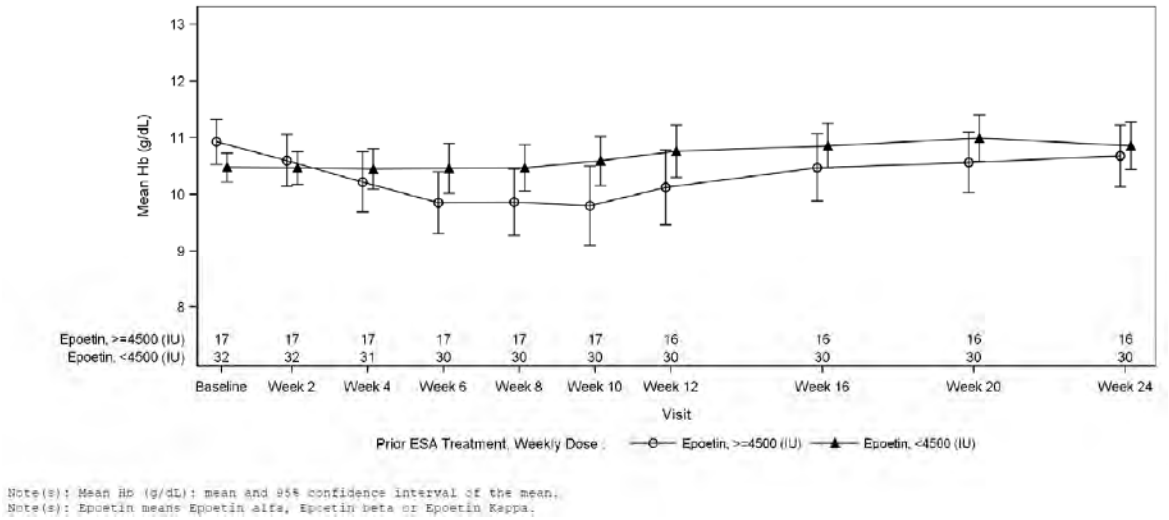
5.3.5.1—7 図 14.2.1.3.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.

図 2.7.3.3－54　前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

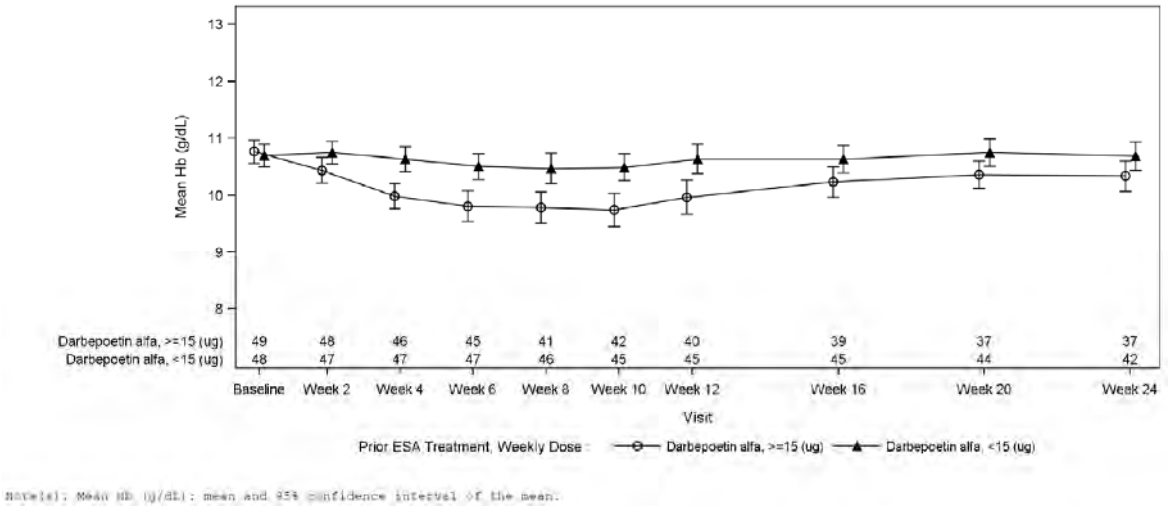
5.3.5.1—7 図 14.2.3.4.1 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.

図 2.7.3.3－55　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移（エポエチン製剤）（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1―7 図 14.2.1.4.1 より引用



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

図 2.7.3.3－56　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1―7 図 14.2.1.4.2 より引用

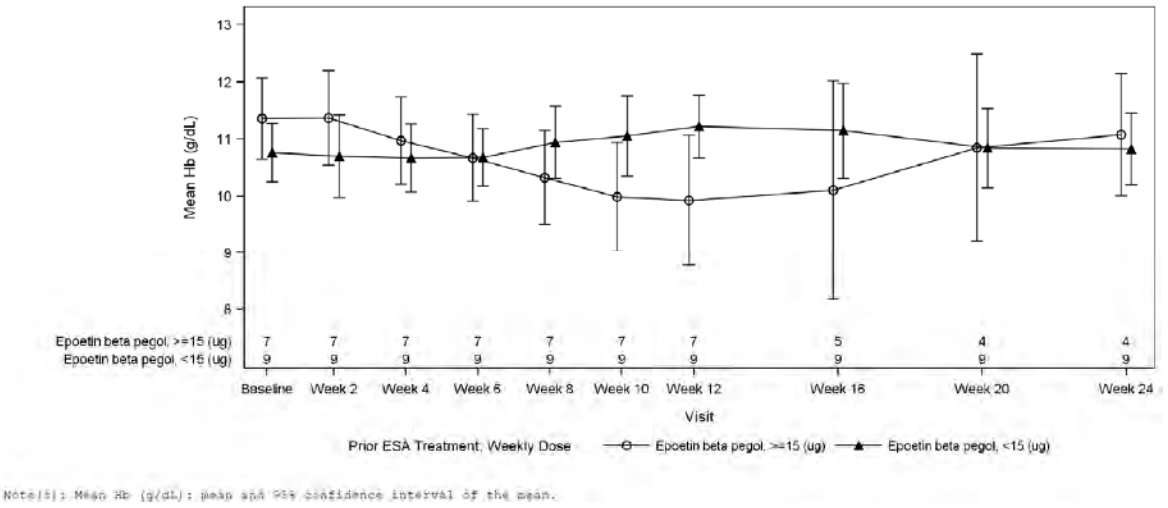


図 2.7.3.3－57　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1―7 図 14.2.1.4.3 より引用

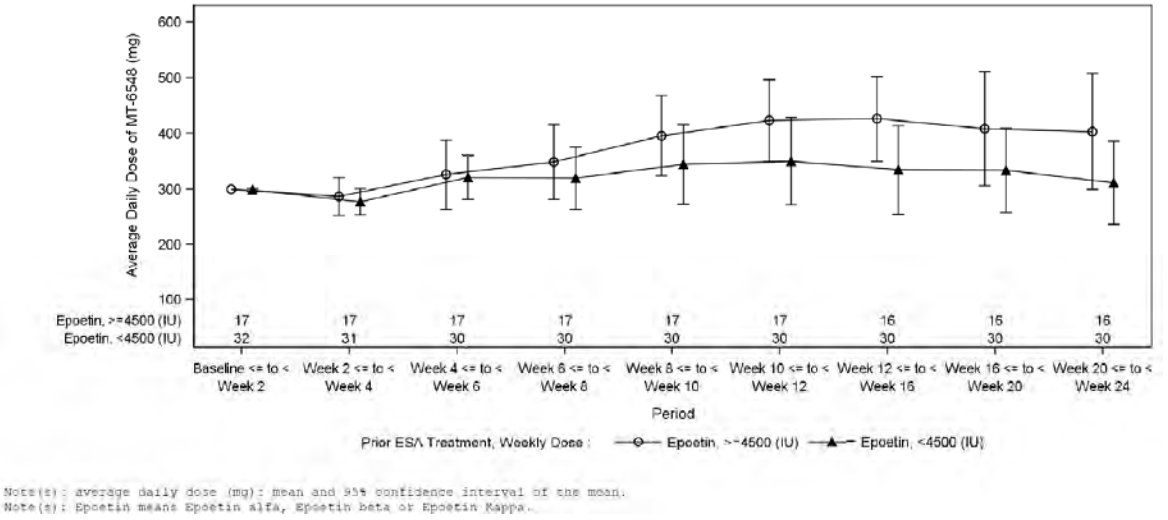


図 2.7.3.3－58　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（エポエチン製剤）（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1―7 図 14.2.3.5.1 より引用

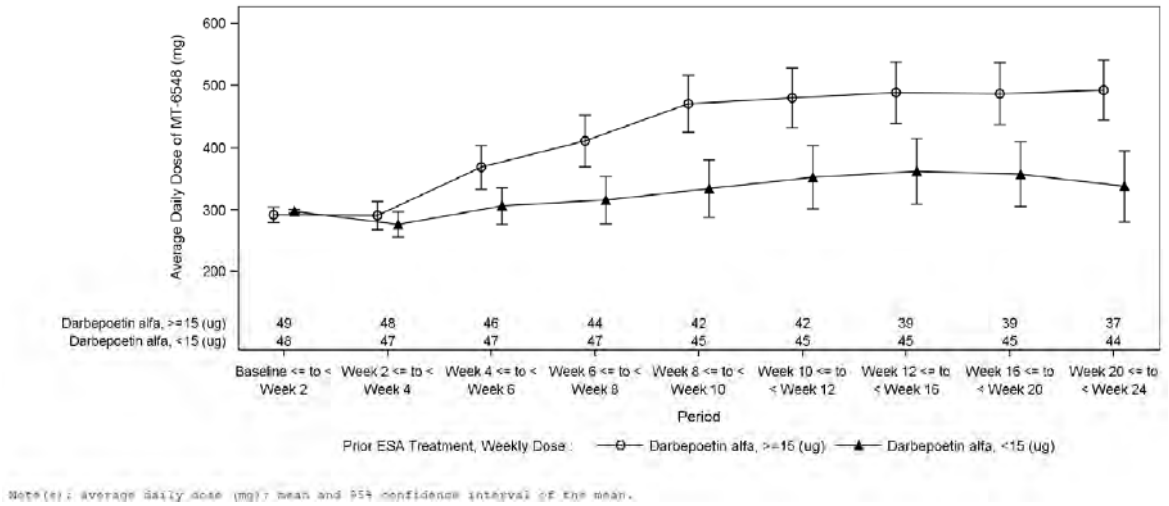


図 2.7.3.3－59　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—7 図 14.2.3.5.2 より引用

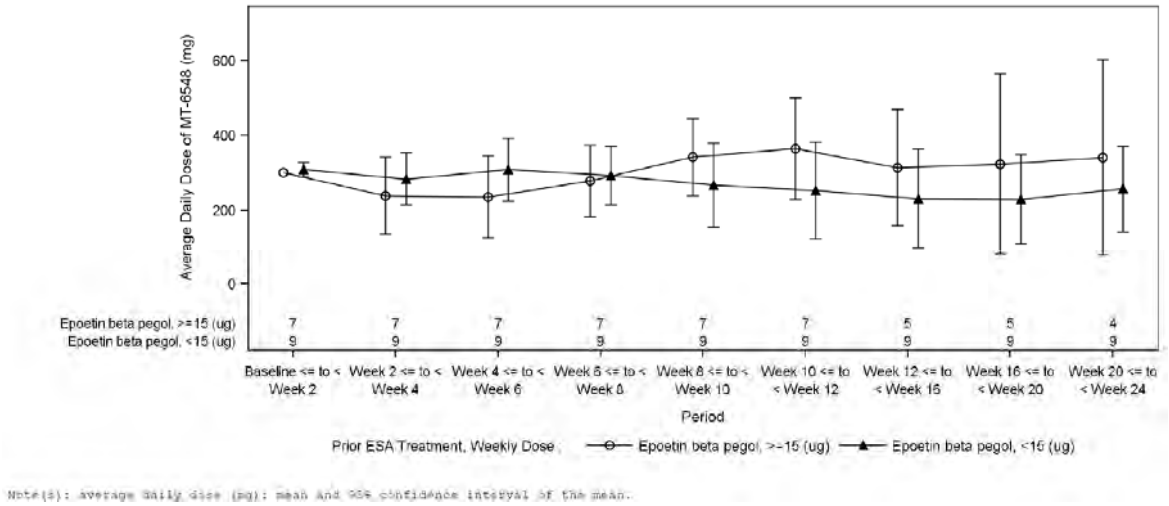


図 2.7.3.3－60　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—7 図 14.2.3.5.3 より引用

表 2.7.3.3－89　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

			Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Prior ESA Treatment	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Epoetin	Baseline	49	10.63	0.76	10.60	(9.4, 12.0)	(10.42, 10.85)							
		Week 2	49	10.51	0.83	10.60	(8.3, 12.5)	(10.27, 10.75)	49	-0.12	0.63	-0.10	(-1.6, 1.2)	(-0.30, 0.06)	0.183
		Week 4	48	10.37	0.98	10.25	(7.7, 12.4)	(10.08, 10.65)	48	-0.28	0.89	-0.20	(-2.2, 1.2)	(-0.54, -0.02)	0.033
		Week 6	47	10.24	1.16	10.10	(7.2, 13.2)	(9.90, 10.58)	47	-0.40	1.16	-0.20	(-2.7, 1.6)	(-0.74, -0.06)	0.022
		Week 8	47	10.25	1.14	10.30	(6.8, 13.0)	(9.91, 10.58)	47	-0.39	1.22	-0.20	(-3.1, 1.6)	(-0.75, -0.03)	0.034
		Week 10	47	10.31	1.28	10.30	(6.7, 12.8)	(9.93, 10.68)	47	-0.33	1.40	-0.20	(-3.2, 2.3)	(-0.74, 0.08)	0.112
		Week 12	46	10.54	1.26	10.45	(7.7, 13.3)	(10.17, 10.91)	46	-0.11	1.45	-0.15	(-2.8, 2.9)	(-0.54, 0.32)	0.599
		Week 16	46	10.73	1.08	10.95	(8.3, 12.9)	(10.41, 11.05)	46	0.07	1.32	0.30	(-3.1, 2.1)	(-0.32, 0.46)	0.714
		Week 20	46	10.84	1.06	10.85	(8.3, 13.1)	(10.53, 11.16)	46	0.19	1.29	0.10	(-2.8, 2.6)	(-0.20, 0.57)	0.332
		Week 24	46	10.80	1.08	10.85	(8.6, 13.3)	(10.48, 11.12)	46	0.14	1.19	0.30	(-3.1, 2.3)	(-0.21, 0.50)	0.416
		Week 24 (LOCF)	49	10.66	1.22	10.70	(6.6, 13.3)	(10.31, 11.01)	49	0.03	1.27	0.20	(-3.3, 2.3)	(-0.34, 0.39)	0.875
	Darbepoetin alfa	Baseline	97	10.74	0.70	10.70	(8.8, 12.1)	(10.60, 10.88)							
		Week 2	95	10.60	0.73	10.60	(8.8, 12.3)	(10.45, 10.75)	95	-0.16	0.52	0.00	(-1.7, 1.3)	(-0.26, -0.05)	0.005
		Week 4	93	10.32	0.81	10.30	(8.3, 11.9)	(10.15, 10.48)	93	-0.44	0.77	-0.40	(-2.3, 1.3)	(-0.60, -0.28)	<0.001
		Week 6	92	10.17	0.89	10.10	(7.8, 11.9)	(9.99, 10.35)	92	-0.59	0.87	-0.45	(-3.2, 1.3)	(-0.77, -0.41)	<0.001
		Week 8	87	10.15	0.94	10.20	(8.0, 12.5)	(9.95, 10.35)	87	-0.60	1.05	-0.60	(-3.3, 2.6)	(-0.82, -0.37)	<0.001
		Week 10	87	10.14	0.94	10.20	(7.7, 12.1)	(9.94, 10.34)	87	-0.63	1.10	-0.50	(-3.7, 2.0)	(-0.86, -0.39)	<0.001
		Week 12	85	10.33	0.95	10.40	(7.4, 12.5)	(10.12, 10.53)	85	-0.43	1.15	-0.50	(-3.9, 3.7)	(-0.68, -0.18)	<0.001
		Week 16	84	10.45	0.82	10.50	(8.5, 12.4)	(10.27, 10.63)	84	-0.30	1.09	-0.25	(-3.0, 2.6)	(-0.53, -0.06)	0.015
		Week 20	81	10.57	0.78	10.60	(8.7, 12.5)	(10.40, 10.75)	81	-0.15	1.00	0.00	(-2.9, 2.1)	(-0.38, 0.07)	0.170
		Week 24	79	10.53	0.82	10.60	(8.0, 12.2)	(10.34, 10.71)	79	-0.22	1.06	-0.20	(-3.6, 2.2)	(-0.45, 0.02)	0.071
		Week 24 (LOCF)	96	10.33	0.98	10.40	(7.4, 12.2)	(10.13, 10.53)	96	-0.41	1.17	-0.35	(-3.9, 2.2)	(-0.65, -0.18)	<0.001

表 2.7.3.3－89　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	Epoetinbeta pegol	Baseline	16	11.03	0.75	10.65	(10.2, 12.6)	(10.62, 11.43)							
		Week 2	16	10.99	0.95	11.05	(9.6, 12.9)	(10.49, 11.50)	16	-0.03	0.42	-0.05	(-0.7, 0.6)	(-0.25, 0.19)	0.770
		Week 4	16	10.80	0.78	10.90	(9.4, 12.2)	(10.38, 11.22)	16	-0.23	0.69	-0.40	(-1.2, 1.3)	(-0.59, 0.14)	0.211
		Week 6	16	10.68	0.70	10.85	(9.2, 11.7)	(10.30, 11.05)	16	-0.35	0.89	-0.40	(-1.4, 1.2)	(-0.82, 0.12)	0.137
		Week 8	16	10.68	0.88	10.95	(9.1, 11.9)	(10.21, 11.14)	16	-0.35	1.18	-0.10	(-2.2, 1.3)	(-0.98, 0.28)	0.254
		Week 10	16	10.59	1.08	10.90	(8.6, 12.2)	(10.01, 11.16)	16	-0.44	1.47	-0.40	(-2.7, 2.0)	(-1.22, 0.34)	0.252
		Week 12	16	10.66	1.15	11.10	(8.4, 11.9)	(10.04, 11.27)	16	-0.37	1.60	-0.10	(-3.2, 1.6)	(-1.22, 0.48)	0.370
		Week 16	14	10.77	1.31	11.05	(7.5, 12.5)	(10.02, 11.53)	14	-0.20	1.80	0.30	(-4.1, 2.3)	(-1.24, 0.84)	0.684
		Week 20	13	10.85	0.90	10.90	(9.4, 12.0)	(10.30, 11.39)	13	-0.18	1.22	-0.20	(-2.1, 1.5)	(-0.92, 0.56)	0.612
		Week 24	13	10.90	0.76	10.60	(10.0, 12.4)	(10.44, 11.36)	13	-0.12	0.92	-0.30	(-1.4, 1.2)	(-0.68, 0.44)	0.640
		Week 24(LOCF)	16	10.68	0.99	10.55	(8.8, 12.4)	(10.15, 11.20)	16	-0.35	1.23	-0.35	(-2.8, 1.2)	(-1.01, 0.31)	0.274

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.1—7 表 14.2.2.5.1 より引用

表 2.7.3.3－90　前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Prior ESA Treatment	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Epoetin	Baseline <= to < Week 2	49	298.69	6.79	300.00	(257.1, 300.0)	(296.74, 300.64)
		Week 2 <= to < Week 4	48	280.58	63.35	300.00	(42.9, 450.0)	(262.18, 298.98)
		Week 4 <= to < Week 6	47	322.80	109.58	300.00	(150.0, 600.0)	(290.62, 354.97)
		Week 6 <= to < Week 8	47	330.09	141.96	300.00	(0.0, 600.0)	(288.41, 371.77)
		Week 8 <= to < Week 10	47	362.92	175.31	300.00	(0.0, 600.0)	(311.45, 414.39)
		Week 10 <= to < Week 12	47	376.37	190.22	385.71	(0.0, 600.0)	(320.52, 432.22)
		Week 12 <= to < Week 16	46	366.27	194.46	356.25	(0.0, 600.0)	(308.52, 424.01)
		Week 16 <= to < Week 20	46	359.51	200.22	300.00	(0.0, 600.0)	(300.05, 418.97)
		Week 20 <= to < Week 24	46	343.18	200.55	300.00	(0.0, 600.0)	(283.63, 402.74)
	Darbepoetin alfa	Baseline <= to < Week 2	97	295.14	30.85	300.00	(42.9, 364.3)	(288.92, 301.36)
		Week 2 <= to < Week 4	95	283.87	73.52	300.00	(0.0, 514.3)	(268.90, 298.85)
		Week 4 <= to < Week 6	93	337.10	112.32	300.00	(0.0, 600.0)	(313.96, 360.23)
		Week 6 <= to < Week 8	91	361.70	140.39	417.86	(0.0, 600.0)	(332.46, 390.93)
		Week 8 <= to < Week 10	87	400.25	164.47	450.00	(96.4, 600.0)	(365.19, 435.30)
		Week 10 <= to < Week 12	87	414.33	173.54	450.00	(0.0, 600.0)	(377.35, 451.32)
		Week 12 <= to < Week 16	84	420.98	176.33	450.00	(0.0, 600.0)	(382.72, 459.25)
		Week 16 <= to < Week 20	84	417.49	175.64	450.00	(37.5, 600.0)	(379.37, 455.60)
		Week 20 <= to < Week 24	81	408.49	185.17	450.00	(0.0, 600.0)	(367.54, 449.43)
	Epoetin beta pegol	Baseline <= to < Week 2	16	304.69	18.75	300.00	(300.0, 375.0)	(294.70, 314.68)
		Week 2 <= to < Week 4	16	263.84	98.89	300.00	(21.4, 450.0)	(211.15, 316.53)
		Week 4 <= to < Week 6	16	276.56	115.28	300.00	(0.0, 450.0)	(215.14, 337.99)
		Week 6 <= to < Week 8	16	286.61	99.17	300.00	(150.0, 450.0)	(233.76, 339.45)
		Week 8 <= to < Week 10	16	299.33	133.39	300.00	(0.0, 450.0)	(228.25, 370.41)
		Week 10 <= to < Week 12	16	301.34	164.40	300.00	(0.0, 600.0)	(213.73, 388.94)
		Week 12 <= to < Week 16	14	260.20	157.21	249.11	(0.0, 600.0)	(169.43, 350.97)
		Week 16 <= to < Week 20	14	262.50	168.99	168.75	(112.5, 600.0)	(164.93, 360.07)
		Week 20 <= to < Week 24	13	282.83	152.25	294.64	(125.0, 600.0)	(190.82, 374.83)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.

5.3.5.1—7 表 14.2.3.3.4.1 より引用

表 2.7.3.3－91　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Epoetin, >=4500 (IU)	Baseline	17	10.93	0.77	10.90	(9.9, 12.0)	(10.53, 11.33)							
		Week 2	17	10.60	0.89	10.90	(8.3, 11.6)	(10.14, 11.06)	17	-0.33	0.59	-0.40	(-1.6, 0.6)	(-0.63, -0.03)	0.035
		Week 4	17	10.22	1.02	10.40	(7.7, 11.7)	(9.70, 10.75)	17	-0.71	0.79	-0.60	(-2.2, 0.5)	(-1.11, -0.30)	0.002
		Week 6	17	9.85	1.06	9.90	(7.2, 11.3)	(9.31, 10.40)	17	-1.08	1.02	-1.20	(-2.7, 0.9)	(-1.60, -0.55)	<0.001
		Week 8	17	9.86	1.15	10.00	(6.8, 11.7)	(9.28, 10.45)	17	-1.06	1.12	-1.30	(-3.1, 1.3)	(-1.64, -0.49)	0.001
		Week 10	17	9.80	1.37	9.80	(6.7, 11.9)	(9.10, 10.50)	17	-1.13	1.41	-1.50	(-3.2, 1.5)	(-1.86, -0.40)	0.005
		Week 12	16	10.13	1.24	9.90	(7.7, 12.3)	(9.47, 10.78)	16	-0.87	1.48	-1.40	(-2.6, 1.9)	(-1.66, -0.08)	0.033
		Week 16	16	10.48	1.11	10.35	(8.9, 12.4)	(9.88, 11.07)	16	-0.52	1.27	-0.65	(-2.5, 1.5)	(-1.19, 0.16)	0.122
		Week 20	16	10.56	1.00	10.50	(8.3, 11.9)	(10.03, 11.09)	16	-0.43	1.11	-0.65	(-2.3, 1.5)	(-1.02, 0.16)	0.140
		Week 24	16	10.68	1.02	10.90	(8.6, 11.9)	(10.14, 11.23)	16	-0.31	1.02	0.05	(-2.5, 1.0)	(-0.86, 0.23)	0.240
		Week 24(LOCF)	17	10.44	1.40	10.80	(6.6, 11.9)	(9.72, 11.16)	17	-0.49	1.23	0.00	(-3.3, 1.0)	(-1.12, 0.14)	0.120
	Epoetin, <4500 (IU)	Baseline	32	10.48	0.71	10.35	(9.4, 11.7)	(10.22, 10.73)							
		Week 2	32	10.47	0.81	10.55	(9.0, 12.5)	(10.17, 10.76)	32	-0.01	0.64	0.10	(-1.3, 1.2)	(-0.24, 0.22)	0.913
		Week 4	31	10.45	0.97	10.20	(8.8, 12.4)	(10.09, 10.80)	31	-0.05	0.86	0.00	(-1.8, 1.2)	(-0.37, 0.27)	0.757
		Week 6	30	10.46	1.18	10.15	(8.6, 13.2)	(10.02, 10.90)	30	-0.02	1.06	0.10	(-2.3, 1.6)	(-0.41, 0.38)	0.932
		Week 8	30	10.47	1.09	10.40	(8.2, 13.0)	(10.06, 10.87)	30	-0.01	1.12	0.30	(-2.8, 1.6)	(-0.42, 0.41)	0.974
		Week 10	30	10.59	1.16	10.45	(8.1, 12.8)	(10.16, 11.03)	30	0.12	1.20	0.10	(-2.8, 2.3)	(-0.33, 0.57)	0.587
		Week 12	30	10.76	1.23	10.70	(8.1, 13.3)	(10.30, 11.22)	30	0.29	1.28	0.40	(-2.8, 2.9)	(-0.19, 0.77)	0.224
		Week 16	30	10.86	1.05	11.00	(8.3, 12.9)	(10.47, 11.25)	30	0.39	1.25	0.55	(-3.1, 2.1)	(-0.08, 0.85)	0.102
		Week 20	30	10.99	1.09	10.90	(8.7, 13.1)	(10.58, 11.40)	30	0.52	1.28	0.35	(-2.8, 2.6)	(0.04, 0.99)	0.035
		Week 24	30	10.86	1.12	10.80	(8.6, 13.3)	(10.44, 11.28)	30	0.39	1.21	0.50	(-3.1, 2.3)	(-0.07, 0.84)	0.091
		Week 24(LOCF)	32	10.78	1.13	10.65	(8.6, 13.3)	(10.38, 11.19)	32	0.30	1.22	0.50	(-3.1, 2.3)	(-0.14, 0.74)	0.170

表 2.7.3.3－91　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）（続き）

			Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline	49	10.77	0.72	10.70	(9.4, 12.0)	(10.56, 10.98)							
		Week 2	48	10.44	0.76	10.40	(8.8, 11.9)	(10.22, 10.66)	48	-0.35	0.50	-0.35	(-1.7, 0.6)	(-0.49, -0.21)	<0.001
		Week 4	46	9.99	0.75	10.00	(8.3, 11.7)	(9.77, 10.21)	46	-0.81	0.76	-0.85	(-2.3, 0.9)	(-1.04, -0.59)	<0.001
		Week 6	45	9.82	0.88	9.80	(7.8, 11.9)	(9.55, 10.08)	45	-1.00	0.92	-0.90	(-3.2, 0.6)	(-1.28, -0.72)	<0.001
		Week 8	41	9.79	0.86	9.70	(8.0, 11.3)	(9.51, 10.06)	41	-1.01	1.10	-1.00	(-3.3, 1.4)	(-1.36, -0.66)	<0.001
		Week 10	42	9.75	0.94	9.70	(7.7, 12.1)	(9.46, 10.05)	42	-1.07	1.17	-1.00	(-3.7, 1.4)	(-1.43, -0.70)	<0.001
		Week 12	40	9.97	0.93	10.05	(7.4, 11.4)	(9.68, 10.27)	40	-0.83	1.21	-0.80	(-3.9, 1.5)	(-1.22, -0.45)	<0.001
		Week 16	39	10.24	0.81	10.20	(8.6, 12.1)	(9.97, 10.50)	39	-0.56	1.17	-0.50	(-3.0, 1.8)	(-0.93, -0.18)	0.005
		Week 20	37	10.36	0.72	10.40	(8.7, 12.5)	(10.12, 10.60)	37	-0.41	1.01	-0.10	(-2.9, 1.4)	(-0.74, -0.07)	0.020
		Week 24	37	10.34	0.80	10.40	(8.0, 11.8)	(10.08, 10.61)	37	-0.42	1.14	-0.50	(-3.6, 2.0)	(-0.80, -0.04)	0.030
		Week 24 (LOCF)	48	10.07	0.99	10.10	(7.4, 11.8)	(9.78, 10.36)	48	-0.73	1.29	-0.70	(-3.9, 2.0)	(-1.10, -0.35)	<0.001
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline	48	10.70	0.68	10.60	(8.8, 12.1)	(10.50, 10.90)							
		Week 2	47	10.75	0.68	10.80	(9.2, 12.3)	(10.55, 10.95)	47	0.04	0.47	0.10	(-1.0, 1.3)	(-0.10, 0.18)	0.540
		Week 4	47	10.64	0.75	10.80	(8.8, 11.9)	(10.42, 10.86)	47	-0.07	0.58	0.00	(-1.4, 1.3)	(-0.25, 0.10)	0.387
		Week 6	47	10.51	0.76	10.60	(8.7, 11.8)	(10.28, 10.73)	47	-0.20	0.60	-0.20	(-1.8, 1.3)	(-0.38, -0.03)	0.025
		Week 8	46	10.47	0.89	10.50	(8.2, 12.5)	(10.21, 10.74)	46	-0.23	0.85	-0.35	(-1.5, 2.6)	(-0.48, 0.03)	0.077
		Week 10	45	10.49	0.79	10.60	(8.3, 11.9)	(10.26, 10.73)	45	-0.22	0.86	-0.30	(-2.4, 2.0)	(-0.47, 0.04)	0.100
		Week 12	45	10.64	0.86	10.60	(8.5, 12.5)	(10.38, 10.90)	45	-0.07	0.98	0.00	(-2.0, 3.7)	(-0.36, 0.23)	0.650
		Week 16	45	10.64	0.79	10.80	(8.5, 12.4)	(10.40, 10.87)	45	-0.07	0.98	-0.10	(-1.7, 2.6)	(-0.37, 0.22)	0.619
		Week 20	44	10.75	0.80	10.90	(8.7, 12.4)	(10.51, 10.99)	44	0.06	0.96	0.20	(-1.9, 2.1)	(-0.23, 0.35)	0.695
		Week 24	42	10.69	0.82	10.80	(8.6, 12.2)	(10.43, 10.94)	42	-0.04	0.96	0.00	(-2.7, 2.2)	(-0.33, 0.26)	0.811
		Week 24 (LOCF)	48	10.60	0.90	10.70	(7.7, 12.2)	(10.34, 10.86)	48	-0.10	0.96	-0.05	(-2.7, 2.2)	(-0.38, 0.18)	0.457

表 2.7.3.3－91　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	Epoetinbeta pegol, >=15 (ug)	Baseline	7	11.36	0.77	11.60	(10.3, 12.6)	(10.65, 12.07)							
		Week 2	7	11.37	0.89	11.40	(9.9, 12.9)	(10.54, 12.20)	7	0.01	0.43	0.00	(-0.7, 0.6)	(-0.38, 0.41)	0.933
		Week 4	7	10.97	0.82	11.10	(9.7, 12.2)	(10.21, 11.73)	7	-0.39	0.80	-0.50	(-1.2, 1.3)	(-1.12, 0.35)	0.249
		Week 6	7	10.67	0.82	10.50	(9.6, 11.7)	(9.91, 11.43)	7	-0.69	0.97	-1.20	(-1.4, 1.2)	(-1.59, 0.21)	0.112
		Week 8	7	10.33	0.89	10.40	(9.3, 11.6)	(9.51, 11.15)	7	-1.03	1.26	-1.60	(-2.2, 1.3)	(-2.19, 0.13)	0.073
		Week 10	7	9.99	1.03	10.10	(8.6, 11.1)	(9.03, 10.94)	7	-1.37	1.29	-1.70	(-2.7, 0.8)	(-2.56, -0.18)	0.030
		Week 12	7	9.93	1.23	10.30	(8.4, 11.6)	(8.79, 11.07)	7	-1.43	1.66	-2.30	(-3.2, 1.3)	(-2.96, 0.10)	0.062
		Week 16	5	10.10	1.54	10.40	(7.5, 11.4)	(8.18, 12.02)	5	-1.24	2.14	-1.20	(-4.1, 1.1)	(-3.89, 1.41)	0.264
		Week 20	4	10.85	1.03	10.95	(9.5, 12.0)	(9.21, 12.49)	4	-0.75	1.55	-1.15	(-2.1, 1.4)	(-3.21, 1.71)	0.403
		Week 24	4	11.08	0.67	11.10	(10.4, 11.7)	(10.01, 12.14)	4	-0.53	1.09	-1.00	(-1.2, 1.1)	(-2.26, 1.21)	0.405
		Week 24(LOCF)	7	10.49	1.22	10.60	(8.8, 11.7)	(9.36, 11.61)	7	-0.87	1.51	-1.00	(-2.8, 1.1)	(-2.27, 0.52)	0.178
	Epoetinbeta pegol, <15 (ug)	Baseline	9	10.77	0.67	10.60	(10.2, 11.9)	(10.25, 11.28)							
		Week 2	9	10.70	0.94	10.30	(9.6, 12.1)	(9.98, 11.42)	9	-0.07	0.43	-0.10	(-0.6, 0.6)	(-0.40, 0.27)	0.656
		Week 4	9	10.67	0.77	10.80	(9.4, 11.8)	(10.07, 11.26)	9	-0.10	0.61	-0.10	(-1.2, 0.8)	(-0.57, 0.37)	0.636
		Week 6	9	10.68	0.65	10.90	(9.2, 11.4)	(10.18, 11.18)	9	-0.09	0.77	0.10	(-1.4, 0.9)	(-0.68, 0.51)	0.739
		Week 8	9	10.94	0.82	11.10	(9.1, 11.9)	(10.32, 11.57)	9	0.18	0.85	0.20	(-1.5, 1.1)	(-0.47, 0.83)	0.546
		Week 10	9	11.06	0.91	11.00	(9.1, 12.2)	(10.36, 11.75)	9	0.29	1.20	0.30	(-1.5, 2.0)	(-0.63, 1.21)	0.491
		Week 12	9	11.22	0.71	11.40	(9.5, 11.9)	(10.67, 11.77)	9	0.46	0.99	0.70	(-1.1, 1.6)	(-0.30, 1.21)	0.204
		Week 16	9	11.14	1.07	11.40	(8.8, 12.5)	(10.32, 11.97)	9	0.38	1.38	0.40	(-1.8, 2.3)	(-0.68, 1.44)	0.436
		Week 20	9	10.84	0.91	10.90	(9.4, 12.0)	(10.15, 11.54)	9	0.08	1.06	0.00	(-1.2, 1.5)	(-0.73, 0.89)	0.831
		Week 24	9	10.82	0.82	10.50	(10.0, 12.4)	(10.19, 11.45)	9	0.06	0.85	0.00	(-1.4, 1.2)	(-0.60, 0.71)	0.849
		Week 24(LOCF)	9	10.82	0.82	10.50	(10.0, 12.4)	(10.19, 11.45)	9	0.06	0.85	0.00	(-1.4, 1.2)	(-0.60, 0.71)	0.849

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.1—7 表 14.2.2.6.1 より引用

表 2.7.3.3－92　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Epoetin, >=4500 (IU)	Baseline <= to < Week 2	17	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	17	286.76	66.21	300.00	(150.0, 450.0)	(252.72, 320.81)
		Week 4 <= to < Week 6	17	325.84	120.81	300.00	(150.0, 600.0)	(263.73, 387.95)
		Week 6 <= to < Week 8	17	348.53	129.74	375.00	(150.0, 600.0)	(281.82, 415.24)
		Week 8 <= to < Week 10	17	395.80	140.34	450.00	(150.0, 600.0)	(323.64, 467.95)
		Week 10 <= to < Week 12	17	422.90	144.00	450.00	(150.0, 600.0)	(348.86, 496.94)
		Week 12 <= to < Week 16	16	426.23	143.03	450.00	(150.0, 600.0)	(350.01, 502.44)
		Week 16 <= to < Week 20	16	408.48	192.38	450.00	(85.7, 600.0)	(305.97, 510.99)
		Week 20 <= to < Week 24	16	403.13	195.34	450.00	(150.0, 600.0)	(299.04, 507.21)
	Epoetin, <4500 (IU)	Baseline <= to < Week 2	32	297.99	8.36	300.00	(257.1, 300.0)	(294.98, 301.01)
		Week 2 <= to < Week 4	31	277.19	62.58	300.00	(42.9, 300.0)	(254.23, 300.14)
		Week 4 <= to < Week 6	30	321.07	104.81	300.00	(150.0, 450.0)	(281.94, 360.21)
		Week 6 <= to < Week 8	30	319.64	149.55	300.00	(0.0, 600.0)	(263.80, 375.49)
		Week 8 <= to < Week 10	30	344.29	192.07	300.00	(0.0, 600.0)	(272.57, 416.01)
		Week 10 <= to < Week 12	30	350.00	209.68	300.00	(0.0, 600.0)	(271.70, 428.30)
		Week 12 <= to < Week 16	30	334.29	212.27	300.00	(0.0, 600.0)	(255.02, 413.55)
		Week 16 <= to < Week 20	30	333.39	202.57	300.00	(0.0, 600.0)	(257.75, 409.03)
		Week 20 <= to < Week 24	30	311.21	199.08	300.00	(0.0, 600.0)	(236.87, 385.55)

表 2.7.3.3－92　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	49	292.13	42.34	300.00	(42.9, 364.3)	(279.97, 304.29)
		Week 2 <= to < Week 4	48	290.85	78.39	300.00	(0.0, 514.3)	(268.09, 313.61)
		Week 4 <= to < Week 6	46	368.71	117.75	401.79	(0.0, 600.0)	(333.74, 403.68)
		Week 6 <= to < Week 8	44	410.80	136.19	450.00	(0.0, 600.0)	(369.39, 452.20)
		Week 8 <= to < Week 10	42	470.41	147.68	525.00	(150.0, 600.0)	(424.39, 516.43)
		Week 10 <= to < Week 12	42	480.46	153.60	600.00	(150.0, 600.0)	(432.59, 528.32)
		Week 12 <= to < Week 16	39	488.32	153.24	600.00	(150.0, 600.0)	(438.65, 538.00)
		Week 16 <= to < Week 20	39	486.71	153.48	600.00	(150.0, 600.0)	(436.96, 536.46)
		Week 20 <= to < Week 24	37	492.28	143.99	600.00	(150.0, 600.0)	(444.27, 540.29)
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	48	298.21	9.72	300.00	(235.7, 300.0)	(295.39, 301.04)
		Week 2 <= to < Week 4	47	276.75	68.29	300.00	(21.4, 450.0)	(256.70, 296.80)
		Week 4 <= to < Week 6	47	306.16	98.45	300.00	(0.0, 450.0)	(277.25, 335.06)
		Week 6 <= to < Week 8	47	315.73	129.46	300.00	(0.0, 600.0)	(277.72, 353.74)
		Week 8 <= to < Week 10	45	334.76	153.17	300.00	(96.4, 600.0)	(288.74, 380.78)
		Week 10 <= to < Week 12	45	352.62	169.73	300.00	(0.0, 600.0)	(301.63, 403.61)
		Week 12 <= to < Week 16	45	362.62	175.70	300.00	(0.0, 600.0)	(309.83, 415.41)
		Week 16 <= to < Week 20	45	357.50	172.97	300.00	(37.5, 600.0)	(305.53, 409.47)
		Week 20 <= to < Week 24	44	338.03	187.92	300.00	(0.0, 600.0)	(280.89, 395.16)

表 2.7.3.3－92　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
	Epoetin beta pegol, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	7	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	7	238.78	110.95	300.00	(21.4, 300.0)	(136.16, 341.39)
		Week 4 <= to < Week 6	7	235.71	118.02	300.00	(0.0, 300.0)	(126.56, 344.86)
		Week 6 <= to < Week 8	7	278.57	103.51	300.00	(150.0, 450.0)	(182.84, 374.30)
		Week 8 <= to < Week 10	7	341.33	111.76	300.00	(150.0, 450.0)	(237.96, 444.69)
		Week 10 <= to < Week 12	7	364.29	146.39	300.00	(150.0, 600.0)	(228.90, 499.67)
		Week 12 <= to < Week 16	5	313.93	125.84	332.14	(150.0, 450.0)	(157.68, 470.18)
		Week 16 <= to < Week 20	5	322.50	194.13	225.00	(150.0, 600.0)	(81.45, 563.55)
		Week 20 <= to < Week 24	4	340.63	165.00	375.00	(125.0, 487.5)	(78.07, 603.18)
	Epoetin beta pegol, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	9	308.33	25.00	300.00	(300.0, 375.0)	(289.12, 327.55)
		Week 2 <= to < Week 4	9	283.33	90.14	300.00	(150.0, 450.0)	(214.05, 352.62)
		Week 4 <= to < Week 6	9	308.33	108.97	300.00	(150.0, 450.0)	(224.57, 392.10)
		Week 6 <= to < Week 8	9	292.86	101.50	300.00	(150.0, 450.0)	(214.83, 370.88)
		Week 8 <= to < Week 10	9	266.67	145.77	300.00	(0.0, 450.0)	(154.62, 378.72)
		Week 10 <= to < Week 12	9	252.38	168.65	300.00	(0.0, 600.0)	(122.74, 382.02)
		Week 12 <= to < Week 16	9	230.36	171.57	225.00	(0.0, 600.0)	(98.47, 362.24)
		Week 16 <= to < Week 20	9	229.17	155.12	150.00	(112.5, 600.0)	(109.93, 348.40)
		Week 20 <= to < Week 24	9	257.14	148.82	187.50	(150.0, 600.0)	(142.75, 371.54)

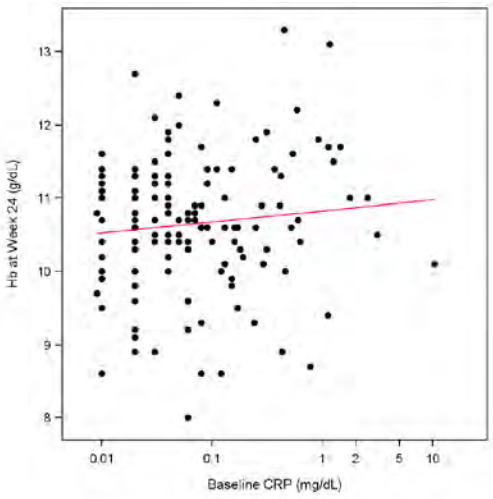
Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.

5.3.5.1—7 表 14.2.3.3.5.1 より引用

2.7.3.3.3.2.2　ベースラインの CRP 別の検討（HD-CKD）

ベースラインの CRP と 24 週後の Hb 値の相関を図 2.7.3.3－61 に示した．ベースラインの CRP と 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量の相関を図 2.7.3.3－62 に示した．

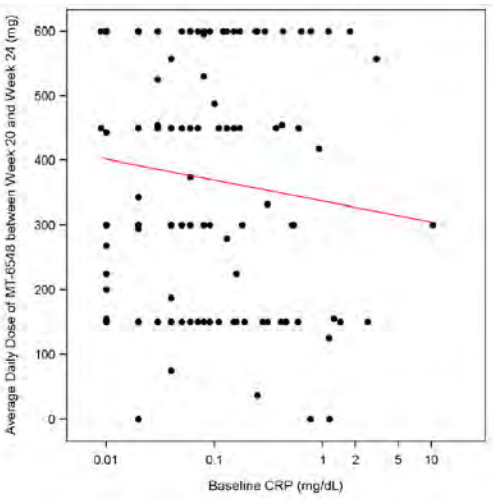
MT-6548 群において，ベースラインの CRP と 24 週後の Hb 値の間には明らかな相関は認められず，ベースラインの CRP と 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量の間にも明らかな相関は認められなかった．



Note(s): linear regression model: Y=aX + b; Y: Hb at Week 24; X: baseline CRP.

図 2.7.3.3－61　ベースラインの CRP と 24 週後の Hb 値の相関（FAS）（MT-6548-J03 試験）

5.3.5.1—7 図 14.2.1.8.1 より引用



Note(s): linear regression model: Y=aX + b; Y: average daily dose; X: baseline CRP.

図 2.7.3.3－62　ベースラインの CRP と 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量の相関（FAS）（MT-6548-J03 試験）

5.3.5.1—7 図 14.2.3.9.1 より引用

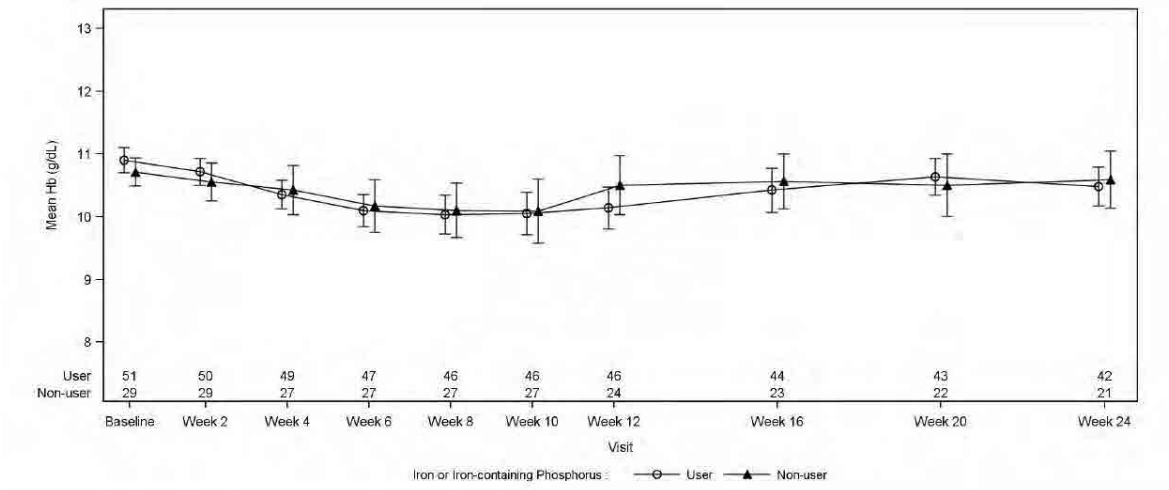
なお，ベースライン時の CRP を層別因子として検討した部分集団解析の結果，MT-6548 群において，ベースラインの CRP が高値の部分集団（0.31 mg/dL 以上）と低値の部分集団（0.31 mg/dL 未満）の，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，それぞれ 10.98 g/dL 及び 10.50 g/dL，20 週～24 週後の 1 日平均投与量は，それぞれ 315.71 mg 及び 388.33 mg であり，Hb 値及び投与量はベースラインの CRP によらず同程度であった．また，darbepoetin 群において，ベースラインの CRP が高値の部分集団と低値の部分集団の，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，それぞれ 10.55 g/dL 及び 10.65 g/dL，20 週～24 週後の週あたりの平均投与量は，それぞれ 27.63 μg/週及び 16.89 μg/週であり，Hb 値はベースラインの CRP によらず同程度であった一方，投与量はベースラインの CRP が高値の部分集団で，低値の部分集団と比べて多い傾向が見られた（2.7.3.3.3.2.4）．

2.7.3.3.3.2.3　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の検討（HD-CKD）

治療期間を通した鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の推移を図 2.7.3.3－63，その記述統計量を表 2.7.3.3－93 に示した．治療期間を通した鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移を図 2.7.3.3－64，その記述統計量を表 2.7.3.3－94 に示した．なお，層別因子に用いた鉄剤及び鉄含有リン吸着剤は，NDD-CKD 患者における部分集団解析と同様の薬剤とした．

治療期間を通した鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値について，鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を治療期間I期中に継続して使用していた部分集団及び一度も使用しなかった部分集団のいずれにおいても，MT-6548 群の Hb 値の平均値は上昇し，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，それぞれ 10.53 g/dL 及び 10.36 g/dL であり，目標範囲内であった．

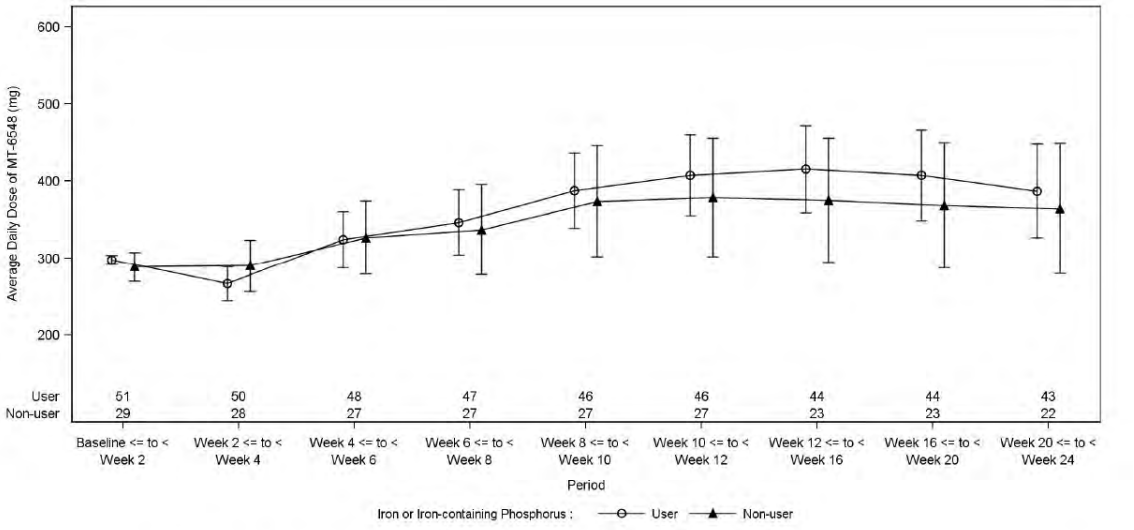
治療期間を通した鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量について，鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を治療期間I期中に継続して使用していた部分集団及び一度も使用しなかった部分集団において，20 週～24 週後における 1 日平均投与量の平均値は，それぞれ 380.84 mg/日及び 374.49 mg/日であった．



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.

図 2.7.3.3－63　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J03 試験）

5.3.5.1—9 図 14.2.1.6.1.2 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.

図 2.7.3.3－64　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J03 試験）

5.3.5.1—9 図 14.2.3.7.1.2 より引用

表 2.7.3.3－93　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Iron or Iron-containing Phosphorus	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	User	Baseline	51	10.90	0.72	10.90	(9.6, 12.0)	(10.70, 11.10)							
		Week 2	50	10.72	0.77	10.70	(9.2, 12.1)	(10.50, 10.93)	50	-0.21	0.43	-0.20	(-1.3, 0.5)	(-0.34, -0.09)	0.001
		Week 4	49	10.36	0.79	10.20	(8.8, 11.9)	(10.13, 10.58)	49	-0.59	0.68	-0.50	(-2.1, 0.6)	(-0.79, -0.40)	<0.001
		Week 6	47	10.10	0.87	10.00	(8.4, 11.7)	(9.84, 10.36)	47	-0.86	0.87	-0.70	(-3.1, 0.4)	(-1.11, -0.60)	<0.001
		Week 8	46	10.04	1.05	10.25	(8.0, 12.0)	(9.73, 10.35)	46	-0.91	1.10	-0.90	(-3.3, 1.0)	(-1.23, -0.58)	<0.001
		Week 10	46	10.05	1.14	10.10	(7.7, 12.1)	(9.72, 10.39)	46	-0.89	1.24	-0.70	(-3.6, 1.2)	(-1.26, -0.52)	<0.001
		Week 12	46	10.14	1.13	10.25	(7.4, 12.1)	(9.81, 10.48)	46	-0.80	1.29	-0.80	(-3.9, 1.5)	(-1.19, -0.42)	<0.001
		Week 16	44	10.43	1.16	10.50	(7.5, 12.4)	(10.07, 10.78)	44	-0.51	1.33	-0.35	(-4.1, 1.8)	(-0.91, -0.10)	0.015
		Week 20	43	10.64	0.95	10.70	(8.7, 12.5)	(10.35, 10.93)	43	-0.27	1.09	0.00	(-2.8, 1.5)	(-0.61, 0.06)	0.108
		Week 24	42	10.49	1.00	10.45	(8.6, 12.4)	(10.18, 10.80)	42	-0.44	1.06	-0.40	(-3.1, 1.6)	(-0.77, -0.11)	0.010
		Week 24(LOCF)	50	10.29	1.08	10.20	(7.4, 12.4)	(9.99, 10.60)	50	-0.63	1.19	-0.60	(-3.9, 1.6)	(-0.97, -0.30)	<0.001
MT-6548	Non-user	Baseline	29	10.71	0.59	10.70	(9.8, 12.0)	(10.49, 10.94)							
		Week 2	29	10.56	0.78	10.80	(8.3, 11.5)	(10.26, 10.85)	29	-0.16	0.61	0.00	(-1.6, 1.0)	(-0.39, 0.07)	0.170
		Week 4	27	10.43	0.99	10.50	(7.7, 12.1)	(10.03, 10.82)	27	-0.30	0.89	-0.20	(-2.3, 1.1)	(-0.65, 0.05)	0.090
		Week 6	27	10.17	1.06	10.50	(7.2, 12.3)	(9.75, 10.59)	27	-0.56	1.00	-0.40	(-3.2, 1.3)	(-0.95, -0.16)	0.008
		Week 8	27	10.10	1.09	10.10	(6.8, 12.4)	(9.67, 10.54)	27	-0.62	1.06	-0.60	(-3.1, 1.4)	(-1.04, -0.20)	0.005
		Week 10	27	10.09	1.30	10.30	(6.7, 12.4)	(9.58, 10.60)	27	-0.63	1.34	-0.50	(-3.7, 2.0)	(-1.16, -0.10)	0.021
		Week 12	24	10.50	1.11	10.30	(8.3, 13.3)	(10.04, 10.97)	24	-0.23	1.11	-0.40	(-2.8, 2.3)	(-0.69, 0.24)	0.330
		Week 16	23	10.57	1.00	10.70	(8.5, 12.7)	(10.13, 11.00)	23	-0.12	1.00	-0.10	(-1.8, 2.3)	(-0.56, 0.31)	0.567
		Week 20	22	10.50	1.13	10.45	(8.3, 12.9)	(10.00, 11.00)	22	-0.18	1.10	0.00	(-1.9, 1.9)	(-0.67, 0.31)	0.459
		Week 24	21	10.60	1.00	10.70	(8.6, 12.7)	(10.14, 11.05)	21	-0.13	1.04	0.00	(-2.7, 1.7)	(-0.60, 0.34)	0.577
		Week 24(LOCF)	29	10.09	1.34	10.40	(6.6, 12.7)	(9.58, 10.60)	29	-0.62	1.35	-0.40	(-3.6, 1.7)	(-1.14, -0.11)	0.019

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.

5.3.5.1—9 表 14.2.2.8.1.2 より引用

表 2.7.3.3－94　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述（FAS）（MT-6548-J03 試験）

Treatment Group	Iron or Iron-containing Phosphorus	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	User	Baseline <= to < Week 2	51	297.27	20.87	300.00	(192.9, 375.0)	(291.40, 303.14)
		Week 2 <= to < Week 4	50	266.36	79.33	300.00	(0.0, 450.0)	(243.81, 288.90)
		Week 4 <= to < Week 6	48	323.88	125.91	300.00	(0.0, 525.0)	(287.32, 360.44)
		Week 6 <= to < Week 8	47	346.50	144.86	375.00	(0.0, 600.0)	(303.97, 389.04)
		Week 8 <= to < Week 10	46	387.58	164.17	450.00	(0.0, 600.0)	(338.83, 436.33)
		Week 10 <= to < Week 12	46	407.38	177.19	450.00	(0.0, 600.0)	(354.76, 459.99)
		Week 12 <= to < Week 16	44	415.42	185.55	450.00	(0.0, 600.0)	(359.01, 471.83)
		Week 16 <= to < Week 20	44	407.41	192.91	428.57	(37.5, 600.0)	(348.76, 466.07)
		Week 20 <= to < Week 24	43	386.96	198.36	375.00	(0.0, 600.0)	(325.91, 448.01)
	Non-user	Baseline <= to < Week 2	29	288.18	49.79	300.00	(42.9, 300.0)	(269.24, 307.12)
		Week 2 <= to < Week 4	28	289.67	86.38	300.00	(0.0, 514.3)	(256.17, 323.16)
		Week 4 <= to < Week 6	27	326.59	121.16	300.00	(150.0, 600.0)	(278.66, 374.52)
		Week 6 <= to < Week 8	27	336.90	148.32	300.00	(10.7, 600.0)	(278.23, 395.58)
		Week 8 <= to < Week 10	27	373.81	181.91	375.00	(0.0, 600.0)	(301.85, 445.77)
		Week 10 <= to < Week 12	27	378.73	193.79	375.00	(0.0, 600.0)	(302.07, 455.39)
		Week 12 <= to < Week 16	23	375.00	187.05	401.79	(0.0, 600.0)	(294.11, 455.89)
		Week 16 <= to < Week 20	23	368.25	187.97	412.50	(0.0, 600.0)	(286.96, 449.53)
		Week 20 <= to < Week 24	22	364.29	191.06	300.00	(0.0, 600.0)	(279.58, 449.00)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.

5.3.5.1—9 表 14.2.3.3.7.1.2 より引用

2.7.3.3.3.2.4　被験者背景別の検討（HD-CKD）

MT-6548-J03 試験における，MMRM を用いた被験者背景別の 24 週後の Hb 値についての部分集団解析の結果を表 2.7.3.3－95，被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量についての部分集団解析の結果を表 2.7.3.3－96 に示した．なお，層別因子に用いた CYP2B6 誘導作用を持つ薬剤は 2.7.3.6 に示した．

MMRM を用いた被験者背景別の 24 週後の Hb 値についての部分集団解析において，NDD-CKD 患者における部分集団解析と同様に，被験者数が 10 名以上の層別区分の間で，MT-6548 群における層別区分間の Hb 値の LSMean の差が 0.5 g/dL 以上である層別因子を確認した．当該基準に該当した層別因子は，前治療 ESA 製剤の用量であった．また，被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量についての部分集団解析において，NDD-CKD 患者における部分集団解析と同様に，被験者数が 10 名以上の層別区分の間で，MT-6548 群における層別区分間の 20 週～24 週後の 1 日平均投与量の差が 150 mg 以上である層別因子を確認した．当該基準に該当した層別因子は，前治療 ESA 製剤の用量であった．

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Sex	Male	MT-6548	104	10.82 (0.73)	10.61	0.09	(10.44, 10.78)	
		darbepoetin	109	10.69 (0.67)	10.70	0.08	(10.54, 10.86)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.09	0.12	(-0.33, 0.15)	0.456
	Female	MT-6548	56	10.61 (0.69)	10.53	0.12	(10.30, 10.75)	
		darbepoetin	51	10.83 (0.81)	10.50	0.12	(10.27, 10.72)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.03	0.16	(-0.29, 0.35)	0.856
Age at Informed Consent (years)	<65	MT-6548	60	10.78 (0.72)	10.44	0.11	(10.22, 10.66)	
		darbepoetin	68	10.69 (0.72)	10.63	0.10	(10.43, 10.84)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.19	0.15	(-0.49, 0.11)	0.212
	>=65	MT-6548	100	10.72 (0.73)	10.68	0.09	(10.50, 10.85)	
		darbepoetin	92	10.77 (0.72)	10.63	0.09	(10.45, 10.80)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.05	0.13	(-0.20, 0.30)	0.684
	<75	MT-6548	122	10.76 (0.74)	10.53	0.08	(10.37, 10.69)	
		darbepoetin	129	10.76 (0.75)	10.59	0.08	(10.44, 10.73)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.06	0.11	(-0.27, 0.16)	0.600
	>=75	MT-6548	38	10.68 (0.68)	10.77	0.14	(10.50, 11.04)	
		darbepoetin	31	10.65 (0.57)	10.84	0.15	(10.54, 11.14)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.07	0.21	(-0.48, 0.33)	0.725

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Dry Weight (kg)	<60	MT-6548	98	10.71 (0.74)	10.58	0.09	(10.40, 10.75)	
		darbepoetin	91	10.79 (0.73)	10.54	0.09	(10.36, 10.71)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.04	0.13	(-0.21, 0.29)	0.756
	>=60	MT-6548	62	10.80 (0.70)	10.60	0.11	(10.38, 10.81)	
		darbepoetin	69	10.67 (0.71)	10.75	0.10	(10.55, 10.95)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.15	0.15	(-0.44, 0.14)	0.318
BMI (kg/m^2)	<25	MT-6548	120	10.73 (0.71)	10.56	0.08	(10.40, 10.72)	
		darbepoetin	127	10.76 (0.73)	10.60	0.08	(10.45, 10.75)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.04	0.11	(-0.26, 0.18)	0.721
	>=25	MT-6548	40	10.78 (0.78)	10.66	0.14	(10.39, 10.93)	
		darbepoetin	33	10.65 (0.68)	10.74	0.15	(10.44, 11.03)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.08	0.20	(-0.47, 0.32)	0.704

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Etiology of CKD	Diabetes	MT-6548	29	10.92 (0.71)	10.35	0.16	(10.04, 10.66)	
		darbepoetin	39	10.76 (0.68)	10.86	0.13	(10.60, 11.11)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.51	0.20	(-0.91, -0.11)	0.013
	Hypertension	MT-6548	20	10.73 (0.82)	10.77	0.18	(10.41, 11.13)	
		darbepoetin	22	10.71 (0.77)	10.66	0.17	(10.33, 11.00)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.11	0.25	(-0.39, 0.60)	0.669
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	MT-6548	62	10.71 (0.73)	10.55	0.11	(10.33, 10.76)	
		darbepoetin	64	10.76 (0.67)	10.55	0.10	(10.35, 10.76)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.01	0.15	(-0.30, 0.29)	0.972
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	MT-6548	4	10.45 (0.54)	10.33	0.79	(8.10, 12.57)	
		darbepoetin	1	11.90 (-)	9.97	2.13	(2.55, 17.39)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.36	2.50	(-8.06, 8.79)	0.895
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	MT-6548	17	10.54 (0.64)	10.52	0.27	(9.98, 11.06)	
		darbepoetin	10	10.39 (0.90)	10.87	0.35	(10.17, 11.57)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.35	0.44	(-1.24, 0.54)	0.430
	Neoplasms/Tumors	MT-6548	0					
		darbepoetin	1	10.00 (-)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Duration of Anemia from CKD (years)	<1	MT-6548	6	10.47 (0.79)	10.82	0.30	(10.22, 11.41)	
		darbepoetin	4	11.25 (0.44)	10.93	0.41	(10.10, 11.76)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.11	0.52	(-1.17, 0.94)	0.832
	1<= to <5	MT-6548	64	10.85 (0.75)	10.70	0.11	(10.48, 10.91)	
		darbepoetin	67	10.63 (0.76)	10.78	0.10	(10.58, 10.98)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.08	0.15	(-0.37, 0.22)	0.596
	>=5	MT-6548	89	10.68 (0.70)	10.48	0.10	(10.29, 10.67)	
		darbepoetin	89	10.79 (0.69)	10.51	0.09	(10.33, 10.69)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.03	0.13	(-0.29, 0.23)	0.821
Complications	Hypertension	MT-6548	150	10.74 (0.73)	10.57	0.07	(10.43, 10.71)	
		darbepoetin	147	10.74 (0.71)	10.62	0.07	(10.48, 10.76)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.05	0.10	(-0.25, 0.14)	0.598
	Diabetes	MT-6548	35	10.88 (0.68)	10.39	0.15	(10.09, 10.68)	
		darbepoetin	48	10.67 (0.76)	10.85	0.12	(10.61, 11.09)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.46	0.19	(-0.84, -0.08)	0.017
	Dyslipidaemia	MT-6548	57	10.72 (0.63)	10.67	0.11	(10.47, 10.88)	
		darbepoetin	79	10.79 (0.71)	10.69	0.09	(10.52, 10.86)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.02	0.14	(-0.29, 0.25)	0.894

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Baseline Hb (g/dL)	<10	MT-6548	23	9.66 (0.26)	10.57	0.19	(10.19, 10.94)	
		darbepoetin	24	9.61 (0.31)	10.94	0.19	(10.58, 11.31)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.37	0.27	(-0.90, 0.15)	0.160
	10<= to <11	MT-6548	76	10.45 (0.27)	10.41	0.09	(10.24, 10.59)	
		darbepoetin	76	10.52 (0.27)	10.48	0.09	(10.31, 10.65)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.07	0.12	(-0.31, 0.18)	0.596
	>=11	MT-6548	61	11.51 (0.33)	10.81	0.12	(10.58, 11.04)	
		darbepoetin	60	11.46 (0.40)	10.70	0.11	(10.48, 10.92)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.11	0.16	(-0.21, 0.43)	0.512
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	MT-6548	159	10.74 (0.72)	10.58	0.07	(10.44, 10.71)	
		darbepoetin	160	10.74 (0.72)	10.63	0.07	(10.50, 10.76)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.05	0.10	(-0.24, 0.14)	0.590
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	MT-6548	1	11.40 (-)				
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	AST >80 or ALT >90	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Baseline CRP (mg/dL)	<0.31	MT-6548	132	10.75 (0.73)	10.50	0.08	(10.35, 10.65)	
		darbepoetin	132	10.76 (0.69)	10.65	0.07	(10.51, 10.79)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.15	0.10	(-0.35, 0.06)	0.161
	>=0.31	MT-6548	28	10.72 (0.72)	10.98	0.18	(10.63, 11.33)	
		darbepoetin	28	10.61 (0.87)	10.55	0.18	(10.20, 10.90)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.43	0.25	(-0.06, 0.93)	0.085
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)	<82.7	MT-6548	55	10.79 (0.69)	10.59	0.12	(10.36, 10.82)	
		darbepoetin	52	10.83 (0.67)	10.66	0.11	(10.43, 10.88)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.07	0.16	(-0.39, 0.25)	0.678
	82.7<= to <165	MT-6548	53	10.82 (0.84)	10.73	0.12	(10.48, 10.97)	
		darbepoetin	54	10.77 (0.74)	10.74	0.12	(10.51, 10.97)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.01	0.17	(-0.35, 0.32)	0.938
	>=165	MT-6548	52	10.62 (0.61)	10.43	0.12	(10.18, 10.67)	
		darbepoetin	54	10.61 (0.74)	10.48	0.12	(10.25, 10.72)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.05	0.17	(-0.39, 0.29)	0.762

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Baseline TSAT (%)	<23	MT-6548	48	10.78 (0.76)	10.74	0.13	(10.48, 11.00)	
		darbepoetin	53	10.67 (0.77)	10.44	0.12	(10.20, 10.67)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.30	0.18	(-0.05, 0.66)	0.089
	23<= to <31	MT-6548	49	10.79 (0.67)	10.60	0.11	(10.38, 10.83)	
		darbepoetin	56	10.74 (0.70)	10.68	0.11	(10.46, 10.89)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.07	0.16	(-0.38, 0.24)	0.641
	>=31	MT-6548	63	10.68 (0.74)	10.45	0.12	(10.22, 10.68)	
		darbepoetin	51	10.80 (0.70)	10.78	0.12	(10.54, 11.02)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.33	0.17	(-0.67, 0.00)	0.053
Smoking Status	Never Smoked	MT-6548	73	10.61 (0.68)	10.53	0.10	(10.33, 10.73)	
		darbepoetin	73	10.83 (0.71)	10.57	0.10	(10.38, 10.76)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.03	0.14	(-0.31, 0.24)	0.812
	Ex-Smoker	MT-6548	66	10.81 (0.72)	10.65	0.11	(10.43, 10.87)	
		darbepoetin	62	10.83 (0.69)	10.68	0.12	(10.46, 10.91)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.03	0.16	(-0.35, 0.29)	0.843
	Current Smoker	MT-6548	21	11.00 (0.80)	10.58	0.18	(10.22, 10.95)	
		darbepoetin	25	10.22 (0.63)	10.69	0.16	(10.36, 11.01)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.10	0.25	(-0.61, 0.40)	0.689

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Concomitant Medications of Oral Iron at Baseline	Yes	MT-6548	8	10.71 (0.44)	10.38	0.34	(9.68, 11.08)	
		darbepoetin	4	11.03 (0.53)	10.74	0.46	(9.78, 11.70)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.36	0.58	(-1.57, 0.85)	0.544
	No	MT-6548	152	10.75 (0.74)	10.60	0.07	(10.46, 10.74)	
		darbepoetin	156	10.73 (0.73)	10.62	0.07	(10.49, 10.76)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.03	0.10	(-0.22, 0.17)	0.788
Concomitant Medications of Oral Iron at Week 24	Yes	MT-6548	7	10.64 (0.43)	10.38	0.36	(9.66, 11.10)	
		darbepoetin	6	10.85 (0.97)	11.05	0.36	(10.31, 11.79)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.67	0.51	(-1.70, 0.37)	0.198
	No	MT-6548	153	10.75 (0.73)	10.59	0.07	(10.45, 10.73)	
		darbepoetin	154	10.73 (0.71)	10.61	0.07	(10.48, 10.75)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.02	0.10	(-0.21, 0.17)	0.838
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	MT-6548	59	10.85 (0.75)	10.43	0.12	(10.20, 10.67)	
		darbepoetin	51	10.75 (0.82)	10.59	0.13	(10.34, 10.84)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.16	0.17	(-0.50, 0.18)	0.366
	No	MT-6548	101	10.68 (0.71)	10.68	0.09	(10.51, 10.84)	
		darbepoetin	109	10.73 (0.68)	10.65	0.08	(10.49, 10.80)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.03	0.12	(-0.20, 0.26)	0.802

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Week 24	Yes	MT-6548	56	10.88 (0.75)	10.41	0.12	(10.17, 10.65)	
		darbepoetin	49	10.76 (0.83)	10.60	0.13	(10.34, 10.85)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.19	0.18	(-0.54, 0.17)	0.302
	No	MT-6548	104	10.67 (0.70)	10.68	0.08	(10.52, 10.85)	
		darbepoetin	111	10.73 (0.67)	10.64	0.08	(10.49, 10.80)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.04	0.12	(-0.19, 0.26)	0.744
Prior ESA Treatment: Medication	Epoetin	MT-6548	49	10.63 (0.76)	10.71	0.14	(10.44, 10.98)	
		darbepoetin	53	10.53 (0.80)	10.67	0.13	(10.41, 10.92)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.04	0.19	(-0.33, 0.41)	0.820
	Darbepoetin alfa	MT-6548	95	10.75 (0.70)	10.48	0.08	(10.31, 10.64)	
		darbepoetin	89	10.89 (0.66)	10.55	0.08	(10.39, 10.71)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.07	0.12	(-0.30, 0.16)	0.537
	Epoetin beta pegol	MT-6548	16	11.03 (0.75)	10.79	0.24	(10.32, 11.25)	
		darbepoetin	18	10.60 (0.67)	10.95	0.21	(10.53, 11.37)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.16	0.32	(-0.79, 0.47)	0.612
	Other	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (IU)	Epoetin, <3000	MT-6548	15	10.50 (0.69)	11.18	0.24	(10.70, 11.65)	
		darbepoetin	13	10.23 (0.89)	11.54	0.25	(11.04, 12.04)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.36	0.34	(-1.05, 0.33)	0.299
	Epoetin, 3000<= to <4500	MT-6548	17	10.46 (0.75)	10.48	0.22	(10.04, 10.91)	
		darbepoetin	11	10.50 (0.68)	10.62	0.27	(10.08, 11.16)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.14	0.35	(-0.84, 0.55)	0.682
	Epoetin, >=4500	MT-6548	17	10.93 (0.77)	10.47	0.21	(10.05, 10.88)	
		darbepoetin	29	10.68 (0.78)	10.32	0.16	(10.00, 10.64)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.15	0.27	(-0.38, 0.67)	0.586
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Darbepoetin alfa, <10	MT-6548	20	10.83 (0.56)	10.76	0.15	(10.46, 11.05)	
		darbepoetin	14	10.71 (0.73)	11.01	0.17	(10.67, 11.35)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.26	0.23	(-0.71, 0.19)	0.259
	Darbepoetin alfa, 10<= to <20	MT-6548	34	10.66 (0.75)	10.51	0.13	(10.26, 10.76)	
		darbepoetin	40	10.80 (0.57)	10.62	0.12	(10.39, 10.84)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.11	0.17	(-0.45, 0.23)	0.521
	Darbepoetin alfa, >=20	MT-6548	41	10.80 (0.71)	10.30	0.13	(10.04, 10.57)	
		darbepoetin	35	11.06 (0.69)	10.30	0.13	(10.04, 10.56)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.00	0.19	(-0.37, 0.38)	0.987

表 2.7.3.3－95　被験者背景別の 24 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Epoetin beta pegol, <12.5	MT-6548	3	10.80 (0.95)	11.07	0.31	(10.43, 11.72)	
		darbepoetin	4	10.83 (0.64)	11.32	0.27	(10.76, 11.88)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.25	0.42	(-1.10, 0.61)	0.558
	Epoetin beta pegol, 12.5<= to <25	MT-6548	7	10.80 (0.55)	10.56	0.37	(9.81, 11.31)	
		darbepoetin	6	10.28 (0.70)	11.09	0.41	(10.28, 11.91)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.53	0.56	(-1.67, 0.60)	0.345
	Epoetin beta pegol, >=25	MT-6548	6	11.40 (0.83)	11.04	0.41	(10.21, 11.87)	
		darbepoetin	8	10.73 (0.65)	10.68	0.31	(10.06, 11.30)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.36	0.53	(-0.70, 1.43)	0.498
Concomitant Medications of CYP2B6 Substrates	Yes	MT-6548	12	10.98 (0.65)	10.74	0.25	(10.25, 11.23)	
		darbepoetin	23	10.90 (0.77)	10.60	0.17	(10.28, 10.93)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.14	0.30	(-0.45, 0.73)	0.640
	No	MT-6548	148	10.72 (0.73)	10.57	0.07	(10.43, 10.72)	
		darbepoetin	137	10.71 (0.71)	10.63	0.07	(10.49, 10.78)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.06	0.10	(-0.27, 0.14)	0.548

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): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.
Note(s): Baseline Serum Ferritin, Baseline TSAT and each Prior ESA Treatment Total Weekly Dose are divided into three categories by the 3-quantiles.
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 11.4.2－4 より引用

表 2.7.3.3－96　被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J03 試験）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Sex	Male	MT-6548	92	344.80	193.75	300.00	(0.0, 600.0)	(304.67, 384.92)
		darbepoetin	104	18.73	19.71	10.00	(2.5, 130.0)	(14.90, 22.56)
	Female	MT-6548	48	433.94	173.35	450.00	(150.0, 600.0)	(383.61, 484.28)
		darbepoetin	50	18.44	21.88	15.00	(0.0, 140.0)	(12.22, 24.66)
Age at Informed Consent (years)	<65	MT-6548	55	370.89	190.82	342.86	(0.0, 600.0)	(319.30, 422.47)
		darbepoetin	66	16.55	19.68	10.00	(2.5, 140.0)	(11.71, 21.39)
	>=65	MT-6548	85	378.26	192.44	375.00	(0.0, 600.0)	(336.75, 419.77)
		darbepoetin	88	20.20	20.85	15.00	(0.0, 130.0)	(15.78, 24.62)
	<75	MT-6548	108	382.17	192.33	430.67	(0.0, 600.0)	(345.48, 418.85)
		darbepoetin	126	17.71	18.36	11.25	(0.0, 140.0)	(14.47, 20.95)
	>=75	MT-6548	32	352.40	188.28	300.00	(0.0, 600.0)	(284.52, 420.28)
		darbepoetin	28	22.81	27.72	13.75	(2.5, 130.0)	(12.06, 33.56)
Dry Weight (kg)	<60	MT-6548	83	380.64	187.73	375.00	(0.0, 600.0)	(339.65, 421.64)
		darbepoetin	86	20.73	24.18	13.88	(0.0, 140.0)	(15.54, 25.91)
	>=60	MT-6548	57	367.67	197.46	332.14	(0.0, 600.0)	(315.28, 420.06)
		darbepoetin	68	15.99	13.89	10.00	(2.5, 62.5)	(12.63, 19.36)
BMI (kg/m^2)	<25	MT-6548	102	367.04	185.73	316.07	(0.0, 600.0)	(330.56, 403.52)
		darbepoetin	122	17.71	18.15	11.88	(0.0, 130.0)	(14.45, 20.96)
	>=25	MT-6548	38	397.70	205.93	452.68	(0.0, 600.0)	(330.01, 465.38)
		darbepoetin	32	22.18	27.31	10.00	(3.5, 140.0)	(12.34, 32.03)

表 2.7.3.3－96　被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Etiology of CKD	Diabetes	MT-6548	25	421.29	198.95	450.00	(0.0, 600.0)	(339.16, 503.41)
		darbepoetin	39	19.67	23.24	10.00	(3.5, 130.0)	(12.14, 27.20)
	Hypertension	MT-6548	18	396.13	192.27	450.00	(75.0, 600.0)	(300.52, 491.74)
		darbepoetin	21	20.22	18.92	10.00	(5.0, 75.0)	(11.61, 28.83)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	MT-6548	53	395.96	184.88	375.00	(0.0, 600.0)	(345.00, 446.92)
		darbepoetin	61	18.03	16.02	15.00	(2.5, 75.0)	(13.92, 22.13)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	MT-6548	3	400.00	229.13	450.00	(150.0, 600.0)	(-169.19, 969.19)
		darbepoetin	1	30.00	-	30.00	(30.0, 30.0)	-
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	MT-6548	16	313.99	176.23	300.00	(0.0, 600.0)	(220.08, 407.90)
		darbepoetin	10	13.88	10.90	11.25	(2.5, 40.0)	(6.07, 21.68)
	Neoplasms/Tumors	MT-6548	0					
		darbepoetin	1	6.25	-	6.25	(6.3, 6.3)	-
Duration of Anemia from CKD (years)	<1	MT-6548	6	450.00	189.74	525.00	(150.0, 600.0)	(250.88, 649.12)
		darbepoetin	4	5.66	2.13	5.00	(3.9, 8.8)	(2.28, 9.04)
	1<= to <5	MT-6548	55	381.75	181.26	300.00	(75.0, 600.0)	(332.75, 430.76)
		darbepoetin	63	18.44	20.86	10.00	(2.5, 140.0)	(13.18, 23.69)
	>=5	MT-6548	78	368.00	198.50	358.93	(0.0, 600.0)	(323.25, 412.76)
		darbepoetin	87	19.38	20.39	15.00	(0.0, 130.0)	(15.03, 23.72)

表 2.7.3.3－96　被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Complications	Hypertension	MT-6548	131	378.00	188.67	375.00	(0.0, 600.0)	(345.39, 410.62)
		darbepoetin	142	18.79	20.56	11.88	(2.5, 140.0)	(15.38, 22.21)
	Diabetes	MT-6548	30	416.07	196.17	450.00	(0.0, 600.0)	(342.82, 489.32)
		darbepoetin	48	18.85	22.25	10.00	(2.5, 130.0)	(12.39, 25.31)
	Dyslipidaemia	MT-6548	51	384.56	192.16	332.14	(37.5, 600.0)	(330.51, 438.61)
		darbepoetin	76	18.56	23.10	10.00	(0.0, 140.0)	(13.28, 23.84)
Baseline Hb (g/dL)	<10	MT-6548	21	376.62	166.31	417.86	(75.0, 600.0)	(300.91, 452.32)
		darbepoetin	22	23.16	29.99	15.00	(0.0, 140.0)	(9.86, 36.45)
	10<= to <11	MT-6548	68	408.73	188.91	450.00	(0.0, 600.0)	(363.00, 454.45)
		darbepoetin	74	15.80	13.71	10.63	(2.5, 65.0)	(12.62, 18.97)
	>=11	MT-6548	51	330.36	197.77	300.00	(0.0, 600.0)	(274.73, 385.98)
		darbepoetin	58	20.55	22.80	12.50	(3.9, 130.0)	(14.55, 26.54)
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	MT-6548	139	375.90	191.74	375.00	(0.0, 600.0)	(343.75, 408.06)
		darbepoetin	154	18.64	20.37	11.25	(0.0, 140.0)	(15.39, 21.88)
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	MT-6548	1	300.00	-	300.00	(300.0, 300.0)	-
		darbepoetin	0					
	AST >80 or ALT >90	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
Baseline CRP (mg/dL)	<0.31	MT-6548	115	388.33	187.03	450.00	(0.0, 600.0)	(353.78, 422.88)
		darbepoetin	129	16.89	18.33	10.00	(0.0, 140.0)	(13.70, 20.09)
	>=0.31	MT-6548	25	315.71	202.39	300.00	(0.0, 600.0)	(232.17, 399.26)
		darbepoetin	25	27.63	27.45	20.00	(3.9, 130.0)	(16.30, 38.96)

表 2.7.3.3－96　被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)	<82.7	MT-6548	47	362.84	186.70	300.00	(75.0, 600.0)	(308.02, 417.66)
		darbepoetin	49	24.10	29.87	10.00	(2.5, 140.0)	(15.52, 32.68)
	82.7<= to <165	MT-6548	47	392.14	194.16	450.00	(0.0, 600.0)	(335.13, 449.14)
		darbepoetin	54	15.55	13.54	10.00	(2.5, 75.0)	(11.86, 19.25)
	>=165	MT-6548	46	371.02	195.50	321.43	(0.0, 600.0)	(312.96, 429.07)
		darbepoetin	51	16.65	13.24	15.00	(0.0, 60.0)	(12.93, 20.38)
Baseline TSAT (%)	<23	MT-6548	41	375.70	186.08	342.86	(0.0, 600.0)	(316.96, 434.43)
		darbepoetin	52	21.49	27.31	12.95	(0.0, 140.0)	(13.88, 29.09)
	23<= to <31	MT-6548	47	354.80	196.32	300.00	(0.0, 600.0)	(297.16, 412.44)
		darbepoetin	52	17.96	18.04	11.88	(2.5, 75.0)	(12.94, 22.99)
	>=31	MT-6548	52	393.68	192.18	450.00	(75.0, 600.0)	(340.18, 447.18)
		darbepoetin	50	16.37	12.88	10.63	(5.0, 60.0)	(12.71, 20.04)
Smoking Status	Never Smoked	MT-6548	61	404.45	179.10	450.00	(37.5, 600.0)	(358.58, 450.32)
		darbepoetin	72	15.56	19.21	10.00	(0.0, 140.0)	(11.04, 20.07)
	Ex-Smoker	MT-6548	59	354.10	204.82	300.00	(0.0, 600.0)	(300.72, 407.47)
		darbepoetin	58	22.93	22.86	15.00	(3.9, 130.0)	(16.92, 28.94)
	Current Smoker	MT-6548	20	349.38	182.01	300.00	(0.0, 600.0)	(264.19, 434.56)
		darbepoetin	24	17.51	15.75	12.00	(2.5, 60.0)	(10.86, 24.16)
Concomitant Medications of Oral Iron at Baseline	Yes	MT-6548	7	361.22	192.23	300.00	(150.0, 600.0)	(183.44, 539.01)
		darbepoetin	4	21.88	18.19	18.75	(5.0, 45.0)	(-7.06, 50.81)
	No	MT-6548	133	376.11	191.80	375.00	(0.0, 600.0)	(343.21, 409.00)
		darbepoetin	150	18.55	20.47	11.25	(0.0, 140.0)	(15.25, 21.85)

表 2.7.3.3－96 被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Concomitant Medications of Oral Iron at Week 24	Yes	MT-6548	6	391.07	188.00	364.29	(150.0, 600.0)	(193.77, 588.37)
		darbepoetin	6	20.58	22.28	12.50	(3.5, 62.5)	(-2.80, 43.97)
	No	MT-6548	134	374.66	191.96	358.93	(0.0, 600.0)	(341.86, 407.46)
		darbepoetin	148	18.56	20.37	11.25	(0.0, 140.0)	(15.25, 21.87)
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	MT-6548	53	386.62	202.24	375.00	(0.0, 600.0)	(330.88, 442.37)
		darbepoetin	47	17.36	15.28	12.50	(5.0, 75.0)	(12.87, 21.84)
	No	MT-6548	87	368.50	184.94	332.14	(0.0, 600.0)	(329.09, 407.92)
		darbepoetin	107	19.20	22.28	10.00	(0.0, 140.0)	(14.93, 23.47)
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Week 24	Yes	MT-6548	50	379.82	203.34	358.93	(0.0, 600.0)	(322.03, 437.61)
		darbepoetin	45	17.46	15.47	12.50	(5.0, 75.0)	(12.82, 22.11)
	No	MT-6548	90	372.88	185.17	375.00	(0.0, 600.0)	(334.10, 411.67)
		darbepoetin	109	19.12	22.13	10.00	(0.0, 140.0)	(14.92, 23.32)
Prior ESA Treatment: Medication	Epoetin	MT-6548	46	343.18	200.55	300.00	(0.0, 600.0)	(283.63, 402.74)
		darbepoetin	51	14.17	11.98	10.00	(0.0, 60.0)	(10.80, 17.54)
	Darbepoetin alfa	MT-6548	81	408.49	185.17	450.00	(0.0, 600.0)	(367.54, 449.43)
		darbepoetin	86	19.45	19.90	15.00	(2.5, 130.0)	(15.19, 23.72)
	Epoetin beta pegol	MT-6548	13	282.93	152.25	294.64	(125.0, 600.0)	(190.82, 374.83)
		darbepoetin	17	[redacted]				
	Other	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					

表 2.7.3.3－96 被験者背景別の 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量（FAS）（MT-6548-J03 試験）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (IU)	Epoetin, <3000	MT-6548	14	251.32	193.76	225.00	(0.0, 600.0)	(139.45, 363.19)
		darbepoetin	13	7.48	5.27	5.00	(2.5, 21.3)	(4.30, 10.66)
	Epoetin, 3000<= to <4500	MT-6548	16	363.62	194.45	375.00	(150.0, 600.0)	(260.00, 467.23)
		darbepoetin	11	9.89	6.72	10.00	(0.0, 25.0)	(5.37, 14.40)
	Epoetin, >=4500	MT-6548	16	403.13	195.34	450.00	(150.0, 600.0)	(299.04, 507.21)
		darbepoetin	27	19.13	13.79	15.00	(5.0, 60.0)	(13.67, 24.58)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Darbepoetin alfa, <10	MT-6548	18	306.25	186.50	300.00	(37.5, 600.0)	(213.50, 399.00)
		darbepoetin	14	9.82	7.50	5.00	(5.0, 30.0)	(5.49, 14.15)
	Darbepoetin alfa, 10<= to <20	MT-6548	32	392.30	188.53	358.93	(0.0, 600.0)	(324.33, 460.27)
		darbepoetin	38	12.67	10.87	10.00	(2.5, 60.0)	(9.10, 16.25)
	Darbepoetin alfa, >=20	MT-6548	31	484.56	149.89	600.00	(150.0, 600.0)	(429.58, 539.54)
		darbepoetin	34	31.00	25.21	25.00	(5.0, 130.0)	(22.20, 39.80)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Epoetin beta pegol, <12.5	MT-6548	3	162.50	21.65	150.00	(150.0, 187.5)	(108.72, 216.28)
		darbepoetin	4	[redacted]				
	Epoetin beta pegol, 12.5<= to <25	MT-6548	6	304.46	164.89	297.32	(150.0, 600.0)	(131.42, 477.50)
		darbepoetin	5	[redacted]				
	Epoetin beta pegol, >=25	MT-6548	4	340.63	165.00	375.00	(125.0, 487.5)	(78.07, 603.18)
		darbepoetin	8	[redacted]				
Concomitant Medications of CYP2B6 Substrates	Yes	MT-6548	10	282.50	195.10	300.00	(0.0, 600.0)	(142.94, 422.06)
		darbepoetin	23	19.13	21.10	10.00	(0.0, 75.0)	(10.00, 28.25)
	No	MT-6548	130	382.50	189.73	446.74	(0.0, 600.0)	(349.58, 415.43)
		darbepoetin	131	18.55	20.32	12.50	(2.5, 140.0)	(15.04, 22.06)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.
Note(s): Baseline Serum Ferritin, Baseline TSAT and each Prior ESA Treatment Total Weekly Dose are divided into three categories by the 3-quantiles.

5.3.5.1—7 表 14.2.5.2 より引用

2.7.3.3.3.3　部分集団における結果の比較のまとめ

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれも，前治療 ESA 製剤の種類により MT-6548 の反応性に明らかな差は見られなかった．前治療 ESA 製剤の用量別の検討では，MT-6548 の反応性は，低用量集団に比べ，高用量集団で相対的に低い可能性があると考えられた．ただし，被験者の少なかったエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団を除き，MT-6548 の用量を調節することによって Hb 値が 24 週後に目標範囲内に達した．

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，MT-6548 群のベースラインの CRP と 24 週後の Hb 値の間に明らかな相関は認められず，ベースラインの CRP を層別因子として検討した 24 週後の Hb 値及び 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量についての部分集団解析においても，MT-6548 群では，Hb 値及び投与量はベースラインの CRP 値によらず同程度であった．一方，darbepoetin 群では，24 週後の Hb 値にベースラインの CRP による差が見られなかったものの，投与量は，NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，ベースラインの CRP が高値の部分集団では低値の部分集団に比べて多い傾向が見られたことから，既報で報告されているとおり（3），CRP とダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の薬剤反応性には負の相関があることが示唆された．このことから，MT-6548 は ESA 製剤とは異なり，患者の炎症の程度によらない貧血治療効果を有する可能性が示唆された．

経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤は，国内第 III 相試験において，MT-6548 と併用する際に 2 時間の間隔をあけて服用することとしており，当該条件下では，経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用による MT-6548 の有効性の減弱は認められなかった．

MMRM を用いた被験者背景別の 24 週後の Hb 値についての部分集団解析において，有効性に影響を与える可能性のある背景因子を確認した結果，NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者で共通して該当した層別因子は，前治療 ESA 製剤の用量であった．また，この層別因子は，HD-CKD 患者の投与量への影響も認められた．なお，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，前治療 ESA 製剤の用量で層別したいずれの部分集団でも目標範囲内に入り，前治療 ESA 製剤の用量によらず，MT-6548 の投与量を調節することによって Hb 値が 24 週後に目標範囲内に入ることが確認された．前治療 ESA 製剤の用量が MT-6548 の薬剤反応性へ影響を与えることを踏まえた MT-6548 の用量の妥当性については，2.7.3.4.2 に記載した．

また，母集団薬物動態解析の結果，MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として体重，eGFR 及び総ビリルビンが特定され，体重は MT-6548 の AUC と逆相関することが示された（2.7.2.3.1.10）．体重については，NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者における被験者背景別の部分集団解析の結果，MT-6548 の有効性への影響は認められなかった．eGFR 及び総ビリルビンの有効性への影響は，2.7.3.4.3.1 及び 2.7.3.4.3.2 に記載した．

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法

MT-6548 の用法について，投与間隔，食事の影響及び血液透析の影響の観点から検討した．

2.7.3.4.1.1　投与間隔

MT-6548 の投与間隔は，PK パラメータ及び PD パラメータを基に検討した．

第 II 相 NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験（CI-0003 試験）及び血液透析前後の薬物動態試験（CI-0009 試験）において，MT-6548 の $t_{1/2}$ の平均値は約 7.1～9.6 時間であった（2.7.2.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.2.2）．

健康成人を対象とした反復投与試験（CI-0002 試験）において，MT-6548 500 mg，MT-6548 700 mg 及び MT-6548 900 mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与により EPO の上昇及び網状赤血球数の増加が認められた（2.7.2.2.2.1.3）．CI-0003 試験において，MT-6548 500 mg 単回投与により EPO の上昇が認められた（2.7.2.2.2.2.1）．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（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）では，原則固定用量とした 6 週間の主要有効性評価期間において，MT-6548 150 mg，MT-6548 300 mg 及び MT-6548 600 mg を 1 日 1 回投与した結果，用量依存的な Hb 上昇が確認された（2.7.3.2.5 及び 2.7.3.2.6）．また，国内第 III 相試験の 4 試験いずれにおいても，1 日 1 回投与により，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者で貧血治療効果が確認された（2.7.3.3.2.1）．

以上のことより，腎性貧血患者に対する MT-6548 の投与間隔を 1 日 1 回とすることは妥当と考えた．

2.7.3.4.1.2　食事の影響

MT-6548 の PK に与える食事の影響は，Vadadustat 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（CI-0028 試験）で検討した．MT-6548 450 mg を食事下（高脂肪食）で単回投与した際の MT-6548 の C_{max} 及び AUC は，絶食下で投与した場合と比較してそれぞれ約 27%及び約 6%低下したが，臨床的意義のない変動と考えられた（2.7.1.2.2.4）．よって，MT-6548 は，投与のタイミングに食事の影響を考慮する必要はないと考えた．なお，国内申請製剤は MT-6548 150 mg 錠及び MT-6548 300 mg 錠であるが，食事の影響は上述のとおり MT-6548 450 mg 錠で検討した．申請製剤よりも高含量の製剤である MT-6548 450 mg 錠で検討されているため，当該結果は，国内申請製剤である MT-6548 150 mg 錠及び MT-6548 300 mg 錠にも適用できると考えた（2.5.2.2.2）．

2.7.3.4.1.3　血液透析の影響

MT-6548 の PK に与える血液透析の影響は，血液透析前後の薬物動態試験（CI-0009 試験）で検討した．MT-6548 450 mg を血液透析開始 4 時間前に投与した際の MT-6548 の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は，MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときよりそれぞれ約 4.6%及び約 23%高かったが，統計学的に有意な差ではなかった（2.7.2.2.2.2.2）．

透析液検体から算出した MT-6548 の累積総排泄量の平均値は 8.39 mg，すなわち投与量 450 mg の約 1.9%であった（2.7.2.2.2.2.2）．

以上より，血液透析により除去される MT-6548 はわずかであり，血液透析開始 4 時間前に MT-6548 を投与した際の MT-6548 の C_{max} 及び AUC は，血液透析終了 2 時間後に投与したときと比較して低下が見られなかったことから，MT-6548 の投与タイミングとして，血液透析の影響を考慮する必要はないと考えた．

2.7.3.4.2　用量

ESA 製剤からの切替え初回用量，ESA 製剤の投与を受けていない患者における初回用量及び維持用量を検討した．

2.7.3.4.2.1　ESA 製剤からの切替え初回用量

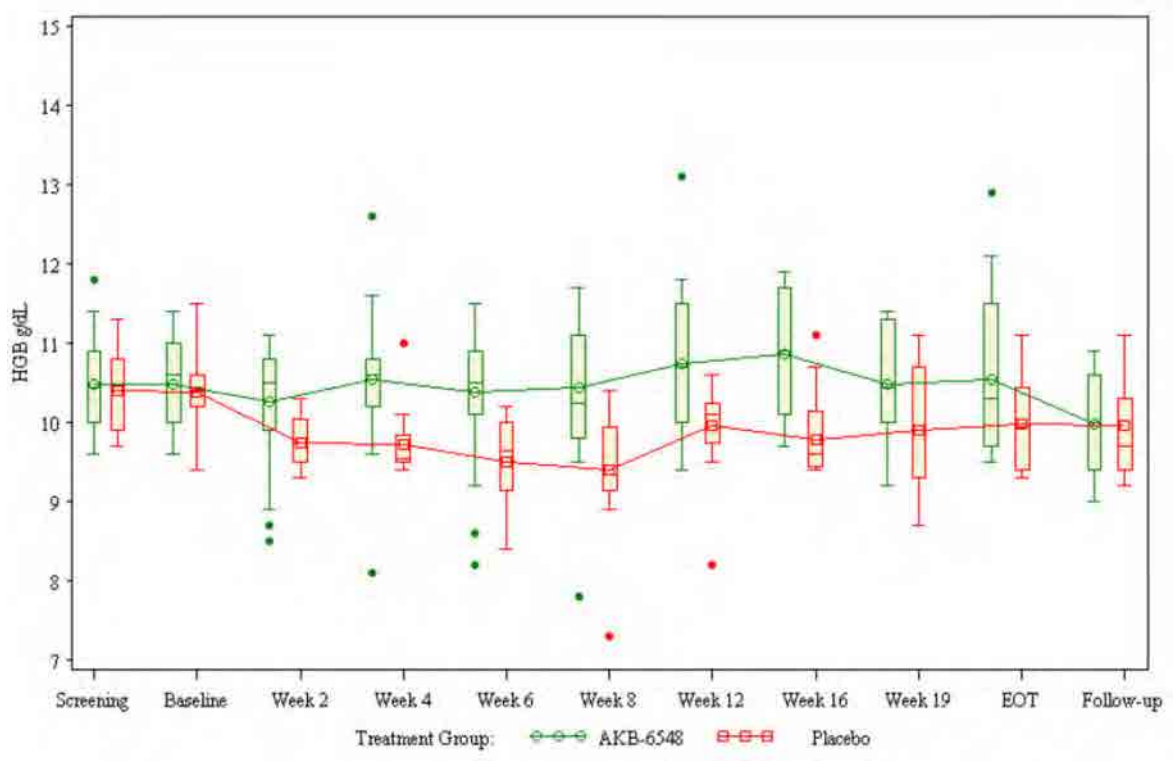
ESA 製剤からの切替え初回用量として 300 mg が妥当と考えた理由を NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者ごとに記載する．

2.7.3.4.2.1.1　切替え初回用量（NDD-CKD）

NDD-CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験の用量設定根拠を記載した上で，当該試験結果から，NDD-CKD 患者に対する切替え初回用量として 300 mg が妥当と考えた理由を記載する．

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）の ESA 製剤からの切替え初回用量は，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（CI-0007 試験）及び第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験（CI-0011 試験）に基づき設定した．

CI-0007 試験のうち，ESA 製剤使用中の患者において治験薬（MT-6548 450 mg 又はプラセボ）に切り替えた際の Hb 値の推移を図 2.7.3.4－1 に示した．MT-6548 群では，治験薬へ切替え後 Hb 値が大きく変動することなく，安定して推移した．

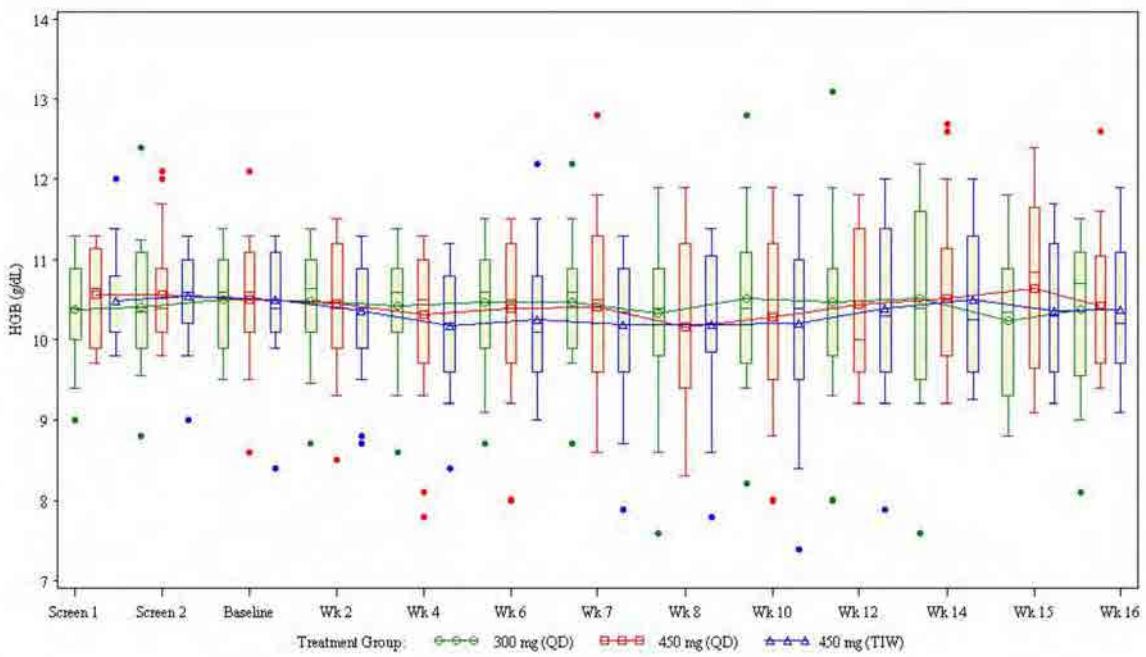


Abbreviations: EOT = end of treatment, HGB = hemoglobin, MITT = modified intent to treat., AKB-6548 =MT-6548
Note: The box and whisker plots represent the 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles. The median line is within the box, and the mean is the symbol within the box. Outliers were defined as subjects who had values outside 2 standard deviations from the mean.

図 2.7.3.4－1　Hb 値の推移（MITT）（CI-0007 試験）

5.3.5.1－4 Figure-2 より引用（一部改変）

CI-0011 試験における Hb 値の推移を図 2.7.3.4－2 に示した．MT-6548 300 mg 1 日 1 回，MT-6548 450 mg 1 日 1 回及び MT-6548 450 mg 週 3 回投与いずれの切替え初回用量においても，ESA 製剤から切り替えた際の Hb 値に大きな変動は認められなかった．



Abbreviations: HGB = hemoglobin, MITT = modified intent to treat, QD = once daily, TIW = 3 times per week.
Note: The box and whisker plots represent the 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles. The median line is within the box, and the mean is the symbol within the box. Outliers were defined as subjects who had values outside 2 standard deviations from the mean.

図 2.7.3.4－2　Hb 値の推移（MITT）（CI-0011 試験）

5.3.5.1－5 Figure-2 より引用

以上の CI-0007 試験及び CI-0011 試験の結果から，1 日 1 回 300 mg 及び 450 mg いずれについても，ESA 製剤から安定した切替えが可能であると考えられた．

「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）によると，ESA 製剤に対する反応性は鉄やビタミンの欠乏又は炎症など様々な因子が影響することが知られており，患者ごとに ESA 製剤の反応の程度は異なるとされている．MT-6548 についても，ESA 製剤同様，反応性は患者ごとに異なると考えられる．

これらのことを考慮し，MT-6548-J01 試験における切替え初回用量は Hb 値の急な上昇リスクを抑え，Hb 値の安定した切替えが可能な用量として，300 mg を選択した．

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団の結果から，NDD-CKD 患者に対する切替え初回用量を 300 mg と設定した理由を以下に記載する．

Conversion 集団において，MT-6548 の切替え初回用量を 300 mg とすることで，Hb 値の平均値は切替え前後で急な変動が生じることなく推移し，その後，Hb 値の平均値は上昇し，目標範囲に到達した（図 2.7.3.3－1）．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 であり，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．MT-6548 の投与量は 300 mg で開始した後，Hb 値に応じた用量調節により分散し，20 週後の 1 日投与量の分布は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ

4.2%，12.7%，28.2%，16.9%及び38.0%であった．また，MT-6548 の 1 日平均投与量は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 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．これらのことから，NDD-CKD 患者の切替え初回用量を 300 mg とし，その後 Hb 値に応じて適宜増減することとすることは妥当と考えた．

なお，前治療 ESA 製剤の種類及び用量により切替え初回用量を変更する必要があるかについては，HD-CKD 患者の結果も踏まえ，2.7.3.4.2.1.4 及び 2.7.3.4.2.1.5 に示した．

2.7.3.4.2.1.2　切替え初回用量（PD-CKD）

PD-CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験の用量設定根拠を記載した上で，当該試験結果から，PD-CKD 患者に対する切替え初回用量として 300 mg が妥当と考えた理由を記載する．

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）における切替え初回用量は，2.7.3.3.2.1.2.3 に記載のとおり PD-CKD 患者の病態が NDD-CKD 患者と類似していること及び目標 Hb 値が NDD-CKD 患者と同じであることから，NDD-CKD 患者の切替え初回用量と同じく，300 mg を選択した．

MT-6548-J02 試験の Conversion 集団の結果から，PD-CKD 患者に対する切替え初回用量を 300 mg と設定した理由を以下に記載する．

Conversion 集団において，MT-6548 の切替え初回用量を 300 mg とすることで，Hb 値の平均値は切替え前後で急な変動が生じることなく推移し，24 週間にわたりおおむね目標範囲内で維持された（図 2.7.3.3－16）．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 であり，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．MT-6548 の投与量は 300 mg で開始した後，Hb 値に応じた用量調節により分散し，20 週後の 1 日投与量の分布は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 3.0%，21.2%，30.3%，6.1%及び 39.4%であった．また，MT-6548 の 1 日平均投与量は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 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．これらのことから，PD-CKD に伴う貧血患者の切替え初回用量を 300 mg とし，その後 Hb 値に応じて適宜増減することは妥当と考えた．

2.7.3.4.2.1.3　切替え初回用量（HD-CKD）

HD-CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験の用量設定根拠を記載した上で，当該試験結果から，HD-CKD 患者に対する切替え初回用量として 300 mg が妥当と考えた理由を記載する．

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）の ESA 製剤からの切替え初回用量は，第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験（CI-0011 試験）に基づき設定した．

2.7.3.4.2.1.1 に記載のとおり，CI-0011 試験において，MT-6548 300 mg 1 日 1 回及び MT-6548 450 mg 1 日 1 回のいずれの切替え初回用量においても，ESA 製剤から切り替えた際の Hb 値に大きな変動は認められなかったこと，MT-6548 の反応性は患者ごとに異なると考えられることから，MT-6548-J03 試験における切替え初回用量は Hb 値の急な上昇リスクを抑え，Hb 値の安定した切替えが可能な用量として，300 mg を選択した．

MT-6548-J03 試験の結果から，HD-CKD 患者に対する切替え初回用量を 300 mg と設定した理由を以下に記載する．

MT-6548-J03 試験において，MT-6548 の切替え初回用量を 300 mg とすることで，Hb 値の平均値は切替え前後で急な変動が生じることなく推移し，治療期間をとおして目標範囲内を維持した（図 2.7.3.3－20）．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 であり，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 75.4%であった．MT-6548 の投与量は 300 mg で開始した後，Hb 値に応じた用量調節により分散し，20 週後の 1 日投与量の分布は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 2.1%，27.9%，20.0%，14.3%及び 35.7%であった．また，MT-6548 の 1 日平均投与量は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 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．これらのことから，HD-CKD 患者の切替え初回用量を 300 mg とし，その後 Hb 値に応じて適宜増減することは妥当と考えた．

なお，前治療 ESA 製剤の種類及び用量により切替え初回用量を変更する必要があるかについては，NDD-CKD 患者の結果も踏まえ，2.7.3.4.2.1.4 及び 2.7.3.4.2.1.5 に示した．

2.7.3.4.2.1.4　前治療 ESA 製剤の種類別の切替え初回用量の検討

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）の Conversion 集団の結果，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 Conversion 集団の結果及び国内第 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）の結果から，前治療 ESA 製剤の種類を問わず，切替え初回用量を 300 mg と設定した理由を記載する．

前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の推移及び MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（図 2.7.3.3－43，図 2.7.3.3－44，図 2.7.3.4－3，図 2.7.3.4－4，図 2.7.3.3－53 及び図 2.7.3.3－54）より，NDD-CKD，PD-CKD 又は HD-CKD 患者を問わず，Hb 値の平均値及び MT-6548 の 1 日平均投与量に前治療 ESA 製剤の種類による明らかな差は認められず，MT-6548 の反応性に明らかな

差は見られなかったことから，前治療 ESA 製剤の種類によらず切替え初回用量を 300 mg とすることは妥当と考えた．なお，HD-CKD 患者のエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）からの切替え集団において，MT-6548 の 1 日平均投与量はいずれの評価時点においても，おおむね 300 mg を下回り，他の ESA 製剤より低かった．これは，ベースラインの Hb 値が他の ESA 製剤からの切替え集団よりもわずかに高く，Hb 値が低下しても目標範囲内の変動であった被験者が，他の ESA 製剤からの切替え集団と比較して多かったことが一因と考えられた．

NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者ではエポエチン製剤から切り替えた被験者はいなかったが，エポエチン製剤はダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）と同じ作用機序を有する製剤であり，半減期は ESA 製剤により異なるものの，HD-CKD 患者において，エポエチン製剤を含む前治療 ESA 製剤の種類による MT-6548 の反応性の違いは見られなかった．このことから，NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者においても，エポエチン製剤を含むいずれの ESA 製剤からの切替えにおいても，切替え初回用量を 300 mg とすることは妥当と考えた．

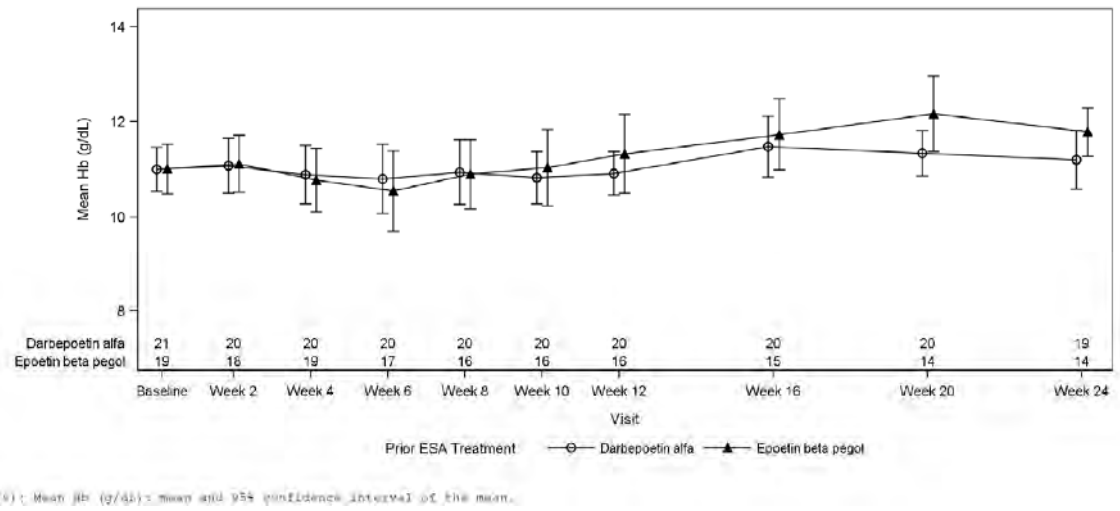
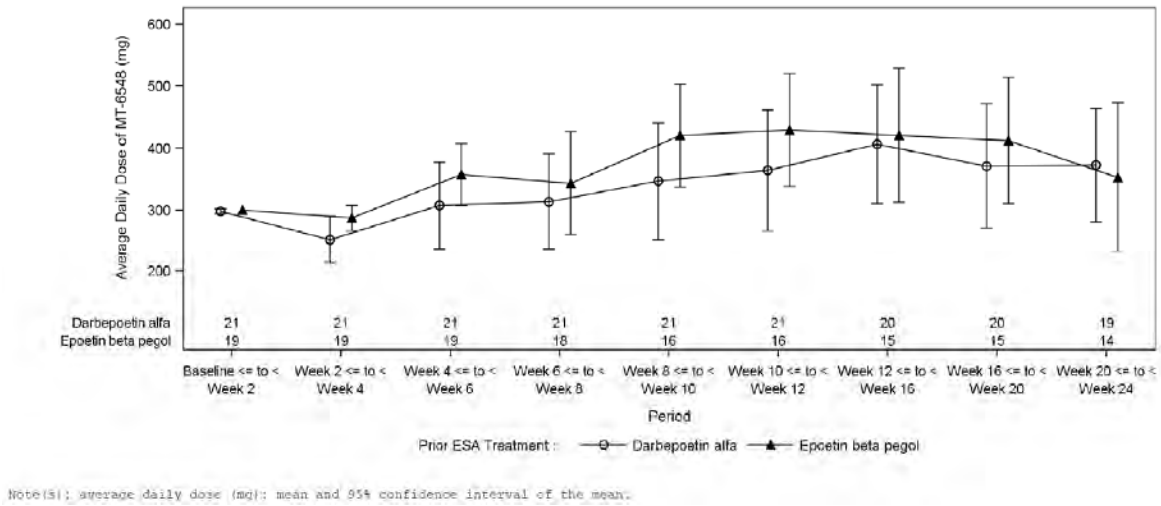


図 2.7.3.4－3　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 14.2.1.3.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.4－4　前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 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 14.2.4.3.1 より引用

表 2.7.3.4－1　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa	Baseline	21	11.00	1.01	11.20	(9.2, 12.8)	(10.54, 11.46)							
		Week 2	20	11.08	1.24	11.25	(8.5, 13.1)	(10.50, 11.66)	20	0.10	0.66	0.05	(-1.2, 1.2)	(-0.21, 0.41)	0.505
		Week 4	20	10.89	1.32	10.85	(8.5, 13.0)	(10.27, 11.51)	20	-0.09	0.76	-0.05	(-1.3, 1.7)	(-0.45, 0.27)	0.604
		Week 6	20	10.80	1.56	10.90	(8.2, 13.9)	(10.07, 11.53)	20	-0.18	1.01	-0.05	(-2.1, 1.8)	(-0.65, 0.29)	0.435
		Week 8	20	10.95	1.46	10.95	(8.2, 13.5)	(10.26, 11.63)	20	-0.04	1.15	0.05	(-2.4, 1.7)	(-0.58, 0.51)	0.894
		Week 10	20	10.83	1.18	10.85	(8.6, 13.0)	(10.28, 11.37)	20	-0.16	1.04	-0.25	(-2.1, 1.8)	(-0.64, 0.33)	0.514
		Week 12	20	10.92	0.99	10.80	(9.1, 12.9)	(10.46, 11.38)	20	-0.06	0.98	-0.20	(-1.5, 1.9)	(-0.52, 0.40)	0.787
		Week 16	20	11.48	1.38	11.45	(8.4, 13.5)	(10.84, 12.12)	20	0.50	1.40	0.00	(-1.0, 4.3)	(-0.16, 1.16)	0.128
		Week 20	20	11.34	1.02	11.30	(9.2, 13.3)	(10.86, 11.82)	20	0.36	0.98	0.20	(-1.0, 2.2)	(-0.10, 0.82)	0.118
		Week 24	19	11.21	1.27	11.60	(8.4, 13.1)	(10.59, 11.82)	19	0.13	1.09	0.30	(-1.8, 2.0)	(-0.40, 0.66)	0.607
		Week 24 (LOCF)	20	11.11	1.31	11.60	(8.4, 13.1)	(10.50, 11.72)	20	0.13	1.07	0.20	(-1.8, 2.0)	(-0.37, 0.63)	0.592
	Epoetinbeta pegol	Baseline	19	11.01	1.08	11.10	(8.6, 13.0)	(10.49, 11.53)							
		Week 2	18	11.12	1.20	11.25	(8.7, 12.9)	(10.52, 11.71)	18	0.14	0.66	0.10	(-1.1, 1.6)	(-0.18, 0.47)	0.363
		Week 4	19	10.78	1.38	11.10	(7.7, 13.1)	(10.11, 11.45)	19	-0.23	0.92	-0.20	(-2.3, 2.2)	(-0.68, 0.21)	0.289
		Week 6	17	10.55	1.65	10.60	(7.1, 13.4)	(9.70, 11.39)	17	-0.58	1.32	-0.70	(-4.0, 1.6)	(-1.26, 0.10)	0.091
		Week 8	16	10.90	1.36	11.00	(7.6, 12.8)	(10.17, 11.63)	16	-0.23	1.03	-0.40	(-2.3, 1.5)	(-0.77, 0.32)	0.395
		Week 10	16	11.04	1.50	10.95	(7.3, 13.6)	(10.24, 11.84)	16	-0.08	1.11	-0.30	(-1.8, 3.0)	(-0.67, 0.51)	0.774
		Week 12	16	11.33	1.55	11.75	(7.5, 13.4)	(10.50, 12.16)	16	0.21	1.42	0.15	(-1.7, 2.8)	(-0.55, 0.96)	0.569
		Week 16	15	11.73	1.34	11.70	(9.6, 13.3)	(10.99, 12.48)	15	0.44	1.09	0.10	(-0.9, 2.5)	(-0.16, 1.04)	0.141
		Week 20	14	12.17	1.37	12.15	(10.0, 14.9)	(11.38, 12.96)	14	0.78	1.10	0.55	(-0.9, 3.1)	(0.14, 1.41)	0.020
		Week 24	14	11.79	0.89	11.85	(10.3, 13.7)	(11.27, 12.30)	14	0.39	0.84	0.25	(-0.9, 2.1)	(-0.09, 0.88)	0.102
		Week 24 (LOCF)	19	10.96	1.72	11.70	(7.1, 13.7)	(10.13, 11.79)	19	-0.05	1.29	0.00	(-4.0, 2.1)	(-0.67, 0.57)	0.874

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.2—1 表 14.2.2.4.1 より引用

表 2.7.3.4－2　前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 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	Prior ESA Treatment	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa	Baseline <= to < Week 2	21	297.96	9.35	300.00	(257.1, 300.0)	(293.70, 302.22)
		Week 2 <= to < Week 4	21	252.04	84.27	300.00	(0.0, 300.0)	(213.68, 290.40)
		Week 4 <= to < Week 6	21	307.14	154.94	300.00	(0.0, 450.0)	(236.61, 377.67)
		Week 6 <= to < Week 8	21	313.78	170.46	300.00	(0.0, 600.0)	(236.18, 391.37)
		Week 8 <= to < Week 10	21	346.43	207.85	450.00	(0.0, 600.0)	(251.82, 441.04)
		Week 10 <= to < Week 12	21	363.78	214.94	450.00	(0.0, 600.0)	(265.94, 461.62)
		Week 12 <= to < Week 16	20	406.61	204.51	450.00	(0.0, 600.0)	(310.89, 502.32)
		Week 16 <= to < Week 20	20	371.25	213.55	321.43	(0.0, 600.0)	(271.30, 471.20)
		Week 20 <= to < Week 24	19	372.28	189.21	289.66	(135.0, 579.3)	(281.08, 463.48)
	Epoetin beta pegol	Baseline <= to < Week 2	19	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	19	287.03	43.24	300.00	(150.0, 321.4)	(266.19, 307.87)
		Week 4 <= to < Week 6	19	357.41	103.34	405.00	(150.0, 471.4)	(307.60, 407.22)
		Week 6 <= to < Week 8	18	343.45	166.49	439.29	(0.0, 600.0)	(260.66, 426.25)
		Week 8 <= to < Week 10	16	420.54	155.44	450.00	(150.0, 600.0)	(337.71, 503.36)
		Week 10 <= to < Week 12	16	429.24	170.24	450.00	(150.0, 600.0)	(338.53, 519.96)
		Week 12 <= to < Week 16	15	420.71	196.16	450.00	(5.4, 600.0)	(312.08, 529.35)
		Week 16 <= to < Week 20	15	412.50	184.04	450.00	(150.0, 600.0)	(310.58, 514.42)
		Week 20 <= to < Week 24	14	352.47	209.06	295.83	(0.0, 600.0)	(231.76, 473.18)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.

5.3.5.2—1 表 14.2.3.4.3.1 より引用

2.7.3.4.2.1.5　前治療 ESA 製剤の用量別の切替え初回用量の検討

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）の Conversion 集団の結果及び国内第 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）の結果から，前治療 ESA 製剤の用量を問わず，切替え初回用量を 300 mg と設定した理由を記載する．

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれも，前治療 ESA 製剤の用量別の検討では，MT-6548 の反応性は，低用量集団に比べ，高用量集団で相対的に低い可能性があると考えられた．ただし，被験者の少なかったエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団を除き，MT-6548 の用量を調節することによって Hb 値が 24 週後に目標範囲内に達した．各集団の詳細を以下に示した．

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれも，低用量集団では，いずれの前治療 ESA 製剤からの切替えにおいても，Hb 値の平均値に急な変動が生じることなく，安定した推移が認められ，24 週後までには目標範囲に到達した（図 2.7.3.3－45，図 2.7.3.3－46，図 2.7.3.3－55，図 2.7.3.3－56 及び図 2.7.3.3－57）．

NDD-CKD 患者において，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の高用量集団では，Hb 値の平均値に急な変動が生じることなく，安定した推移が認められ，24 週後までには目標範囲に到達した（図 2.7.3.3－45）．一方，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団では Hb 値の平均値は，切替え後急な変動なく安定して推移したものの，上昇は見られず，24 週時点でも目標範囲には到達しなかった（図 2.7.3.3－46）．エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団の被験者数は 24 週後で 6 名と少なく，Hb 値の 95%信頼区間が広かったことから，Hb 値の平均値を適切に評価することは困難であった．一方，NDD-CKD 又は HD-CKD 患者いずれにおいても，前治療 ESA 製剤の種類により，MT-6548 の反応性に明らかな差は見られなかった．また，NDD-CKD 患者において，前治療 ESA 製剤としてダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）が投与されていた被験者では，高用量集団及び低用量集団いずれからの切替えにおいても，24 週後までには目標範囲に到達した．これらのことから，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団で，24 週後に Hb 値の平均値が目標範囲に到達しなかった理由は，被験者数の少なさに起因した推定精度の低さが原因と考えられ，NDD-CKD 又は HD-CKD 患者のいずれにおいても，前治療 ESA 製剤の種類により MT-6548 の反応性に明らかな差が見られなかったことを踏まえると，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団においても，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の高用量集団と同様，MT-6548 は貧血治療効果を発揮すると考える．

HD-CKD 患者の高用量集団では，いずれの前治療 ESA 製剤からの切替えにおいても，Hb 値の平均値は切替え後に軽度の低下が認められ，一時的にわずかに目標範囲を下回ったが，Hb 値が副作用重篤度分類のグレード 3 に該当する，8 g/dL 未満となった被験者は 8.2%（6／73 名）であり，輸血を実施した被験者はいなかった．また，Hb 値の平均値は目標範囲を下回った後，MT-6548 の増量に伴い上昇し，再び目標範囲に到達した（図 2.7.3.3－55，図 2.7.3.3－

56 及び図 2.7.3.3－57）．高用量集団で，Hb 値の平均値が一時的に目標範囲を下回った原因の 1 つとして，国内第 III 相試験で採用した用量調節アルゴリズムが考えられる．MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験では，貧血治療効果を対照群と公正に比較できるよう，厳格な用量調節アルゴリズムを設定しており，いずれの試験においても，治験薬を増量できるのは，原則 Hb 値が目標範囲を下回った時のみとした．そのため，Hb 値が目標範囲内で減少しても，MT-6548 は増量されず，結果的に Hb 値の平均値が目標範囲を下回り，その後 MT-6548 を増量することにより目標範囲内に復したと考えられる．なお，24 週後の Hb 値の平均値は低用量集団及び高用量集団で明らかな違いはなかった．

以上より，MT-6548 の切替え初回用量を前治療 ESA 製剤の用量を問わず 300 mg とすることは妥当と考えた．なお，現在，本邦において主に使用されている腎性貧血の治療薬は ESA 製剤であり，腎性貧血治療の選択肢は限られている．このような状況において，高用量の前治療 ESA 製剤が投与されていた集団も含め，新規の作用機序を有する経口治療薬である MT-6548 を腎性貧血治療の新たな治療選択肢として提供する意義はあると考える．

2.7.3.4.2.1.6　ESA 製剤からの切替え初回用量のまとめ

MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験及び MT-6548-J03 試験の結果，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれの患者集団についても，ESA 製剤からの切替え初回用量は 300 mg とし，その後 Hb 値に応じて MT-6548 の用量を適宜調節することにより，Hb 値の平均値の急な変動をきたすことなく MT-6548 に切り替えることが可能と考えた．

また，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の結果，MT-6548 の反応性は，前治療 ESA 製剤の種類による明らかな違いは見られなかったことから，NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，前治療 ESA 製剤の種類を問わず，切替え初回用量を 300 mg とすることは妥当と考えた．前治療 ESA 製剤の用量については，NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれにおいても高用量の ESA 製剤から MT-6548 300 mg に切替えた際，切替え直後の MT-6548 の反応性は，低用量の ESA 製剤からの切替えと比較して相対的に低い可能性が考えられたが，MT-6548 の用量を調節することで Hb 値を目標範囲にコントロール可能であることが示された．このことから，MT-6548 の切替え初回用量を前治療 ESA 製剤の用量を問わず 300 mg とすることは妥当と考えた．なお，MT-6548-J02 試験においても，前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値及び MT-6548 の用量の検討を行ったが，被験者数が少かったため，評価は困難であった（図 2.7.3.4－5，図 2.7.3.4－6，表 2.7.3.4－3，図 2.7.3.4－7，図 2.7.3.4－8 及び表 2.7.3.4－4）．しかしながら，2.7.3.3.2.1.2.3 に記載のとおり PD-CKD 患者の病態は NDD-CKD 患者と類似していること，目標 Hb 値が NDD-CKD 患者と同じであること及び MT-6548 の貧血治療効果は PD-CKD 患者と NDD-CKD 患者で類似していたことから，PD-CKD 患者についても，NDD-CKD 患者と同様に，前治療 ESA 製剤の種類及び用量を問わず，MT-6548 の切替え初回用量を 300 mg とすることは妥当と考えた．

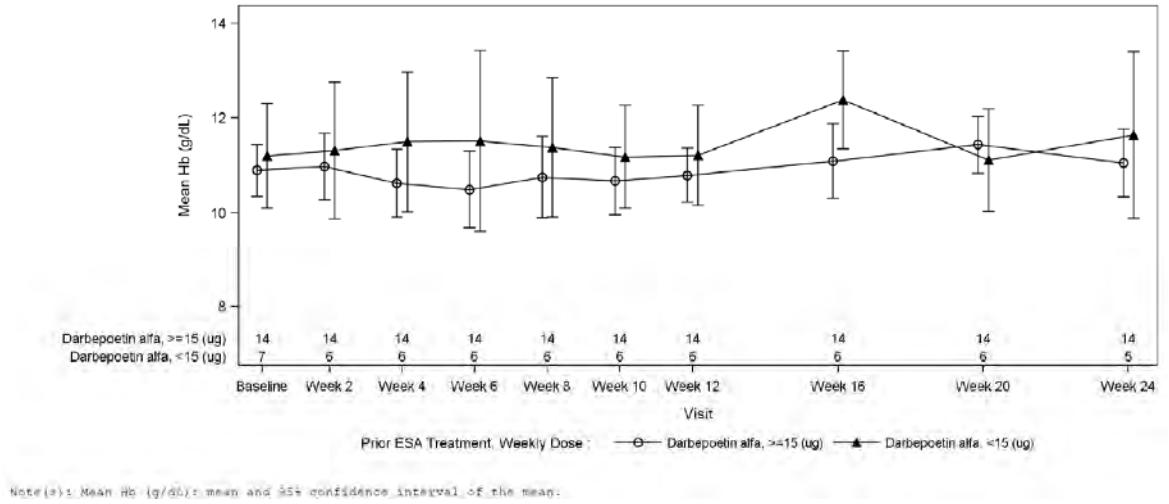


図 2.7.3.4－5　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 14.2.1.4.1 より引用

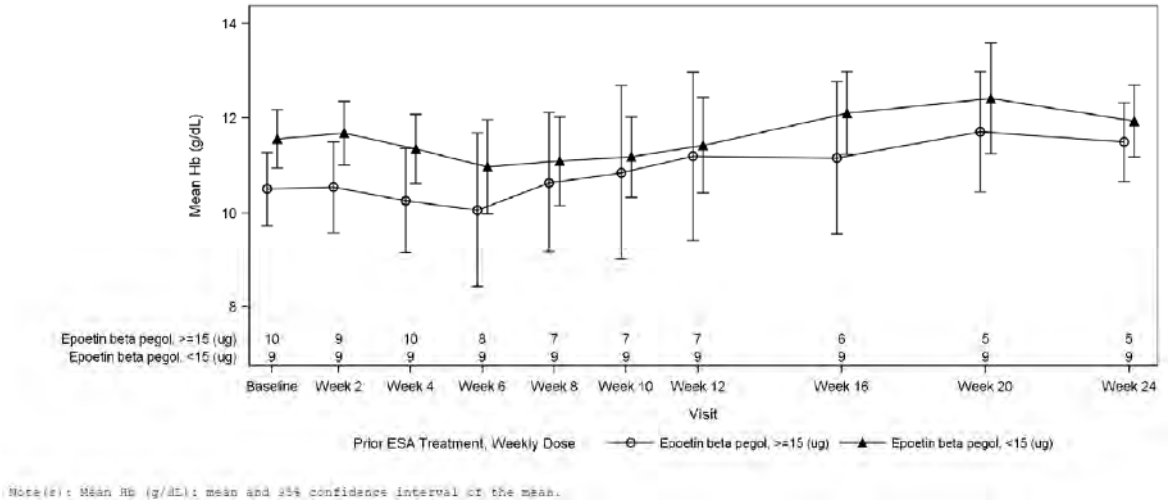
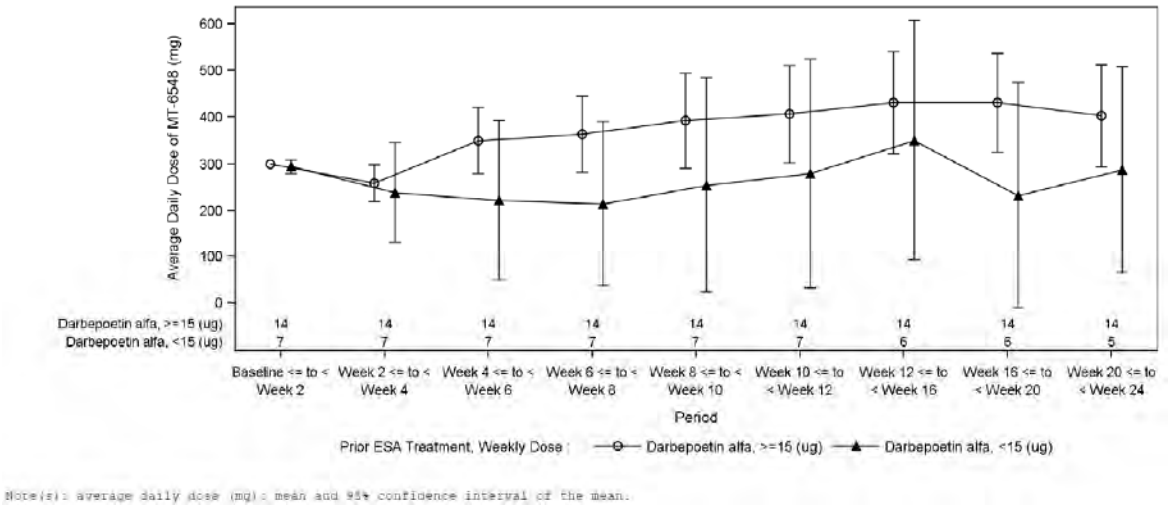


図 2.7.3.4－6　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

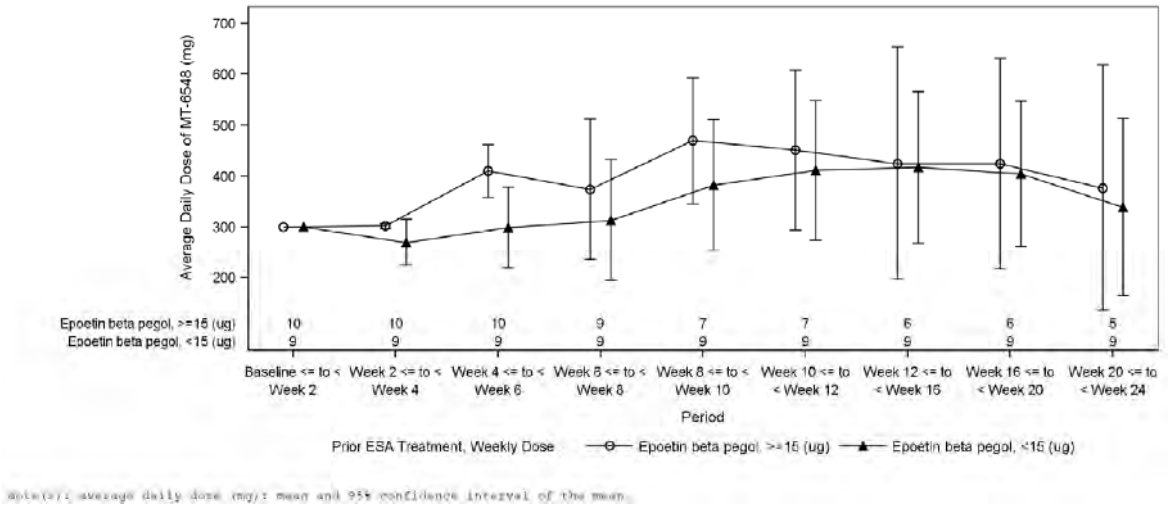
5.3.5.2—1 図 14.2.1.4.4.より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.4－7　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 14.2.4.4.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.4－8　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 14.2.4.4.4 より引用

表 2.7.3.4－3　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline	14	10.90	0.94	11.15	(9.3, 12.1)	(10.36, 11.44)							
		Week 2	14	10.98	1.21	11.10	(8.5, 12.8)	(10.28, 11.68)	14	0.08	0.63	0.00	(-1.1, 0.9)	(-0.28, 0.44)	0.647
		Week 4	14	10.63	1.24	10.70	(8.5, 13.0)	(9.92, 11.34)	14	-0.27	0.63	-0.25	(-1.3, 1.0)	(-0.63, 0.09)	0.129
		Week 6	14	10.49	1.40	10.55	(8.2, 12.6)	(9.69, 11.30)	14	-0.41	0.84	-0.35	(-2.1, 1.1)	(-0.89, 0.08)	0.093
		Week 8	14	10.76	1.50	10.60	(8.2, 12.9)	(9.89, 11.62)	14	-0.14	1.11	0.00	(-2.4, 1.5)	(-0.78, 0.50)	0.638
		Week 10	14	10.67	1.23	10.60	(8.6, 12.9)	(9.96, 11.38)	14	-0.23	1.00	-0.25	(-2.1, 1.8)	(-0.81, 0.35)	0.410
		Week 12	14	10.79	0.99	10.80	(9.1, 12.7)	(10.22, 11.36)	14	-0.11	0.76	-0.20	(-1.4, 1.6)	(-0.55, 0.33)	0.608
		Week 16	14	11.09	1.36	11.05	(8.4, 13.2)	(10.31, 11.88)	14	0.19	1.13	-0.45	(-1.0, 2.1)	(-0.46, 0.85)	0.536
		Week 20	14	11.44	1.04	11.45	(9.2, 13.3)	(10.84, 12.03)	14	0.54	0.97	0.30	(-0.9, 2.2)	(-0.02, 1.09)	0.058
		Week 24	14	11.05	1.24	11.40	(8.4, 12.7)	(10.34, 11.76)	14	0.15	1.05	0.45	(-1.3, 1.8)	(-0.45, 0.75)	0.601
		Week 24 (LOCF)	14	11.05	1.24	11.40	(8.4, 12.7)	(10.34, 11.76)	14	0.15	1.05	0.45	(-1.3, 1.8)	(-0.45, 0.75)	0.601
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline	7	11.20	1.20	11.40	(9.2, 12.8)	(10.09, 12.31)							
		Week 2	6	11.32	1.37	11.70	(9.5, 13.1)	(9.88, 12.76)	6	0.15	0.79	0.30	(-1.2, 1.2)	(-0.68, 0.98)	0.660
		Week 4	6	11.50	1.40	12.10	(9.6, 13.0)	(10.03, 12.97)	6	0.33	0.94	0.30	(-1.2, 1.7)	(-0.65, 1.32)	0.424
		Week 6	6	11.52	1.81	12.10	(9.2, 13.9)	(9.61, 13.42)	6	0.35	1.25	0.45	(-1.9, 1.8)	(-0.96, 1.66)	0.523
		Week 8	6	11.38	1.40	11.25	(9.3, 13.5)	(9.91, 12.86)	6	0.22	1.33	0.35	(-1.8, 1.7)	(-1.17, 1.61)	0.705
		Week 10	6	11.18	1.03	10.95	(10.1, 13.0)	(10.10, 12.27)	6	0.02	1.21	-0.35	(-1.1, 1.5)	(-1.25, 1.28)	0.974
		Week 12	6	11.22	1.00	10.85	(10.3, 12.9)	(10.16, 12.27)	6	0.05	1.46	-0.35	(-1.5, 1.9)	(-1.48, 1.58)	0.936
		Week 16	6	12.38	0.98	12.65	(10.9, 13.5)	(11.35, 13.41)	6	1.22	1.81	0.80	(-0.5, 4.3)	(-0.68, 3.11)	0.160
		Week 20	6	11.12	1.03	11.15	(9.3, 12.2)	(10.04, 12.20)	6	-0.05	0.98	-0.30	(-1.0, 1.8)	(-1.08, 0.98)	0.905
		Week 24	5	11.64	1.41	11.90	(9.3, 13.1)	(9.88, 13.40)	5	0.08	1.36	0.10	(-1.8, 2.0)	(-1.60, 1.76)	0.901
		Week 24 (LOCF)	6	11.25	1.58	11.80	(9.3, 13.1)	(9.59, 12.91)	6	0.08	1.21	0.10	(-1.8, 2.0)	(-1.19, 1.36)	0.873

表 2.7.3.4－3　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	Epoetin beta pegol, >=15 (ug)	Baseline	10	10.51	1.08	10.70	(8.6, 11.9)	(9.74, 11.28)							
		Week 2	9	10.54	1.25	10.40	(8.7, 12.2)	(9.58, 11.51)	9	0.17	0.66	0.10	(-1.0, 1.6)	(-0.34, 0.68)	0.471
		Week 4	10	10.26	1.55	10.35	(7.7, 12.8)	(9.15, 11.37)	10	-0.25	1.15	-0.40	(-2.3, 2.2)	(-1.07, 0.57)	0.510
		Week 6	8	10.06	1.95	10.35	(7.1, 12.4)	(8.43, 11.69)	8	-0.56	1.74	-0.50	(-4.0, 1.6)	(-2.02, 0.89)	0.391
		Week 8	7	10.64	1.59	11.00	(7.6, 12.3)	(9.17, 12.11)	7	0.09	1.05	-0.10	(-1.0, 1.5)	(-0.89, 1.06)	0.836
		Week 10	7	10.86	1.99	10.90	(7.3, 13.6)	(9.02, 12.70)	7	0.30	1.41	0.10	(-1.3, 3.0)	(-1.00, 1.60)	0.593
		Week 12	7	11.20	1.92	11.40	(7.5, 13.4)	(9.42, 12.98)	7	0.64	1.47	0.30	(-1.1, 2.8)	(-0.72, 2.01)	0.292
		Week 16	6	11.17	1.53	10.70	(9.6, 13.3)	(9.56, 12.77)	6	0.28	1.27	0.00	(-0.9, 2.5)	(-1.05, 1.61)	0.607
		Week 20	5	11.72	1.02	12.00	(10.0, 12.6)	(10.46, 12.98)	5	0.64	0.77	0.70	(-0.4, 1.7)	(-0.32, 1.60)	0.138
		Week 24	5	11.50	0.67	11.80	(10.3, 11.9)	(10.66, 12.34)	5	0.42	0.67	0.00	(-0.1, 1.2)	(-0.41, 1.25)	0.233
		Week 24 (LOCF)	10	10.08	1.79	10.10	(7.1, 11.9)	(8.80, 11.36)	10	-0.43	1.47	-0.10	(-4.0, 1.2)	(-1.48, 0.62)	0.379
	Epoetin beta pegol, <15 (ug)	Baseline	9	11.57	0.80	11.50	(10.5, 13.0)	(10.95, 12.18)							
		Week 2	9	11.69	0.87	11.80	(10.4, 12.9)	(11.02, 12.36)	9	0.12	0.69	0.00	(-1.1, 1.3)	(-0.41, 0.65)	0.609
		Week 4	9	11.36	0.95	11.40	(9.9, 13.1)	(10.63, 12.08)	9	-0.21	0.65	-0.20	(-1.3, 0.6)	(-0.71, 0.29)	0.360
		Week 6	9	10.98	1.29	10.60	(9.6, 13.4)	(9.99, 11.97)	9	-0.59	0.91	-0.70	(-1.9, 1.1)	(-1.29, 0.11)	0.089
		Week 8	9	11.10	1.21	11.00	(9.2, 12.8)	(10.17, 12.03)	9	-0.47	1.00	-0.40	(-2.3, 1.3)	(-1.23, 0.30)	0.199
		Week 10	9	11.19	1.10	11.00	(9.7, 12.6)	(10.34, 12.03)	9	-0.38	0.78	-0.30	(-1.8, 1.0)	(-0.98, 0.22)	0.183
		Week 12	9	11.43	1.32	11.90	(9.5, 12.9)	(10.42, 12.44)	9	-0.13	1.35	-0.60	(-1.7, 2.2)	(-1.17, 0.91)	0.775
		Week 16	9	12.11	1.14	12.10	(10.6, 13.3)	(11.24, 12.99)	9	0.54	1.02	0.20	(-0.9, 2.0)	(-0.24, 1.33)	0.150
		Week 20	9	12.42	1.52	12.50	(10.3, 14.9)	(11.25, 13.59)	9	0.86	1.28	0.40	(-0.9, 3.1)	(-0.13, 1.84)	0.081
		Week 24	9	11.94	0.99	12.00	(10.6, 13.7)	(11.19, 12.70)	9	0.38	0.95	0.40	(-0.9, 2.1)	(-0.36, 1.11)	0.269
		Week 24 (LOCF)	9	11.94	0.99	12.00	(10.6, 13.7)	(11.19, 12.70)	9	0.38	0.95	0.40	(-0.9, 2.1)	(-0.36, 1.11)	0.269

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

5.3.5.2—1 表 14.2.2.5.1 より引用

表 2.7.3.4－4　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 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	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	14	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	14	258.67	67.87	300.00	(150.0, 300.0)	(219.48, 297.86)
		Week 4 <= to < Week 6	14	349.74	123.28	433.93	(150.0, 450.0)	(278.56, 420.93)
		Week 6 <= to < Week 8	14	363.52	141.05	450.00	(150.0, 600.0)	(282.08, 444.96)
		Week 8 <= to < Week 10	14	392.60	175.93	450.00	(150.0, 600.0)	(291.02, 494.18)
		Week 10 <= to < Week 12	14	406.38	180.49	450.00	(150.0, 600.0)	(302.17, 510.59)
		Week 12 <= to < Week 16	14	430.87	189.58	450.00	(150.0, 600.0)	(321.41, 540.32)
		Week 16 <= to < Week 20	14	430.87	182.70	468.75	(150.0, 600.0)	(325.38, 536.35)
		Week 20 <= to < Week 24	14	402.86	189.64	431.19	(143.2, 579.3)	(293.37, 512.35)
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	7	293.88	16.20	300.00	(257.1, 300.0)	(278.90, 308.86)
		Week 2 <= to < Week 4	7	238.78	115.68	300.00	(0.0, 300.0)	(131.79, 345.76)
		Week 4 <= to < Week 6	7	221.94	185.44	182.14	(0.0, 450.0)	(50.43, 393.45)
		Week 6 <= to < Week 8	7	214.29	190.86	150.00	(0.0, 450.0)	(37.77, 390.80)
		Week 8 <= to < Week 10	7	254.08	249.03	150.00	(0.0, 600.0)	(23.77, 484.40)
		Week 10 <= to < Week 12	7	278.57	265.92	150.00	(0.0, 600.0)	(32.63, 524.51)
		Week 12 <= to < Week 16	6	350.00	244.95	375.00	(0.0, 600.0)	(92.94, 607.06)
		Week 16 <= to < Week 20	6	232.14	230.96	225.00	(0.0, 600.0)	(-10.23, 474.52)
		Week 20 <= to < Week 24	5	286.66	178.29	288.89	(135.0, 576.0)	(65.28, 508.04)

表 2.7.3.4－4　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
	Epoetin beta pegol, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	10	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	10	302.14	6.78	300.00	(300.0, 321.4)	(297.30, 306.99)
		Week 4 <= to < Week 6	10	410.14	71.98	439.29	(257.1, 471.4)	(358.65, 461.64)
		Week 6 <= to < Week 8	9	373.81	180.91	450.00	(0.0, 600.0)	(234.75, 512.87)
		Week 8 <= to < Week 10	7	469.90	133.31	450.00	(300.0, 600.0)	(346.61, 593.19)
		Week 10 <= to < Week 12	7	451.53	170.13	450.00	(160.7, 600.0)	(294.18, 608.88)
		Week 12 <= to < Week 16	6	425.00	218.63	450.00	(5.4, 600.0)	(195.57, 654.43)
		Week 16 <= to < Week 20	6	424.11	198.44	447.32	(150.0, 600.0)	(215.85, 632.36)
		Week 20 <= to < Week 24	5	377.08	194.99	289.66	(144.8, 581.3)	(134.96, 619.19)
	Epoetin beta pegol, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	9	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	9	270.24	59.60	300.00	(150.0, 300.0)	(224.42, 316.05)
		Week 4 <= to < Week 6	9	298.81	104.22	300.00	(150.0, 450.0)	(218.70, 378.92)
		Week 6 <= to < Week 8	9	313.10	155.24	310.71	(0.0, 450.0)	(193.76, 432.43)
		Week 8 <= to < Week 10	9	382.14	167.88	450.00	(150.0, 600.0)	(253.10, 511.18)
		Week 10 <= to < Week 12	9	411.90	178.49	450.00	(150.0, 600.0)	(274.70, 549.11)
		Week 12 <= to < Week 16	9	417.86	193.51	450.00	(150.0, 600.0)	(269.11, 566.60)
		Week 16 <= to < Week 20	9	404.76	185.71	450.00	(150.0, 600.0)	(262.01, 547.51)
		Week 20 <= to < Week 24	9	338.79	226.77	300.00	(0.0, 600.0)	(164.48, 513.10)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.

5.3.5.2—1 表 14.2.3.4.4.1 より引用

2.7.3.4.2.2　ESA 製剤の投与を受けていない患者の初回用量

ESA 製剤の投与を受けていない患者の初回用量として, 300 mg が妥当と考えた理由を NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者ごとに記載した.

2.7.3.4.2.2.1　初回用量（NDD-CKD）

NDD-CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験の用量設定根拠を記載した上で，当該試験結果から，NDD-CKD 患者に対する初回用量として 300 mg が妥当と考えた理由を記載する.

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）の初回用量は，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）に基づき設定した.

CI-0021 試験において，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，MT-6548 150 mg 群，MT-6548 300 mg 群，MT-6548 600 mg 群でそれぞれ 0.90 g/dL（p = 0.0045），1.59 g/dL（p<0.0001）及び 2.09 g/dL（p<0.0001）であり，MT-6548 群でプラセボ群に対して統計学的に有意かつ用量依存的な Hb 値の上昇を認めた（表 2.7.3.3－21）.

また，投与前平均値と 4 週後の 2 時点の Hb 値から算出した Hb 上昇速度の平均値は，MT-6548 150 mg 群，MT-6548 300 mg 群，MT-6548 600 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.07 g/dL/week, 0.24 g/dL/week, 0.38 g/dL/week 及び -0.13 g/dL/week であった（5.3.5.4－4 Table 0001）. Hb 上昇速度が 0.5 g/dL/week を超えた被験者の割合は，プラセボ群と MT-6548 150 mg 群では 0.0%，MT-6548 300 mg 群で 16.7%（2／12 名），MT-6548 600 mg 群で 30.8%（4／13 名）であった（5.3.5.4－4 Table 0002）.

主要有効性評価期間において，被験者ごとに投与前平均値，2 週後，4 週後，6 週後の 4 時点から回帰直線を求め，その傾きから週あたりの Hb 値の上昇速度を算出した. その結果, MT-6548 150 mg 群，MT-6548 300 mg 群，MT-6548 600 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.07 g/dL/week, 0.19 g/dL/week, 0.27 g/dL/week 及び -0.08 g/dL/week であった（5.3.5.4－4 Table 0003）. Hb 上昇速度が 0.5 g/dL/week を超えた被験者の割合は，プラセボ群及び MT-6548 150 mg 群では 0.0%，MT-6548 300 mg 群及び MT-6548 600 mg 群ではそれぞれ 8.33%（1／12 名）及び 7.69%（1／13 名）であった（5.3.5.4－4 Table 0004）.

以上より，Hb 値の適度な改善効果を有し，かつ，急な Hb 値の上昇を起こしにくい用量である 300 mg を MT-6548-J01 試験の初回用量として設定した.

MT-6548-J01 試験の Correction 集団の結果から，NDD-CKD 患者に対する初回用量を 300 mg と設定した理由を以下に記載する.

Correction 集団において，MT-6548 300 mg の投与によって Hb 値の平均値は上昇し目標範囲

に到達した（図 2.7.3.3－11）が，Hb 値の上昇速度が 0.5 mg/dL/week 超となるような急な上昇を示した被験者の割合は，0～4 週で 5.8%（4 名）と少なく，0～6 週では認められなかった．Hb 値が目標範囲内に到達するまでの日数の中央値は 43.0 日であった．MT-6548 の投与量は 300 mg で開始した後，Hb 値に応じた用量調節により分散し，20 週後の 1 日投与量の分布は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 3.0%，33.3%，24.2%，12.1%及び 27.3%であった．また，MT-6548 の 1 日平均投与量は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 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．これらのことから，NDD-CKD 患者の初回用量を 300 mg とし，その後 Hb 値に応じて適宜増減することとすることは妥当と考えた．

2.7.3.4.2.2.2　初回用量（PD-CKD）

PD-CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験の用量設定根拠を記載した上で，当該試験結果から，PD-CKD 患者に対する初回用量として 300 mg が妥当と考えた理由を記載する．

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）における初回用量は，2.7.3.3.2.1.2.3 に記載のとおり，PD-CKD 患者の病態が NDD-CKD 患者と類似していること及び目標 Hb 値が NDD-CKD 患者と同じであることから，NDD-CKD 患者の初回用量と同じく 300 mg とした．

PD-CKD 患者に対する初回用量を 300 mg と設定した理由を以下に記載する．

MT-6548-J02 試験の Correction 集団は 2 名のみであったため，PD-CKD 患者における貧血改善維持効果を十分に評価することは困難であったが，2.7.3.3.2.1.2.3 に記載したとおり，PD-CKD 患者の病態は NDD-CKD 患者と類似していること，目標 Hb 値が NDD-CKD 患者と同じであること及び MT-6548 の貧血治療効果は PD-CKD 患者と NDD-CKD 患者で類似していたことから，PD-CKD 患者に対する初回用量を，NDD-CKD 患者の初回用量と同じく 300 mg と設定することは妥当と考えた．

2.7.3.4.2.2.3　初回用量（HD-CKD）

HD-CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験の用量設定根拠を記載した上で，当該試験結果から，HD-CKD 患者に対する初回用量として 300 mg が妥当と考えた理由を記載する．

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）の初回用量は，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）に基づき設定した．

CI-0022 試験において，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，MT-6548 150 mg 群，MT-6548 300 mg 群，MT-6548 600 mg 群でそれぞれ 1.19 g/dL（p = 0.0004），1.56 g/dL（p<0.0001）及び 1.89 g/dL（p<0.0001）であり，MT-6548 群でプラセボ群に対する統計学的に有意かつ用量依存的な Hb 値の上昇を認めた（表 2.7.3.3－43）．

また，ベースラインと 4 週後の 2 時点の Hb 値から算出した上昇速度の平均値は，プラセボ群，MT-6548 150 mg 群，MT-6548 300 mg 群及び MT-6548 600 mg でそれぞれ -0.24 g/dL/week，0.02 g/dL/week，0.12 g/dL/week 及び 0.13 g/dL/week であった（5.3.5.4－6 Table 0001）．プラセボ群の Hb 値はベースラインから低下した．この要因の 1 つとして，ESA 製剤の Wash-out の影響などが考えられる．そのため，Hb 上昇速度を検討するにあたり，プラセボ群の上昇速度を差し引いた Hb 上昇速度も合わせて算出した．プラセボ群の上昇速度を差し引いた Hb 上昇速度は MT-6548 150 mg 群, MT-6548 300 mg 群及び MT-6548 600 mg 群でそれぞれ 0.27 g/dL/week，0.36 g/dL/week 及び 0.38 g/dL/week であった．Hb 上昇速度が 0.5 g/dL/week を超えた被験者は，いずれの群でも認められなかった（5.3.5.4－6 Table 0002）．

主要有効性評価期間において，被験者ごとにベースライン，2 週後，4 週後，6 週後の 4 時点から回帰直線を求め，その傾きから週あたりの Hb 上昇速度を算出した．その結果，プラセボ群, MT-6548 150 mg 群, MT-6548 300 mg 群及び MT-6548 600 mg 群でそれぞれ -0.28 g/dL/week，-0.02 g/dL/week，0.08 g/dL/week 及び 0.11 g/dL/week であった（5.3.5.4－6 Table 0003）．プラセボ群の上昇速度を差し引いた Hb 上昇速度は MT-6548 150 mg 群，MT-6548 300 mg 群及び MT-6548 600 mg 群でそれぞれ 0.26 g/dL/week，0.36 g/dL/week 及び 0.39 g/dL/week であった．Hb 上昇速度が 0.5 g/dL/week を超えた被験者は，いずれの群でも認められなかった（5.3.5.4－6 Table 0004）．

以上より，Hb 値の適度な改善効果を有し，かつ，急な Hb 値の上昇を起こしにくい用量である 300 mg を MT-6548-J04 試験の初回用量として設定した．

MT-6548-J04 試験の結果から，HD-CKD に伴う貧血患者に対する初回用量を 300 mg と設定した理由を以下に記載する．

MT-6548-J04 試験において MT-6548 300 mg の投与によって Hb 値の平均値は上昇し目標範囲に到達した（図 2.7.3.3－24）が，Hb 値の上昇速度が 0.5 mg/dL/week 超となるような急な上昇を示した被験者の割合は，0～4 週で 4.3%（1 名），0～6 週で 4.5%（1 名）と少数であった．Hb 値が目標範囲内に到達するまでの日数の中央値は 57.0 日であった．MT-6548 の投与量は 300 mg で開始した後，Hb 値に応じた用量調節により分散し，20 週後の 1 日投与量の分布は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 5.3%，31.6%，26.3%，5.3%及び 31.6%であった．また，MT-6548 の 1 日平均投与量は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 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．これらのことから，

HD-CKD 患者の初回用量を 300 mg とし，その後 Hb 値に応じて適宜増減することすることは妥当と考えた．

2.7.3.4.2.2.4　ESA 製剤の投与を受けていない患者の初回用量のまとめ

NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれの患者集団についても，初回用量を 300 mg とすることで，Hb 値が急な上昇をきたすことなく Hb 上昇作用が見られたことから，病期（NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者）を問わず，MT-6548 の初回用量を 300 mg とすることは妥当と考えた．

2.7.3.4.2.3　維持用量

MT-6548 の維持用量は，下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することが妥当と考えた理由を，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者ごとに以下に記載する．

2.7.3.4.2.3.1　維持用量（NDD-CKD）

NDD-CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験の用量設定根拠を記載した上で，当該試験結果から，NDD-CKD 患者に対する維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することが妥当と考えた理由を記載する．

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）の維持用量は，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）に基づき設定した．

CI-0021 試験は，主要有効性評価期間である 6 週後までは MT-6548 は原則固定用量で投与されたが，用量調整維持期間である 7～16 週後については，目標 Hb 値 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を維持するよう，MT-6548 の用量を 150～600 mg の範囲で調節した．CI-0021 試験の最終評価時点である 16 週後における MT-6548 実薬群の平均 Hb 値は 11.185 g/dL であり，目標 Hb 値 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下に到達した被験者の割合は 90.9%（30／33 名）であった．また，14～16 週後における MT-6548 実薬群の 1 日平均投与量は 267.7 mg であった．CI-0021 試験の目標 Hb 値は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であり，MT-6548-J01 試験の目標 Hb 値（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）とは異なるものの，16 週後における MT-6548 実薬群の平均 Hb 値は 11.185 g/dL と 11.0 g/dL を超えており，その際の 1 日あたりの平均投与量も 267.7 mg と，維持用量の上限である 600 mg まで増量の余地はあることから，目標 Hb 値を 11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満とした国内第 III 相試験においても，MT-6548 の維持用量を 150～600 mg とすることで，多くの被験者が目標 Hb 値を達成できると考えた．

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団及び Correction 集団の結果から，NDD-CKD 患者に対する維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することが妥当と考えた理由を以下に記載する．

Hb 値の平均値は，MT-6548 を 150～600 mg の範囲で Hb 値に応じて適宜増減することにより，Conversion 集団並びに Correction 集団ではいずれも目標範囲に到達した 8 週後から 24 週後まで目標範囲内で維持された．Conversion 集団並びに Correction 集団における MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI はそれぞれ 11.38 g/dL 及び 11.17～11.58 g/dL 並びに 11.93 g/dL 及び 11.71～12.15 g/dL であり，24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 66.7%並びに 69.7%であった．また，Conversion 集団並びに Correction 集団における MT-6548 の 1 日平均投与量は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 1 日平均投与量及びその 95%CI は，420.02 mg/日及び 378.31～461.72 mg/日並びに 335.82 mg/日及び 288.47～383.18 mg/日であった．20 週後の MT-6548 錠の 1 日投与量の分布はいずれの集団においても最低用量（150 mg）又は最高用量（600 mg）に極端に偏ることはなかった（図 2.7.3.4－9，図 2.7.3.4－10，表 2.7.3.4－5 及び表 2.7.3.4－6）．これらのことから，MT-6548 の維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することは妥当と考えた．また，Conversion 集団及び Correction 集団において，治療期間中に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合（それぞれ 0.0%及び 5.8%）や，Hb 値が 14.0 g/dL を超える過剰な上昇が認められた被験者の割合（それぞれ 0.0%及び 4.2%）は小さく，安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考えることから，MT-6548 の増量の間隔を 150 mg とすることは問題ないと考えた．一方，150 mg を超える増量間隔は検討されていないため，MT-6548 を一度に増量する量は 150 mg を超えないこととすることが妥当と考えた．

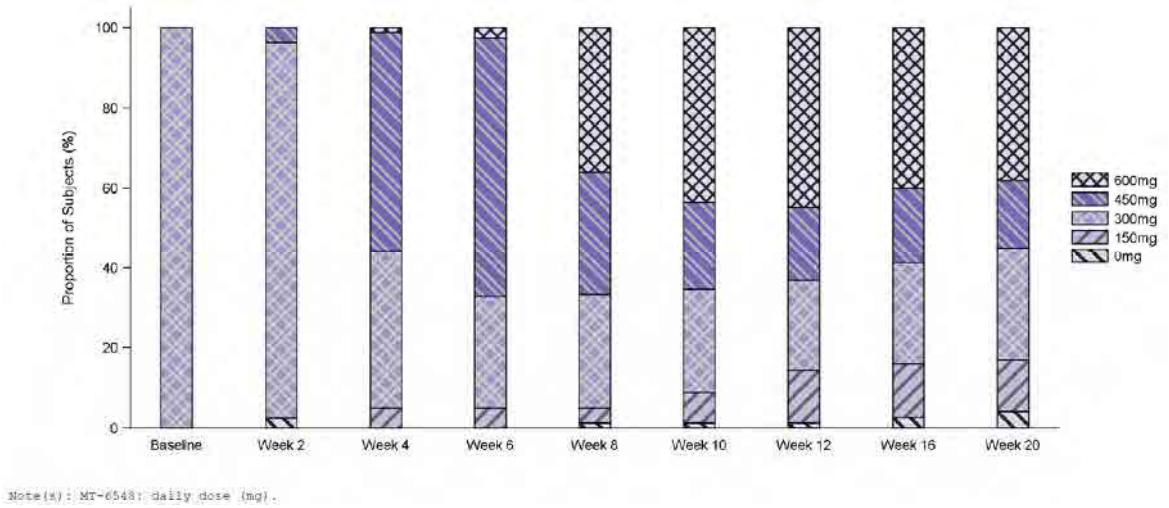


図 2.7.3.4－9　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－7 より引用（一部改変）

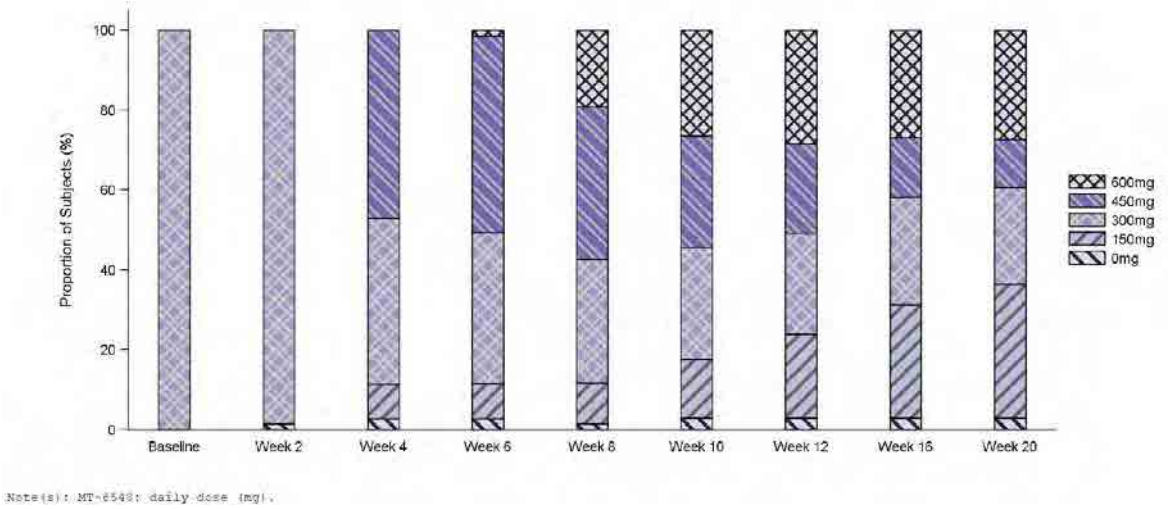


図 2.7.3.4－10　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2－12 より引用（一部改変）

表 2.7.3.4－5　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		80		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		300mg		80 (100.0)	(95.49, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
	Week 2		80		
		0mg		2 (2.5)	(0.30, 8.74)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		300mg		75 (93.8)	(86.01, 97.94)
		450mg		3 (3.8)	(0.78, 10.57)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
	Week 4		79		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 4.56)
		150mg		4 (5.1)	(1.40, 12.46)
		300mg		31 (39.2)	(28.44, 50.87)
		450mg		43 (54.4)	(42.83, 65.69)
		600mg		1 (1.3)	(0.03, 6.85)
	Week 6		79		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 4.56)
		150mg		4 (5.1)	(1.40, 12.46)
		300mg		22 (27.8)	(18.35, 39.07)
		450mg		51 (64.6)	(52.99, 75.00)
		600mg		2 (2.5)	(0.31, 8.85)
	Week 8		78		
		0mg		1 (1.3)	(0.03, 6.94)
		150mg		3 (3.8)	(0.80, 10.83)
		300mg		22 (28.2)	(18.59, 39.53)
		450mg		24 (30.8)	(20.81, 42.24)
		600mg		28 (35.9)	(25.34, 47.56)

表 2.7.3.4－5　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		78		
		0mg		1 (1.3)	(0.03, 6.94)
		150mg		6 (7.7)	(2.88, 15.99)
		300mg		20 (25.6)	(16.42, 36.79)
		450mg		17 (21.8)	(13.24, 32.59)
		600mg		34 (43.6)	(32.39, 55.30)
	Week 12		76		
		0mg		1 (1.3)	(0.03, 7.11)
		150mg		10 (13.2)	(6.49, 22.87)
		300mg		17 (22.4)	(13.60, 33.38)
		450mg		14 (18.4)	(10.45, 28.97)
		600mg		34 (44.7)	(33.31, 56.59)
	Week 16		75		
		0mg		2 (2.7)	(0.32, 9.30)
		150mg		10 (13.3)	(6.58, 23.16)
		300mg		19 (25.3)	(15.99, 36.70)
		450mg		14 (18.7)	(10.60, 29.33)
		600mg		30 (40.0)	(28.85, 51.96)
	Week 20		71		
		0mg		3 (4.2)	(0.88, 11.86)
		150mg		9 (12.7)	(5.96, 22.70)
		300mg		20 (28.2)	(18.13, 40.10)
		450mg		12 (16.9)	(9.05, 27.66)
		600mg		27 (38.0)	(26.76, 50.33)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.1—6 表 14.2.3.4.2.3 より引用（一部改変）

表 2.7.3.4－6　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		71		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		300mg		71 (100.0)	(94.94, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
	Week 2		70		
		0mg		1 (1.4)	(0.04, 7.70)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		300mg		69 (98.6)	(92.30, 99.96)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
	Week 4		70		
		0mg		2 (2.9)	(0.35, 9.94)
		150mg		6 (8.6)	(3.21, 17.73)
		300mg		29 (41.4)	(29.77, 53.83)
		450mg		33 (47.1)	(35.09, 59.45)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
	Week 6		69		
		0mg		2 (2.9)	(0.35, 10.08)
		150mg		6 (8.7)	(3.26, 17.97)
		300mg		26 (37.7)	(26.29, 50.17)
		450mg		34 (49.3)	(37.02, 61.59)
		600mg		1 (1.4)	(0.04, 7.81)
	Week 8		68		
		0mg		1 (1.5)	(0.04, 7.92)
		150mg		7 (10.3)	(4.24, 20.07)
		300mg		21 (30.9)	(20.24, 43.26)
		450mg		26 (38.2)	(26.71, 50.82)
		600mg		13 (19.1)	(10.59, 30.47)

表 2.7.3.4－6　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		68		
		0mg		2 (2.9)	(0.36, 10.22)
		150mg		10 (14.7)	(7.28, 25.39)
		300mg		19 (27.9)	(17.73, 40.15)
		450mg		19 (27.9)	(17.73, 40.15)
		600mg		18 (26.5)	(16.50, 38.57)
	Week 12		67		
		0mg		2 (3.0)	(0.36, 10.37)
		150mg		14 (20.9)	(11.92, 32.57)
		300mg		17 (25.4)	(15.53, 37.49)
		450mg		15 (22.4)	(13.11, 34.22)
		600mg		19 (28.4)	(18.01, 40.69)
	Week 16		67		
		0mg		2 (3.0)	(0.36, 10.37)
		150mg		19 (28.4)	(18.01, 40.69)
		300mg		18 (26.9)	(16.76, 39.10)
		450mg		10 (14.9)	(7.40, 25.74)
		600mg		18 (26.9)	(16.76, 39.10)
	Week 20		66		
		0mg		2 (3.0)	(0.37, 10.52)
		150mg		22 (33.3)	(22.20, 46.01)
		300mg		16 (24.2)	(14.54, 36.36)
		450mg		8 (12.1)	(5.38, 22.49)
		600mg		18 (27.3)	(17.03, 39.64)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.1―6 表 14.2.3.4.2.2 より引用（一部改変）

2.7.3.4.2.3.2　維持用量（PD-CKD）

PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした国内第 III 相試験の用量設定根拠を記載した上で，当該試験結果から，PD-CKD 患者に対する維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することが妥当と考えた理由を記載する．

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）における維持用量は，2.7.3.3.2.1.2.3 に記載のとおり，PD-CKD 患者の病態が NDD-CKD 患者と類似していること及び目標 Hb 値が NDD-CKD 患者と同じであることから，NDD-CKD 患者の維持用量と同じく，下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することとした．

MT-6548-J02 試験の Conversion 集団の結果から，PD-CKD 患者に対する維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することとした理由を以下に記載した．

Conversion 集団において，Hb 値の平均値は，MT-6548 を 150～600 mg の範囲で Hb 値に応じて適宜増減することにより，24 週間にわたりおおむね目標範囲内で維持された（図 2.7.3.3－16）．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 であり，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．また，MT-6548 の 1 日平均投与量は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 1 日平均投与量及びその 95%CI は，363.87 mg/日及び 294.76～432.99 mg/日であった．20 週後の MT-6548 錠の 1 日投与量の分布はいずれの集団においても最低用量（150 mg）又は最高用量（600 mg）に極端に偏ることはなかった（図 2.7.3.4－11 及び表 2.7.3.4－7）．これらのことから，MT-6548 の維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することは妥当と考えた．また，治療期間中に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合（2.6%）や Hb 値が 14.0 g/dL を超える過剰な上昇が認められた被験者の割合（5.0%）は小さく，安定した Hb 値のコントロールが可能であったことから，MT-6548 の増量の間隔を 150 mg とすることは問題ないと考えた．一方，150 mg を超える増量間隔は検討されていないため，MT-6548 を一度に増量する量は 150 mg を超えないこととすることが妥当と考えた．

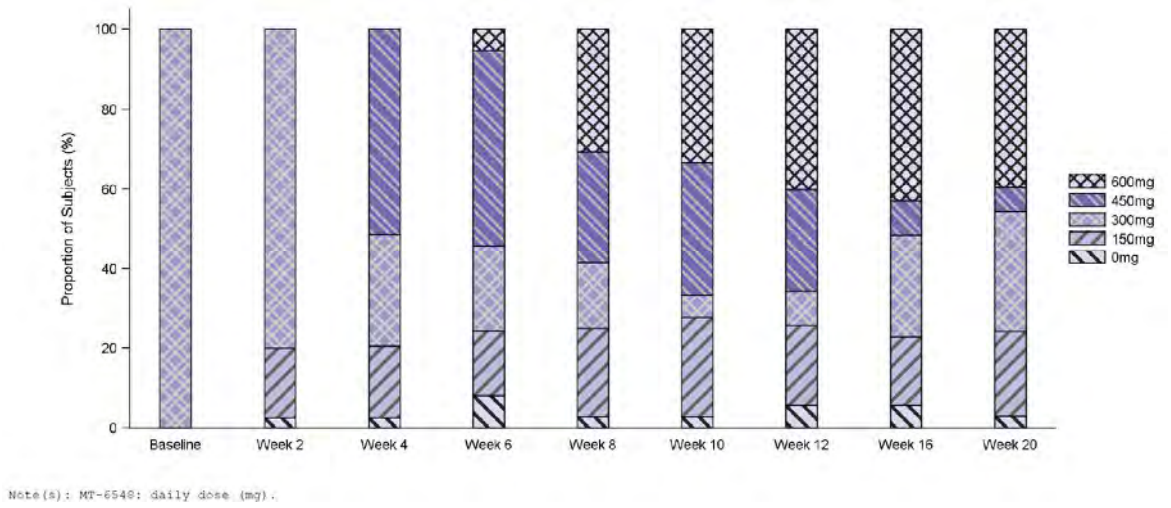


図 2.7.3.4－11　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1－6 より引用（一部改変）

表 2.7.3.4－7　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		40		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		300mg		40 (100.0)	(91.19, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
	Week 2		40		
		0mg		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
		150mg		7 (17.5)	(7.34, 32.78)
		300mg		32 (80.0)	(64.35, 90.95)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
	Week 4		39		
		0mg		1 (2.6)	(0.06, 13.48)
		150mg		7 (17.9)	(7.54, 33.53)
		300mg		11 (28.2)	(15.00, 44.87)
		450mg		20 (51.3)	(34.78, 67.58)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 9.03)
	Week 6		37		
		0mg		3 (8.1)	(1.70, 21.91)
		150mg		6 (16.2)	(6.19, 32.01)
		300mg		8 (21.6)	(9.83, 38.21)
		450mg		18 (48.6)	(31.92, 65.60)
		600mg		2 (5.4)	(0.66, 18.19)
	Week 8		36		
		0mg		1 (2.8)	(0.07, 14.53)
		150mg		8 (22.2)	(10.12, 39.15)
		300mg		6 (16.7)	(6.37, 32.81)
		450mg		10 (27.8)	(14.20, 45.19)
		600mg		11 (30.6)	(16.35, 48.11)

表 2.7.3.4－7　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		36		
		0mg		1 (2.8)	(0.07, 14.53)
		150mg		9 (25.0)	(12.12, 42.20)
		300mg		2 (5.6)	(0.68, 18.66)
		450mg		12 (33.3)	(18.56, 50.97)
		600mg		12 (33.3)	(18.56, 50.97)
	Week 12		35		
		0mg		2 (5.7)	(0.70, 19.16)
		150mg		7 (20.0)	(8.44, 36.94)
		300mg		3 (8.6)	(1.80, 23.06)
		450mg		9 (25.7)	(12.49, 43.26)
		600mg		14 (40.0)	(23.87, 57.89)
	Week 16		35		
		0mg		2 (5.7)	(0.70, 19.16)
		150mg		6 (17.1)	(6.56, 33.65)
		300mg		9 (25.7)	(12.49, 43.26)
		450mg		3 (8.6)	(1.80, 23.06)
		600mg		15 (42.9)	(26.32, 60.65)
	Week 20		33		
		0mg		1 (3.0)	(0.08, 15.76)
		150mg		7 (21.2)	(8.98, 38.91)
		300mg		10 (30.3)	(15.59, 48.71)
		450mg		2 (6.1)	(0.74, 20.23)
		600mg		13 (39.4)	(22.91, 57.86)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.2—1 表 14.2.3.4.2.2 より引用

2.7.3.4.2.3.3　維持用量（HD-CKD）

HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした国内第 III 相試験の用量設定根拠を記載した上で，当該試験結果から，HD-CKD 患者に対する維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することが妥当と考えた理由を記載する．

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）の維持用量は，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）に基づき設定した．

CI-0022 試験は，主要有効性評価期間である 6 週後までは MT-6548 は原則固定用量で投与されたが，用量調節維持期間である 7～16 週後については，目標 Hb 値 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を維持するよう，MT-6548 の用量を 150～600 mg の範囲で調節した．

CI-0022 試験の最終評価時点である 16 週後における MT-6548 実薬群の平均 Hb 値は 10.986 g/dL であり，目標 Hb 値 10.0 g/dL 以上～12.0 g/dL 以下に到達した被験者の割合は 71.4%（25／35 名）であった．また，14～16 週後における MT-6548 実薬群の 1 日あたりの平均投与量は 434.7 mg であった．

このことから，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験においても，MT-6548 の維持用量を 150～600 mg とすることで，多くの被験者が目標 Hb 値を達成できると考えた．

MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験の結果から，HD-CKD 患者に対する維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することとした理由を以下に記載する．

Hb 値の平均値は，MT-6548 の用量を 150～600 mg の範囲で Hb 値に応じて適宜増減することにより，MT-6548-J03 試験では MT-6548 投与開始後 24 週後まで目標範囲内で維持され（図 2.7.3.3－20），MT-6548-J04 試験では目標範囲に到達した 8 週後から 24 週後まで目標範囲内で維持された（図 2.7.3.3－24）．MT-6548-J03 試験並びに MT-6548-J04 試験における MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI はそれぞれ 10.59 g/dL 及び 10.45～10.72 g/dL 並びに 10.89 g/dL 及び 10.47～11.31 g/dL であり，24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 75.4%並びに 73.7%であった．また，MT-6548-J03 試験並びに MT-6548-J04 試験における MT-6548 の 1 日平均投与量は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 1 日平均投与量及びその 95%CI は，375.36 mg/日及び 343.42～407.30 mg/日並びに 332.29 mg/日及び 240.60～423.98 mg/日であった．20 週後の MT-6548 錠の 1 日投与量の分布はいずれの集団においても最低用量（150 mg）又は最高用量（600 mg）に極端に偏ることはなかった（図 2.7.3.4－12，表 2.7.3.4－8，図 2.7.3.4－13 及び表 2.7.3.4－9）．これらのことから，MT-6548 の維持用量幅を 150～600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することは妥当と考えた．

また，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験において，治療期間中に Hb 値の上昇速度が

0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合（それぞれ 0.0%及び 4.3%）や，Hb 値が 13.0 g/dL を超える過剰な上昇が認められた被験者の割合（それぞれ 1.9%及び 4.2%）は小さく，安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考えることから，MT-6548 の増量の間隔を 150 mg とすることは問題ないと考えた．一方，150 mg を超える増量間隔は検討されていないため，MT-6548 を一度に増量する量は 150 mg を超えないこととすることが妥当と考えた．

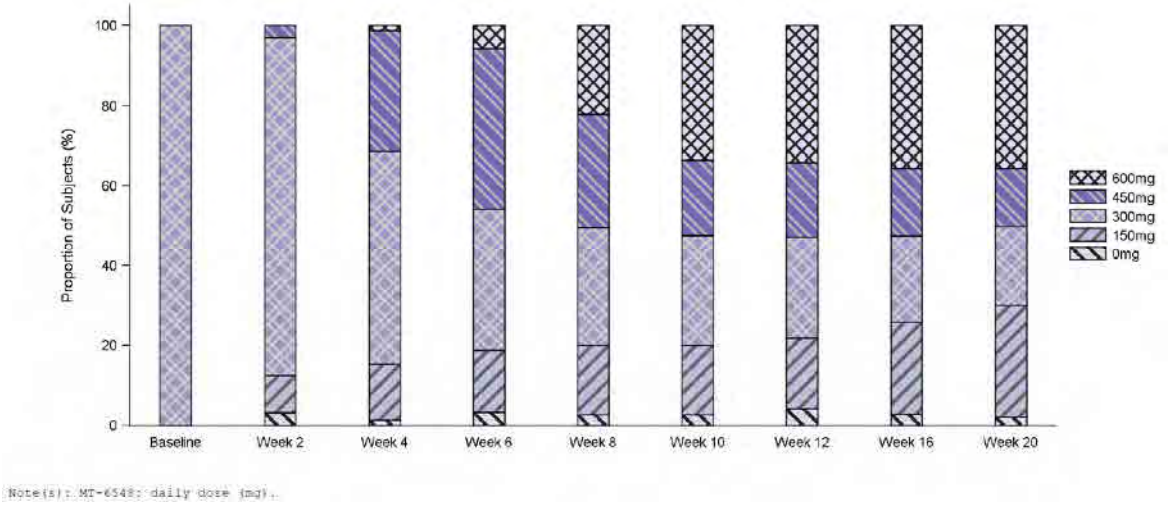


図 2.7.3.4－12　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

5.3.5.1—7 図 11.4.1－5 より引用（一部改変）

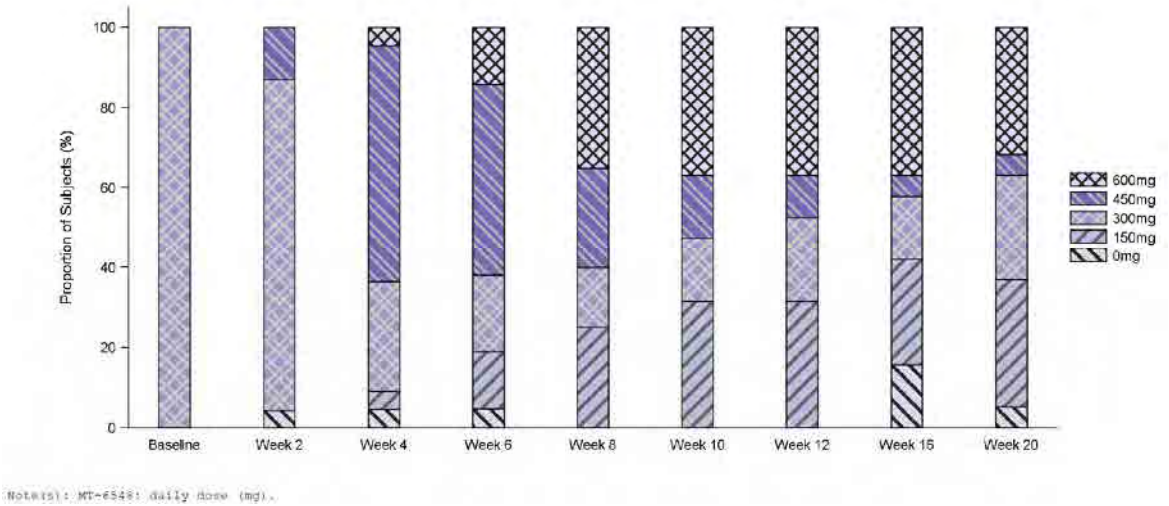


図 2.7.3.4－13　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

5.3.5.2—2 図 11.4.1－4 より引用（一部改変）

表 2.7.3.4－8　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		162		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
		300mg		162 (100.0)	(97.75, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
	Week 2		161		
		0mg		5 (3.1)	(1.02, 7.10)
		150mg		15 (9.3)	(5.31, 14.90)
		300mg		136 (84.5)	(77.94, 89.69)
		450mg		5 (3.1)	(1.02, 7.10)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 2.27)
	Week 4		156		
		0mg		2 (1.3)	(0.16, 4.55)
		150mg		22 (14.1)	(9.05, 20.57)
		300mg		83 (53.2)	(45.06, 61.23)
		450mg		47 (30.1)	(23.05, 37.98)
		600mg		2 (1.3)	(0.16, 4.55)
	Week 6		155		
		0mg		5 (3.2)	(1.06, 7.37)
		150mg		24 (15.5)	(10.18, 22.16)
		300mg		55 (35.5)	(27.97, 43.56)
		450mg		62 (40.0)	(32.22, 48.17)
		600mg		9 (5.8)	(2.69, 10.74)
	Week 8		149		
		0mg		4 (2.7)	(0.74, 6.73)
		150mg		26 (17.4)	(11.73, 24.51)
		300mg		44 (29.5)	(22.35, 37.55)
		450mg		42 (28.2)	(21.13, 36.13)
		600mg		33 (22.1)	(15.76, 29.67)

表 2.7.3.4－8　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		149		
		0mg		4 (2.7)	(0.74, 6.73)
		150mg		26 (17.4)	(11.73, 24.51)
		300mg		41 (27.5)	(20.53, 35.43)
		450mg		28 (18.8)	(12.87, 26.00)
		600mg		50 (33.6)	(26.04, 41.74)
	Week 12		146		
		0mg		6 (4.1)	(1.52, 8.73)
		150mg		26 (17.8)	(11.98, 24.99)
		300mg		37 (25.3)	(18.51, 33.20)
		450mg		27 (18.5)	(12.56, 25.75)
		600mg		50 (34.2)	(26.60, 42.55)
	Week 16		143		
		0mg		4 (2.8)	(0.77, 7.01)
		150mg		33 (23.1)	(16.45, 30.85)
		300mg		31 (21.7)	(15.23, 29.34)
		450mg		24 (16.8)	(11.06, 23.94)
		600mg		51 (35.7)	(27.84, 44.10)
	Week 20		140		
		0mg		3 (2.1)	(0.44, 6.13)
		150mg		39 (27.9)	(20.62, 36.06)
		300mg		28 (20.0)	(13.72, 27.59)
		450mg		20 (14.3)	(8.95, 21.20)
		600mg		50 (35.7)	(27.80, 44.25)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug)
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method

5.3.5.1―7 表 14.2.3.3.2.1 より引用（一部改変）

表 2.7.3.4－9　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		24		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
		300mg		24 (100.0)	(85.75, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
	Week 2		23		
		0mg		1 (4.3)	(0.11, 21.95)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 14.82)
		300mg		19 (82.6)	(61.22, 95.05)
		450mg		3 (13.0)	(2.78, 33.59)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 14.82)
	Week 4		22		
		0mg		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
		150mg		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
		300mg		6 (27.3)	(10.73, 50.22)
		450mg		13 (59.1)	(36.35, 79.29)
		600mg		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
	Week 6		21		
		0mg		1 (4.8)	(0.12, 23.82)
		150mg		3 (14.3)	(3.05, 36.34)
		300mg		4 (19.0)	(5.45, 41.91)
		450mg		10 (47.6)	(25.71, 70.22)
		600mg		3 (14.3)	(3.05, 36.34)
	Week 8		20		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 16.84)
		150mg		5 (25.0)	(8.66, 49.10)
		300mg		3 (15.0)	(3.21, 37.89)
		450mg		5 (25.0)	(8.66, 49.10)
		600mg		7 (35.0)	(15.39, 59.22)

表 2.7.3.4－9　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		19		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 17.65)
		150mg		6 (31.6)	(12.58, 56.55)
		300mg		3 (15.8)	(3.38, 39.58)
		450mg		3 (15.8)	(3.38, 39.58)
		600mg		7 (36.8)	(16.29, 61.64)
	Week 12		19		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 17.65)
		150mg		6 (31.6)	(12.58, 56.55)
		300mg		4 (21.1)	(6.05, 45.57)
		450mg		2 (10.5)	(1.30, 33.14)
		600mg		7 (36.8)	(16.29, 61.64)
	Week 16		19		
		0mg		3 (15.8)	(3.38, 39.58)
		150mg		5 (26.3)	(9.15, 51.20)
		300mg		3 (15.8)	(3.38, 39.58)
		450mg		1 (5.3)	(0.13, 26.03)
		600mg		7 (36.8)	(16.29, 61.64)
	Week 20		19		
		0mg		1 (5.3)	(0.13, 26.03)
		150mg		6 (31.6)	(12.58, 56.55)
		300mg		5 (26.3)	(9.15, 51.20)
		450mg		1 (5.3)	(0.13, 26.03)
		600mg		6 (31.6)	(12.58, 56.55)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.2—2 表 14.2.3.4.2.1 より引用

2.7.3.4.2.3.4　維持用量の上限を 600 mg とする妥当性

MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることが妥当と考える理由を，MT-6548-J01，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験結果から，以下に記載する．

なお，MT-6548 600 mg を超える用量を投与した際の安全性については 2.7.4.5.5 及び 2.7.4.8.5.2 に記載したとおりである．国内臨床試験（24 週まで）において，治験実施計画書の規定を上回る投与量の MT-6548 が誤って処方又は服用された被験者は 4 名であった．服用された用量及び期間は，750 mg 12 日間，900 mg 1 日，1200 mg 1 日並びに 900 mg 2 日及び 1200 mg 1 日であり，いずれの被験者においても，過量投与期間中に重篤な有害事象，中止に至った有害事象，及び治験薬の減量・休薬に至った有害事象は認められなかった．また，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の治療期間 II 期では，治験実施計画書の規定を上回る投与量の MT-6548 を誤って服用した被験者は 2 名であった．服用された用量及び期間は，1200 mg 1 日並びに 900 mg 2 日であり，いずれの被験者においても，過量投与期間中に新規に発現した有害事象は認められなかった．また，健康成人を対象とした単回投与試験（CI-0001 試験）及び健康成人を対象とした反復投与試験（CI-0002 試験）にて，それぞれ 1200 mg 単回投与及び 900 mg 1 日 1 回 10 日間反復投与した結果，600 mg を超えるこれらの用量で，安全性上問題はなく，忍容性も良好であった．そのため，仮に 600 mg を超える用量が投与された場合においても，安全性に特段の懸念はないと考える．

2.7.3.4.2.3.4.1　ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）対照試験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J03 試験）

MT-6548-J01 試験の Conversion（Hb<11.0）集団において，MT-6548 群の Hb 値の推移は 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た（図 2.7.3.3－2）．24 週後において目標 Hb 値に到達しなかった被験者の割合は darbepoetin 群（10.5%）に比べ，MT-6548 群（36.4%）でわずかに高値であった．

MT-6548-J01 試験の Conversion（Hb≥11.0）集団において，MT-6548 群の Hb 値の推移は darbepoetin 群とおおむね類似していた（図 2.7.3.3－3）．24 週後に darbepoetin 群の Hb 値がわずかに上昇しており，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，MT-6548 群（21.2%）で darbepoetin 群（5.4%）に比べわずかに高値であったが，20 週後までの Hb 値の推移が MT-6548 群及び darbepoetin 群で類似しており，20 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 MT-6548 群（25.7%）と darbepoetin 群（21.6%）と明らかな差がなかったことを踏まえると，24 週後に見られた darbepoetin 群の Hb 値の平均値のわずかな上昇は，ばらつきに伴う偶発的な上昇であったと考えられ，MT-6548 群と darbepoetin 群で貧血治療効果に明らかな差はないと考えた．

MT-6548-J01 試験の Correction 集団において，MT-6548 群の Hb 値の推移は darbepoetin 群とおおむね類似していた（図 2.7.3.3－11）．darbepoetin 群に比べ，MT-6548 群で Hb 値の上昇がゆるやかであった理由は，2.7.3.3.2.1.1.2 に記載のとおり，用量調節アルゴリズムの違いに起因

する差であると考えた. 24 週後において目標 Hb 値に到達しなかった被験者の割合も MT-6548 群（16.7%）と darbepoetin 群（12.3%）で明らかな差は見られなかった.

MT-6548-J03 試験において，MT-6548 群の Hb 値の推移は darbepoetin 群に比べ，切替え後一時的にわずかに低下したが, その後 Hb 値は上昇し, 24 週後の Hb 値は MT-6548 群と darbepoetin 群で同程度であった（図 2.7.3.3－20）. 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も MT-6548 群（18.8%）と darbepoetin 群（19.1%）で明らかな差は見られなかった.

以上のことから，MT-6548-J01 試験の Conversion（Hb≥11.0）集団及び Correction 集団並びに MT-6548-J03 試験においては, MT-6548 群で 24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者も見られたが，その頻度は，20 週後又は 24 週後において，腎性貧血の標準治療薬であるダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）と明らかな差は見られず，MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることは妥当と考えた．MT-6548-J01 試験の Conversion（Hb<11.0）集団においては，MT-6548 群の Hb 値の推移は darbepoetin 群に比べわずかに低い傾向が見られ，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も darbepoetin 群（10.5%）に比べ，MT-6548 群（36.4%）でわずかに高値であった．しかしながら，2.7.3.3.2.1.1.1 に記載のとおり，MT-6548 群において貧血治療効果が確認されており，当該集団は，実臨床において，ESA 製剤を使用しても目標 Hb 値を達成できなかった集団であることを踏まえると，MT-6548 に切り替えることにより見られた貧血治療効果は臨床的に意義のある程度であり，当該集団においても MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることは妥当であると考えた.

2.7.3.4.2.3.4.2　非対照試験（MT-6548-J02 試験，MT-6548-J04 試験）

MT-6548-J02 試験の Conversion（Hb<11.0）集団における 24 週後の目標 Hb 値に到達しなかった被験者の割合は，38.5%であり，MT-6548-J01 試験の Conversion（Hb<11.0）集団における 24 週後の目標に達しなかった被験者の割合（36.4%）と明らかな差は見られなかった（表 2.7.3.4－10）.

MT-6548-J02 試験の Conversion（Hb≥11.0）集団における 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 20.0%であり，MT-6548-J01 試験の Conversion（Hb≥11.0）集団における 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（21.2%）と明らかな差は見られなかった（表 2.7.3.4－11）.

MT-6548-J04 試験における 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%であり，MT-6548-J03 試験における 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（18.8%）と明らかな差は見られなかった（表 2.7.3.3－30 及び表 2.7.3.3－36）.

以上のことから，MT-6548-J02 試験の Conversion（Hb<11.0）集団及び Conversion（Hb≥11.0）集団並びに MT-6548-J04 試験において，MT-6548 群で 24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者も見られたが，その頻度は，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験と明らかな差は見られず, MT-6548-J02 試験の Conversion 集団並びに MT-6548-J04 試験の患者層においても MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の患者層と同様，MT-6548 の維持用量の上限を

600 mg とすることは妥当と考えた．なお，MT-6548-J02 試験の Correction 集団は 2 名のみであったため評価が困難であったが，2.7.3.3.2.1.2.3 に記載のとおり，MT-6548 の PD-CKD 患者に対する治療効果については，NDD-CKD 患者の結果に基づき検討することは妥当と考えることから，PD-CKD 患者の Correction 集団についても，NDD-CKD 患者の Correction 集団と同様，MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることは妥当と考えた．

表 2.7.3.4－10　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion（Hb<11.0）集団）

			MT-6548(N=18)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		18			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 18.53)	
	Within		4 (22.2)	(6.41, 47.64)	
	Below		14 (77.8)	(52.36, 93.59)	
Week 2		18			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 18.53)	
	Within		8 (44.4)	(21.53, 69.24)	0.102
	Below		10 (55.6)	(30.76, 78.47)	
Week 4		18			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 18.53)	
	Within		4 (22.2)	(6.41, 47.64)	1.000
	Below		14 (77.8)	(52.36, 93.59)	
Week 6		17			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 19.51)	
	Within		3 (17.6)	(3.80, 43.43)	0.705
	Below		14 (82.4)	(56.57, 96.20)	
Week 8		16			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 20.59)	
	Within		3 (18.8)	(4.05, 45.65)	1.000
	Below		13 (81.3)	(54.35, 95.95)	

表 2.7.3.4－10　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion（Hb<11.0）集団）（続き）

			MT-6548 (N=18)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		16			
	Above		1 (6.3)	(0.16, 30.23)	
	Within		3 (18.8)	(4.05, 45.65)	1.000
	Below		12 (75.0)	(47.62, 92.73)	
Week 12		16			
	Above		1 (6.3)	(0.16, 30.23)	
	Within		6 (37.5)	(15.20, 64.57)	0.257
	Below		9 (56.3)	(29.88, 80.25)	
Week 16		15			
	Above		3 (20.0)	(4.33, 48.09)	
	Within		4 (26.7)	(7.79, 55.10)	0.655
	Below		8 (53.3)	(26.59, 78.73)	
Week 20		14			
	Above		1 (7.1)	(0.18, 33.87)	
	Within		8 (57.1)	(28.86, 82.34)	0.059
	Below		5 (35.7)	(12.76, 64.86)	
Week 24		13			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 24.71)	
	Within		8 (61.5)	(31.58, 86.14)	0.025
	Below		5 (38.5)	(13.86, 68.42)	

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 14.2.2.6.4 より引用

表 2.7.3.4－11　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion（Hb≥11.0）集団）

			MT-6548(N=22)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		22			
	Above		1 (4.5)	(0.12, 22.84)	
	Within		20 (90.9)	(70.84, 98.88)	
	Below		1 (4.5)	(0.12, 22.84)	
Week 2		20			
	Above		1 (5.0)	(0.13, 24.87)	
	Within		16 (80.0)	(56.34, 94.27)	0.414
	Below		3 (15.0)	(3.21, 37.89)	
Week 4		21			
	Above		3 (14.3)	(3.05, 36.34)	
	Within		13 (61.9)	(38.44, 81.89)	0.014
	Below		5 (23.8)	(8.22, 47.17)	
Week 6		20			
	Above		2 (10.0)	(1.23, 31.70)	
	Within		11 (55.0)	(31.53, 76.94)	0.008
	Below		7 (35.0)	(15.39, 59.22)	
Week 8		20			
	Above		1 (5.0)	(0.13, 24.87)	
	Within		15 (75.0)	(50.90, 91.34)	0.180
	Below		4 (20.0)	(5.73, 43.66)	

表 2.7.3.4－11　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion（Hb≥11.0）集団）（続き）

			MT-6548(N=22)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		20			
	Above		1 (5.0)	(0.13, 24.87)	
	Within		13 (65.0)	(40.78, 84.61)	0.059
	Below		6 (30.0)	(11.89, 54.28)	
Week 12		20			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 16.84)	
	Within		11 (55.0)	(31.53, 76.94)	0.020
	Below		9 (45.0)	(23.06, 68.47)	
Week 16		20			
	Above		6 (30.0)	(11.89, 54.28)	
	Within		8 (40.0)	(19.12, 63.95)	0.002
	Below		6 (30.0)	(11.89, 54.28)	
Week 20		20			
	Above		2 (10.0)	(1.23, 31.70)	
	Within		16 (80.0)	(56.34, 94.27)	0.317
	Below		2 (10.0)	(1.23, 31.70)	
Week 24		20			
	Above		2 (10.0)	(1.23, 31.70)	
	Within		14 (70.0)	(45.72, 88.11)	0.157
	Below		4 (20.0)	(5.73, 43.66)	

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 14.2.2.6.3 より引用

2.7.3.4.2.3.5　維持用量のまとめ

NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれの患者集団についても，維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することで，Hb 値の過剰な上昇及び急な上昇を示した被験者の割合は少なく，Hb 値を目標範囲に安定して維持することが可能であったことから，患者集団を問わず，当該維持用量を設定することは妥当と考えた．

2.7.3.4.3　特殊集団における用量

特殊集団における用量調節の必要性に関し，腎機能障害患者，肝機能障害患者，高齢者及び薬物相互作用について検討した．

2.7.3.4.3.1　腎機能障害患者

母集団薬物動態解析の結果，MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として eGFR が特定され，eGFR は MT-6548 の AUC と逆相関することが示された（2.7.2.3.1.10.1）．

腎機能障害の程度が MT-6548 の貧血治療効果に与える影響を評価するため，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）の部分集団解析により，ベースラインの腎機能別に Hb 値及び MT-6548 の平均投与量を検討した．被験者はベースラインの eGFR に基づき，eGFR <15 mL/min/1.73m^2，15 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR < 30 mL/min/1.73m^2，30 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m^2 及び 60 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR の 4 集団に分類した．MT-6548 群で該当の被験者がいなかった 60 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR の部分集団を除いた部分集団を対象に評価した．

MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，eGFR <15 mL/min/1.73m^2，15 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR < 30 mL/min/1.73m^2 及び 30 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m^2 の部分集団で，それぞれ 11.62 g/dL，11.69 g/dL 及び 11.74 g/dL であり，いずれの部分集団においても 24 週後の Hb 値は明らかな差は認められず，目標範囲内であった（表 2.7.3.3－87）．また，20 週～24 週後における MT-6548 の 1 日平均投与量の平均値は，eGFR <15 mL/min/1.73m^2，15 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR < 30 mL/min/1.73m^2 及び 30 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73m^2 の部分集団で，それぞれ 364.13 mg/日，376.48 mg/日及び 402.83 mg/日であり，部分集団の間で明らかな差は認められなかった（表 2.7.3.3－88）．このことから，腎機能の程度が MT-6548 の貧血治療効果に与える影響はなく，腎機能障害の程度によって，MT-6548 の用量を調節する必要はないと考えた．

2.7.3.4.3.2　肝機能障害患者

肝機能障害の程度が MT-6548 の PK に与える影響は，肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（CI-0024 試験）で検討した．中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）の PK パラ

メータは正常肝機能者と比べ明らかな違いは認められなかった（2.7.2.3.1.10.3）.

一方，母集団薬物動態解析の結果，MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として総ビリルビンが特定され，総ビリルビンは MT-6548 の AUC と相関することが示された（2.7.2.3.1.10.3）．また，母集団薬物動態解析の結果，総ビリルビンが MT-6548 の AUC に与える影響は体重より小さいことが示されており（2.7.2.3.1.9），2.7.3.3.3 に記載のとおり，体重が MT-6548 の貧血治療効果へ与える影響は認められなかったことから，総ビリルビンが MT-6548 の貧血治療効果に与える影響はないと考えた.

これらのことから，肝機能の程度が MT-6548 の貧血治療効果に与える影響はなく，肝機能障害の程度によって，MT-6548 の用量を調節する必要はないと考えた.

2.7.3.4.3.3　高齢者

年齢が MT-6548 の貧血治療効果に与える影響を評価するため，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 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）の部分集団解析により，ベースラインの年齢別に Hb 値及び MT-6548 の 1 日平均投与量を検討した．被験者はベースラインの年齢に基づき，65 歳未満及び 65 歳以上の 2 集団並びに 75 歳未満及び 75 歳以上の 2 集団，合計 4 集団に分類して評価した.

MT-6548-J01 試験において，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団で，それぞれ 11.90 g/dL 及び 11.60 g/dL であり，75 歳未満及び 75 歳以上の部分集団で，それぞれ 11.91 g/dL 及び 11.37 g/dL であった．65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団間では 24 週後の Hb 値に明らかな差は見られなかったが，75 歳未満及び 75 歳以上の部分集団間では 24 週後の Hb 値の差が 0.5 g/dL 超であった．いずれの部分集団においても，24 週後の Hb 値の平均値は目標範囲内であった（表 2.7.3.3－87）．また，20 週～24 週後における MT-6548 の 1 日平均投与量の平均値は，65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団で，それぞれ 389.37 mg/日及び 375.34 mg/日であり，75 歳未満及び 75 歳以上の部分集団で，それぞれ 389.36 mg/日及び 365.24 mg/日であった．65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団間及び 75 歳未満及び 75 歳以上の部分集団間で明らかな差は認められなかった（表 2.7.3.3－88）.

MT-6548-J03 試験において，MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は，65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団で，それぞれ 10.44 g/dL 及び 10.68 g/dL であり，75 歳未満及び 75 歳以上の部分集団で，それぞれ 10.53 g/dL 及び 10.77 g/dL であった．いずれの部分集団においても 24 週後の Hb 値は同程度であり，目標範囲内であった（表 2.7.3.3－95）．また，20 週～24 週後における MT-6548 の 1 日平均投与量の平均値は，65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団で，それぞれ 370.89 mg/日及び 378.26 mg/日であり，75 歳未満及び 75 歳以上の部分集団で，それぞれ 382.17 mg/日及び 352.40 mg/日であった．65 歳未満及び 65 歳以上の部分集団間及び 75 歳未満及び 75 歳以上の部分集団間で明らかな差は認められなかった（表 2.7.3.3－96）.

以上から，MT-6548-J01 試験の 75 歳未満及び 75 歳以上の部分集団間では Hb 値の差が 0.5

g/dL 超であったが，Hb 値の平均値はいずれの集団も目標範囲に入っており，MT-6548 の 1 日平均投与量に明らかな差は見られず，また，MT-6548-J03 試験においては，いずれの部分集団も Hb 値及び平均投与量に差が見られないため，年齢により MT-6548 の用量を調節する必要はないと考えた．

2.7.3.4.3.4　薬物相互作用

2.7.3.4.3.4.1　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤

MT-6548 は鉄とキレートを形成する可能性が考えられたため，MT-6548 を鉄剤及び鉄含有リン吸着剤と併用した際の MT-6548 の PK に与える影響及び貧血治療効果に与える影響について，硫酸第一鉄との薬物相互作用試験（CI-0012 試験），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），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 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）より検討した．

CI-0012 試験は，健康成人を対象に，MT-6548 と硫酸第一鉄を併用した際に，MT-6548 が受ける影響について非盲検で検討した単回投与，非盲検，ランダム化，2 群 2 期クロスオーバー試験である．当該試験の結果，MT-6548 と硫酸第一鉄製剤を絶食下で同時投与したとき，MT-6548 を単独投与したときと比較して，MT-6548 の AUC は約 50%低下した（2.7.2.2.2.4.2）．

MT-6548-J05 試験は，健康成人を対象に MT-6548 とクエン酸第一鉄ナトリウム製剤，クエン酸第二鉄水和物錠，スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠又は硫酸鉄徐放錠を各製剤の添付文書に記載されている用法で併用した際に，MT-6548 が受ける影響について非盲検で検討した単回投与，非盲検，ランダム化，2 群 2 期又は 3 群 3 期クロスオーバー試験である．当該試験の結果，MT-6548 と各経口鉄含有製剤を同時投与した際の MT-6548 の C_{max} 及び AUC は MT-6548 を単独投与したときと比較し，約 50%～90%低下した（2.7.2.3.1.11.1）．

以上のことから，MT-6548 と鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を併用した際に MT-6548 の AUC 及び C_{max} が低下すると考えられる．MT-6548 と鉄剤又は鉄含有リン吸着剤は消化管内でキレートを形成することにより MT-6548 の吸収が妨げられると考えられることから，これらの製剤を併用する際には，MT-6548 との同時投与を避けることが望ましいと考えられる．

CI-0007，CI-0021 及び CI-0022 試験では，鉄剤は MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけて投与され，MT-6548-J01 及び MT-6548-J03 試験では，鉄剤又は鉄含有リン吸着剤は MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけて投与された．これらの試験データを含む母集団薬物動態解析の結果，MT-6548 の AUC に影響を及ぼす外因性要因として鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用が特定された．MT-6548 と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，MT-6548 の AUC が 26.6%低下することが示された（2.7.2.3.1.9）．このことから，投与間隔を 2 時間以上あけることで，薬物相互作用の影響は軽減できると考えられる．

なお，上述のとおり MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験では，鉄剤及び鉄含有リン吸着

剤を服用する場合は MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけることとしたため，これらの試験の部分集団解析により，鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を MT-6548 と 2 時間以上間隔をあけて服用した際の貧血治療効果への影響を検討した. 治療期間をとおして鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を服用していたか否かに分類し，Hb 値及び MT-6548 の 1 日平均投与量を検討した．その結果，経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用による MT-6548 の有効性の減弱は認められなかった（2.7.3.3.3）．このことから鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を併用する際に MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけることは妥当と考えた．MT-6548 と鉄以外の多価陽イオンを含有する経口製剤との薬物相互作用については評価されていないものの, 鉄剤又は鉄含有リン吸着剤と同様に消化管内でキレートを形成することにより, MT-6548 の吸収が妨げられる可能性は否定できない. したがって, 鉄以外の多価陽イオン（カルシウム, マグネシウム又はアルミニウム等）を含有する経口製剤についても，併用する際に MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけることが妥当と考えた.

2.7.3.4.3.4.2　鉄を含有しないリン吸着剤

母集団薬物動態解析の結果，MT-6548 の AUC に影響を及ぼす外因性要因として鉄を含有しないリン吸着剤の併用が特定された．MT-6548 と鉄を含有しないリン吸着剤を併用した場合，併用しない場合に比べ，MT-6548 の AUC が 31.5%低下することが示された（2.7.2.3.1.9）．この影響の程度を，母集団薬物動態解析で，鉄を含有しないリン吸着剤よりも影響の大きい因子であった体重と比較して検討した.

母集団薬物動態解析の結果，体重が 60 kg 以上の被験者集団では，60 kg 未満の被験者集団に比べて NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者でそれぞれ MT-6548 の AUC が 46%及び 36%低下することが示されており（2.7.2.3.1.9），鉄を含有しないリン吸着剤の併用有無が MT-6548 の AUC に与える影響は体重（60 kg 以上又は未満の被験者集団）に比べて小さい．2.7.3.3.3 に記載のとおり，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の体重別の部分集団解析（60 kg 以上又は未満の被験者集団）の結果，体重が MT-6548 の貧血治療効果へ与える影響は認められなかったことから，鉄を含有しないリン吸着剤の併用有無が MT-6548 の貧血治療効果に与える影響はないと考えた.

このことから，鉄を含有しないリン吸着剤の併用有無によって，MT-6548 の用量を調節する必要はないと考えた．なお，2.7.3.4.3.4.1 に記載の通り，鉄を含有しないリン吸着剤であっても，多価陽イオンを含有する経口製剤については，MT-6548 の吸収が妨げられる可能性は否定できないため, 併用する際に MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけることが妥当と考えた.

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性については，MT-6548 の貧血治療効果を 24 週間にわたり評価した国内第 III 試験の結果から検討した.

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），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），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）における Hb 値の平均値の推移並びに MT-6548 の 1 日平均投与量の推移をそれぞれ図 2.7.3.5－1，図 2.7.3.5－3，図 2.7.3.3－20 及び図 2.7.3.3－24 並びに図 2.7.3.5－2，図 2.7.3.5－4，図 2.7.3.3－23 及び図 2.7.3.3－26 に示した．

MT-6548-J03 試験については，Hb 値の平均値は 24 週間にわたり目標範囲を維持した．また，MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験及び MT-6548-J04 試験についても，MT-6548 の投与開始後 Hb 値の平均値は上昇し，目標範囲に到達後 24 週後までおおむね目標範囲を維持した．MT-6548 の 1 日平均投与量はいずれの試験も効果の減弱を示唆するような持続的な投与量の増加は見られなかった．このことから，MT-6548 に対する耐薬性を認めず，貧血治療効果は 24 週間持続することが示された．

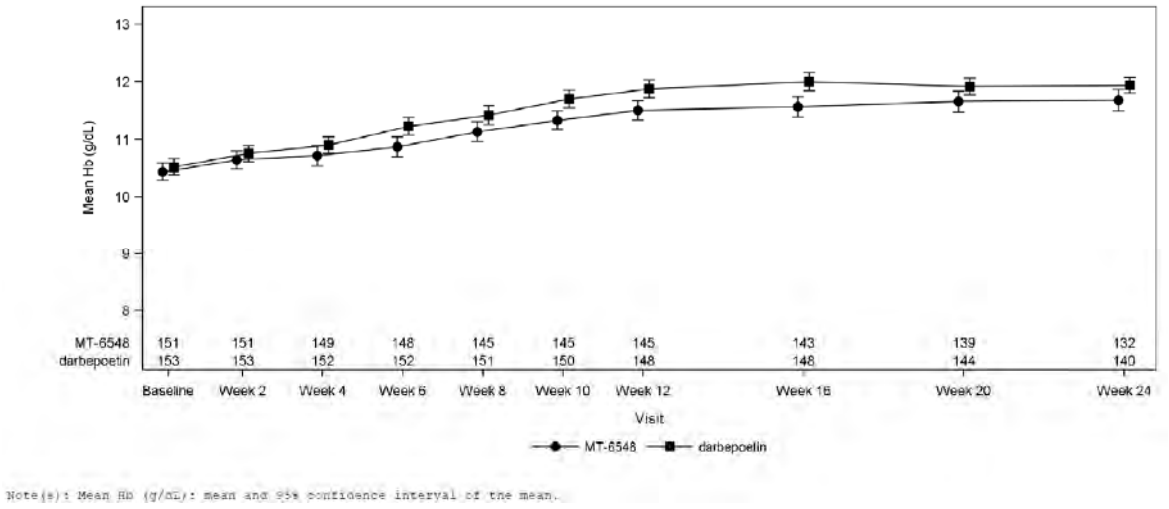


図 2.7.3.5－1　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験）

5.3.5.1—6 図 14.2.1.1.1 より引用

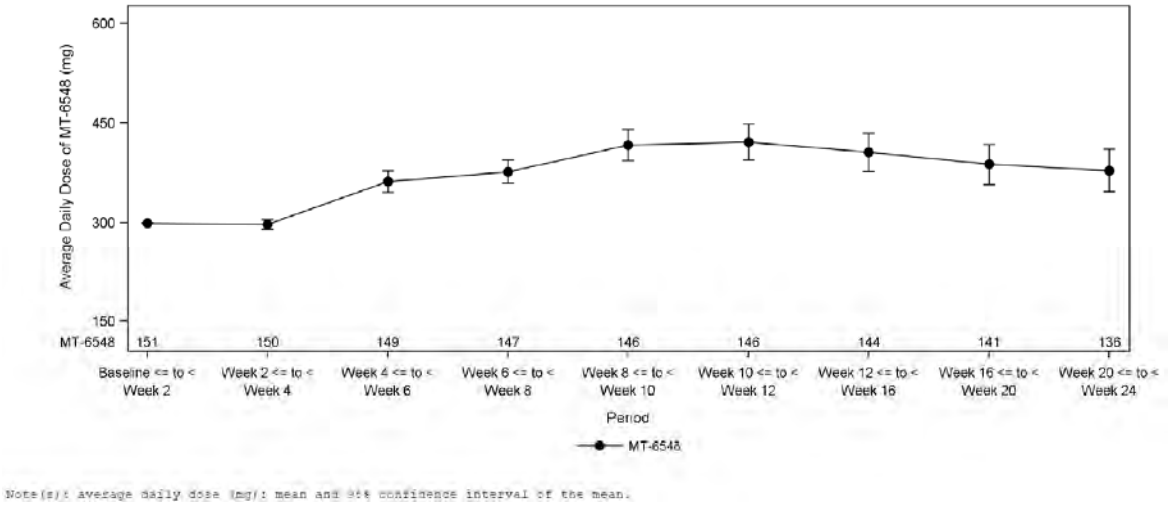


図 2.7.3.5－2　MT-6548 錠の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験）

5.3.5.1—6 図 14.2.4.1.1 より引用

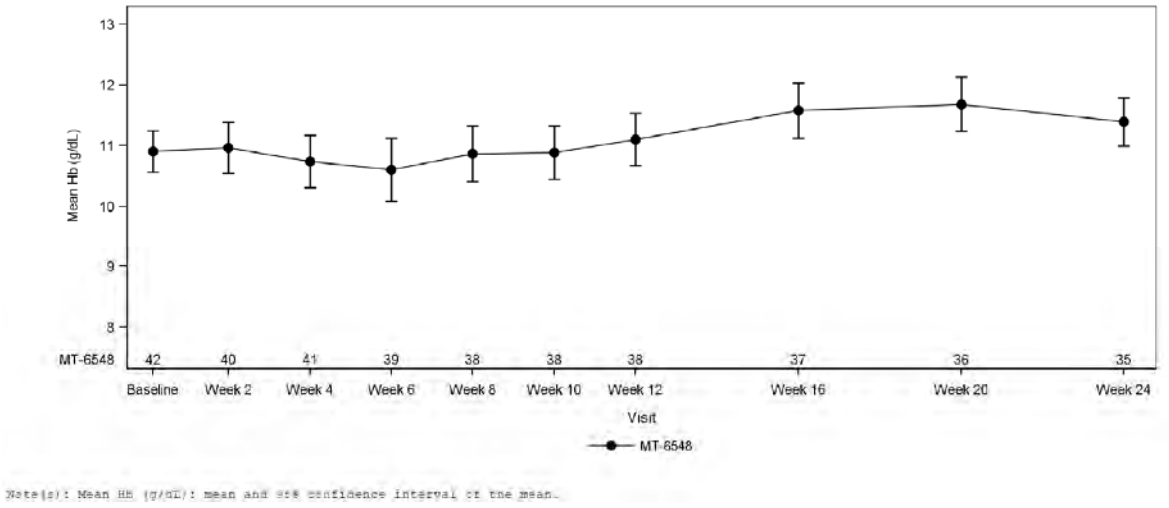


図 2.7.3.5－3　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J02 試験）

5.3.5.2—1 図 14.2.1.1.1 より引用

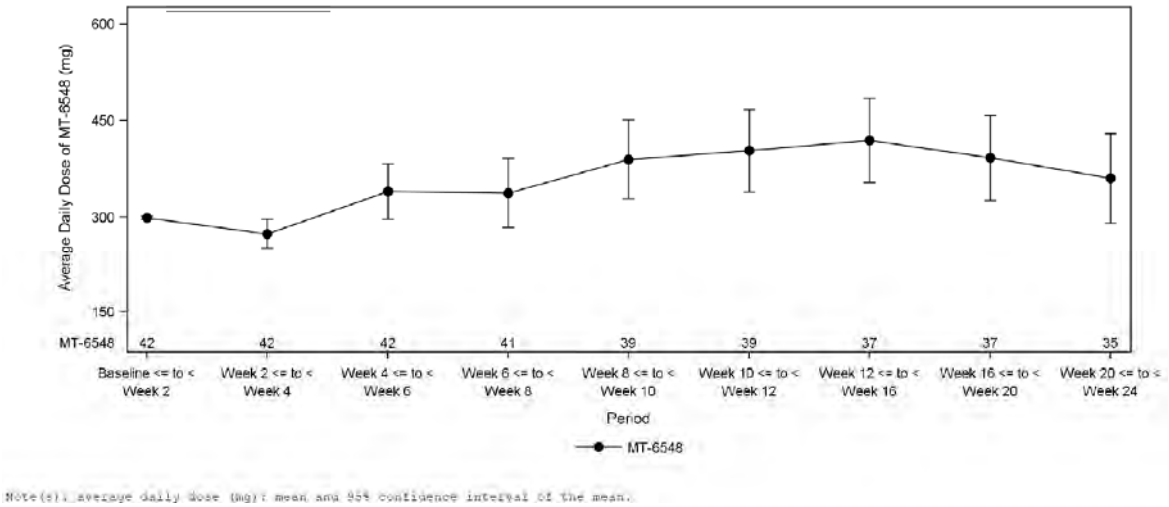


図 2.7.3.5－4　MT-6548 錠の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J02 試験）

5.3.5.2―1 図 14.2.4.1.1 より引用

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6－1　輸血による救済治療を受けた被験者の Hb 値の推移

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J02	J204602	MT-6548	Conversion Hb <11	Screening*	2018/4/6	9.6	-	-	-	-
				Screening*	2018/4/20	9.8	-	-	-	-
				Baseline	2018/5/11	9 9	-	-	-	-
				Week 2	2018/5/25	10.0	0.1	-	-	-
				Week 4	2018/6/6	9.7	-0 2	-	-	-
				Week 6	2018/6/20	9 5	-0.4	-	-	-
				Week 8	2018/7/4	9.8	-0 1	-	-	-
				Week 10	2018/7/18	9.6	-0 3	-	-	-
				Week 12	2018/8/3	11.4	1.5	Y	85	Y
				Week 16	2018/8/31	9 9	0.0	-	-	-
				Week 24(LOCF)	2018/8/31	9 9	0.0	-	-	-
				Week 20 and Week 24	-	10.65	0.8	-	-	-
				Week 20*	2018/10/4	8 9	-1.0	-	-	-
				Week 24*	2018/10/29	9 9	0.0	-	-	-

表 2.7.3.6－1　輸血による救済治療を受けた被験者の Hb 値の推移（続き）

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J02	J204702	MT-6548	Conversion Hb <11	Screening*	2018/3/29	10.4	-	-	-	-
				Screening*	2018/4/5	10.1	-	-	-	-
				Baseline	2018/4/26	11.1	-	-	-	-
				Week 2	2018/5/10	10.1	-1.0	-	-	-
				Week 4	2018/5/24	8.8	-2 3	-	-	-
				Week 6	2018/6/7	7 1	-4.0	-	-	-
				Week 24(LOCF)	2018/6/7	7 1	-4.0	-	-	-
				Week 20 and Week 24	-	7.95	-3 2	-	-	-
				Week 8*	2018/6/21	9.6	-1 5	-	-	-
				Week 10*	2018/7/5	10.2	-0 9	-	-	-
				Discontinuation*	2018/7/12	10.0	-1 1	-	-	-

表 2.7.3.6－1　輸血による救済治療を受けた被験者の Hb 値の推移（続き）

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J03	J301002	MT-6548	-	Screening*	2018/4/16	10.5	-	-	NA	NA
				Screening*	2018/5/11	9 9	-	-	NA	NA
				Baseline	2018/5/21	9.8	-	-	NA	NA
				Week 2	2018/6/4	10.8	1.0	Y	NA	NA
				Week 4	2018/6/18	9 9	0.1	-	NA	NA
				Week 6	2018/7/2	8.7	-1 1	-	NA	NA
				Week 8	2018/7/18	9.4	-0.4	-	NA	NA
				Week 10	2018/7/30	9 2	-0.6	-	NA	NA
				Week 12	2018/8/13	8.8	-1.0	-	NA	NA
				Week 16	2018/9/10	8 5	-1 3	-	NA	NA
				Week 20	2018/10/10	8.7	-1 1	-	NA	NA
				Week 20 and Week 24	-	8.6	-1 2	-	NA	NA
				Discontinuation*	2018/10/24	7.7	-2 1	-	NA	NA
				Week 24(LOCF)	2018/10/24	7.7	-2 1	-	NA	NA
MT-6548-J04	J400202	MT-6548	-	Screening*	2018/5/14	9.4	-	-	-	-
				Screening*	2018/5/21	8 5	-	-	-	-
				Baseline	2018/5/28	5.6	-	-	-	-
				Discontinuation*	2018/6/4	7.7	2.1	-	-	Y

表 2.7.3.6－1　輸血による救済治療を受けた被験者の Hb 値の推移（続き）

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J04	J413701	MT-6548	-	Screening*	2018/5/28	10.4	-	-	-	-
				Screening*	2018/6/1	10.1	-	-	-	-
				Screening*	2018/6/8	10.1	-	-	-	-
				Screening*	2018/6/15	10.3	-	-	-	-
				Screening*	2018/6/20	10.0	-	-	-	-
				Screening*	2018/6/22	9.7	-	-	-	-
				Baseline	2018/6/27	9.6	-	-	-	-
				Week 2	2018/7/11	9.7	0.1	-	-	-
				Week 4	2018/7/25	9.6	0.0	-	-	-
				Week 6	2018/8/8	9 9	0.3	-	-	-
				Week 8	2018/8/22	10.4	0.8	Y	57	-
				Week 24(LOCF)	2018/8/22	10.4	0.8	Y	57	-
				Week 20 and Week 24	-	10 15	0.6	Y	-	-
				Week 10*	2018/9/5	9.4	-0 2	-	-	-
				Unscheduled*	2018/10/3	8 1	-1 5	-	-	-

Note(s): Hb (g/dL); target Hb range in J02 study: 11.0<= to <13.0 g/dL.
Note(s): Hb (g/dL); target Hb range in J03 study and J04 study: 10.0<= to <12.0 g/dL.
Note(s): *: not used in summaries. NA: Not applicable
Note(s): Week 20 and Week 24 : average of Week 20 and Week 24.
Note(s): Days to Reach Taeget Hb Range: the number of days from the baseline.
5.3.5.2—1 一覧 16.2.4.1，5.3.5.1—7 一覧 16.2.4.1，5.3.5.2—2 一覧 16.2.4.1 より引用（一部改変）

表 2.7.3.6－2　中止理由「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」によって中止した被験者の Hb 値の推移

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J01	J101002	darbepoetin	Conversion Hb <11	Screening*	2018-03-09	10.6	-	-	-	-
				Screening*	2018-03-16	10.4	-	-	-	-
				Baseline	2018-04-06	10.1	-	-	-	-
				Week 2	2018-04-20	9.8	-0 3	-	-	-
				Week 4	2018-05-02	9.8	-0 3	-	-	-
				Week 6	2018-05-18	9 9	-0 2	-	-	-
				Week 8	2018-06-01	10.8	0.7	-	-	-
				Week 10	2018-06-15	10.5	0.4	-	-	-
				Week 20 and Week 24	-	10.65	0.6	-	-	-
				Discontinuation*	2018-06-22	10.1	0.0	-	-	-
				Week 24(LOCF)	2018-06-22	10.1	0.0	-	-	-

表 2.7.3.6－2　中止理由「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」によって中止した被験者の Hb 値の推移（続き）

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J01	J101401	darbepoetin	Correction	Screening*	2018-02-08	11.3	-	-	-	-
				Screening*	2018-02-22	10.2	-	-	-	-
				Screening*	2018-03-05	10.0	-	-	-	-
				Baseline	2018-03-15	10.1	-	-	-	-
				Week 2	2018-03-29	9.8	-0 3	-	-	-
				Week 4	2018-04-12	9 1	-1.0	-	-	-
				Week 6	2018-04-26	10.2	0.1	-	-	-
				Week 8	2018-05-10	11.1	1.0	Y	57	Y
				Week 10	2018-05-24	10.6	0.5	-	-	-
				Week 12	2018-06-07	10.7	0.6	-	-	-
				Week 16	2018-07-05	9.8	-0 3	-	-	-
				Week 24(LOCF)	2018-07-05	9.8	-0 3	-	-	-
				Week 20 and Week 24	-	10 25	0.2	-	-	-

表 2.7.3.6－2　中止理由「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」によって中止した被験者の Hb 値の推移（続き）

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J02	J200601	MT-6548	Conversion Hb <11	Screening*	2018-01-22	9 3	-	-	-	-
				Screening*	2018-02-13	9.4	-	-	-	-
				Baseline	2018-02-19	8.6	-	-	-	-
				Week 2	2018-03-03	8.7	0.1	-	-	-
				Week 4	2018-03-19	7.7	-0 9	-	-	-
				Week 6	2018-03-31	7 5	-1 1	-	-	-
				Week 8	2018-04-16	7.6	-1.0	-	-	-
				Week 10	2018-04-28	7 3	-1 3	-	-	-
				Week 12	2018-05-12	7 5	-1 1	-	-	-
				Week 24(LOCF)	2018-05-12	7 5	-1 1	-	-	-
				Week 20 and Week 24	-	7.4	-1 2	-	-	-

表 2.7.3.6－2　中止理由「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」によって中止した被験者の Hb 値の推移（続き）

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J02	J204702	MT-6548	Conversion Hb <11	Screening*	2018-03-29	10.4	-	-	-	-
				Screening*	2018-04-05	10.1	-	-	-	-
				Baseline	2018-04-26	11.1	-	-	-	-
				Week 2	2018-05-10	10.1	-1.0	-	-	-
				Week 4	2018-05-24	8.8	-2 3	-	-	-
				Week 6	2018-06-07	7 1	-4.0	-	-	-
				Week 24(LOCF)	2018-06-07	7 1	-4.0	-	-	-
				Week 20 and Week 24	-	7.95	-3 2	-	-	-
				Week 8*	2018-06-21	9.6	-1 5	-	-	-
				Week 10*	2018-07-05	10.2	-0 9	-	-	-
				Discontinuation*	2018-07-12	10.0	-1 1	-	-	-

表 2.7.3.6－2　中止理由「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」によって中止した被験者の Hb 値の推移（続き）

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J03	J312206	MT-6548	-	Screening*	2018-03-13	11.2	-	-	NA	NA
				Screening*	2018-03-20	12.5	-	-	NA	NA
				Baseline	2018-03-27	11.3	-	-	NA	NA
				Week 2	2018-04-10	10.9	-0.4	Y	NA	NA
				Week 4	2018-04-24	9.4	-1 9	-	NA	NA
				Week 6	2018-05-08	8.6	-2.7	-	NA	NA
				Week 8	2018-05-22	8.0	-3 3	-	NA	NA
				Week 10	2018-06-05	7.7	-3.6	-	NA	NA
				Week 12	2018-06-19	7.4	-3 9	-	NA	NA
				Week 24(LOCF)	2018-06-19	7.4	-3 9	-	NA	NA
				Week 20 and Week 24	-	7.55	-3.8	-	NA	NA

表 2.7.3.6－2　中止理由「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」によって中止した被験者の Hb 値の推移（続き）

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J03	J313602	MT-6548	-	Screening*	2018-05-07	9.6	-	-	NA	NA
				Screening*	2018-05-14	9 5	-	-	NA	NA
				Baseline	2018-05-28	9 9	-	-	NA	NA
				Week 2	2018-06-11	8 3	-1.6	-	NA	NA
				Week 4	2018-06-25	7.7	-2 2	-	NA	NA
				Week 6	2018-07-09	7 2	-2.7	-	NA	NA
				Week 8	2018-07-23	6.8	-3 1	-	NA	NA
				Week 10	2018-08-06	6.7	-3 2	-	NA	NA
				Week 20 and Week 24	-	6.75	-3 2	-	NA	NA
				Discontinuation*	2018-08-13	6.6	-3 3	-	NA	NA
				Week 24(LOCF)	2018-08-13	6.6	-3 3	-	NA	NA

表 2.7.3.6－2　中止理由「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」によって中止した被験者の Hb 値の推移（続き）

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J03	J314604	MT-6548	-	Screening*	2018-05-21	11.6	-	-	NA	NA
				Screening*	2018-05-28	12.0	-	-	NA	NA
				Baseline	2018-06-04	11.0	-	-	NA	NA
				Week 2	2018-06-18	11.2	0.2	Y	NA	NA
				Week 4	2018-07-02	12.1	1.1	-	NA	NA
				Week 6	2018-07-16	12.3	1.3	-	NA	NA
				Week 8	2018-07-30	12.4	1.4	-	NA	NA
				Week 10	2018-08-13	12.4	1.4	-	NA	NA
				Week 12	2018-08-27	13.3	2.3	-	NA	NA
				Week 16	2018-09-24	12.7	1.7	-	NA	NA
				Week 20	2018-10-22	12.9	1.9	-	NA	NA
				Week 24	2018-11-19	12.7	1.7	-	NA	NA
				Week 24(LOCF)	2018-11-19	12.7	1.7	-	NA	NA
				Week 20 and Week 24	-	12.8	1.8	-	NA	NA

表 2.7.3.6－2　中止理由「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」によって中止した被験者の Hb 値の推移（続き）

Study	Subject Number	Treatment Group	Correction/Conversion	Visit	Date of Sample Collection	Hb (g/dL)	Change from Baseline (g/dL)	Target Hb Range Achieved	Days to Reach Target Hb Range	>= 1.0 Increased from Baseline
MT-6548-J03	J315303	MT-6548	-	Screening*	2018-05-22	11.6	-	-	NA	NA
				Screening*	2018-05-29	11.8	-	-	NA	NA
				Baseline	2018-06-12	12.0	-	-	NA	NA
				Week 2	2018-06-26	10.8	-1 2	Y	NA	NA
				Week 4	2018-07-10	9.7	-2 3	-	NA	NA
				Week 6	2018-07-24	8.8	-3 2	-	NA	NA
				Week 8	2018-08-07	9 1	-2 9	-	NA	NA
				Week 10	2018-08-21	8 3	-3.7	-	NA	NA
				Week 20 and Week 24	-	8.7	-3 3	-	NA	NA
				Week 10*	2018-08-23	8.4	-3.6	-	NA	NA
				Week 24(LOCF)	2018-08-23	8.4	-3.6	-	NA	NA

Note(s): Hb (g/dL); target Hb range in J01 study and J02 study: 11.0<= to <13.0 g/dL.
Note(s): Hb (g/dL); target Hb range in J03 study: 10.0<= to <12.0 g/dL.
Note(s): *: not used in summaries. NA: Not applicable
Note(s): Week 20 and Week 24 : average of Week 20 and Week 24.
Note(s): Days to Reach Taeget Hb Range: the number of days from the baseline.
5.3.5.1―6 一覧 16.2.4.1，5.3.5.2―1 一覧 16.2.4.1，5.3.5.1―7 一覧 16.2.4.1 より引用（一部改変）

表 2.7.3.6－3　CYP2B6 の基質となる薬剤

(R)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (R-MDMA)
(R)-bupropion
(R)-cyclophosphamide
(R)-ifosfamide
(R)-methadone
(R)-sibutramine
(S)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (S-MDMA)
(S)-bupropion
(S)-cyclophosphamide
(S)-ifosfamide
(S)-ketamine
(S)-mephenytoin
(S)-methadone
(S)-sibutramine
3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)
artemether
bupropion
clobazam
clopidogrel
cyclophosphamide
efavirenz
fenfluramine
ifosfamide
methadone
nevirapine
prasugrel
sibutramine
tamoxifen
thio-TEPA (N,N,N-triethylene thiophosphoramide)
YH4808

2.7.3.7　長期有効性データ

本項では，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 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）の 52 週後までの結果を用いて，効果の持続及び耐薬性，主要有効性評価期間を 24 週間とした妥当性，維持用量の妥当性並びに高用量 ESA 製剤使用中の患者が本剤に切り替えることの妥当性を検討した．

2.7.3.7.1　効果の持続，耐薬性

MT-6548-J01 試験の全集団及び MT-6548-J03 試験における 52 週後までの結果から，NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者に対する効果の持続及び耐薬性について検討した．

MT-6548-J01 試験の全集団及び MT-6548-J03 試験において，MT-6548 群の Hb 値の平均値は，いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，目標範囲内で維持された（図 2.7.3.7－1，表 2.7.3.7－1，図 2.7.3.7－2 及び表 2.7.3.7－2）．また，MT-6548 の 1 日平均投与量は，いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，効果の減弱を示唆するような持続的な投与量の増加は見られなかった（図 2.7.3.7－3，表 2.7.3.7－3，図 2.7.3.7－4 及び表 2.7.3.7－4）．これらのことから，52 週の結果においても MT-6548 に対する耐薬性を認めず，貧血治療効果は 52 週間持続することが示された．

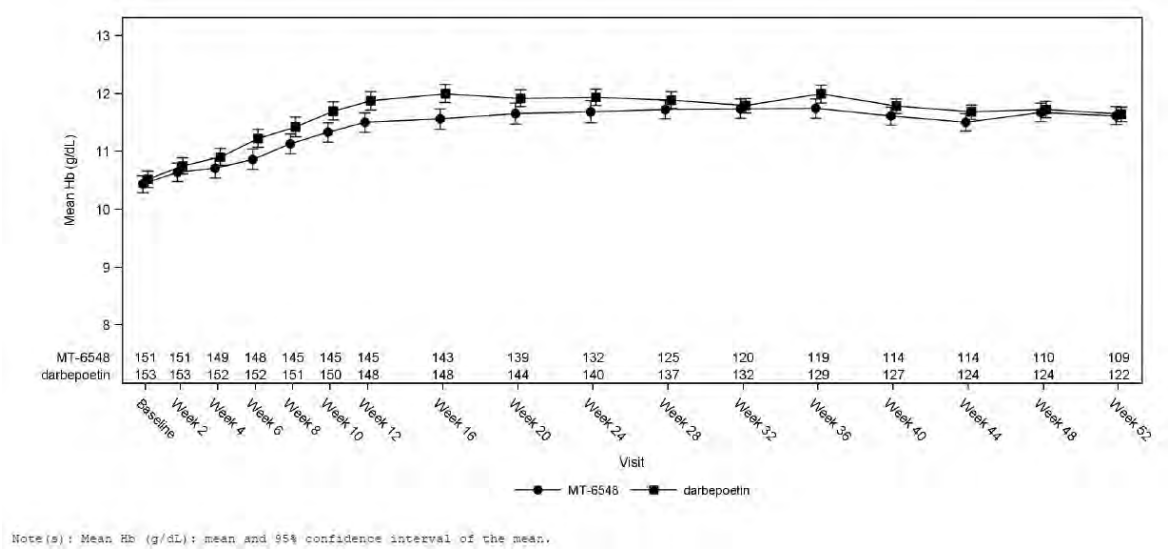
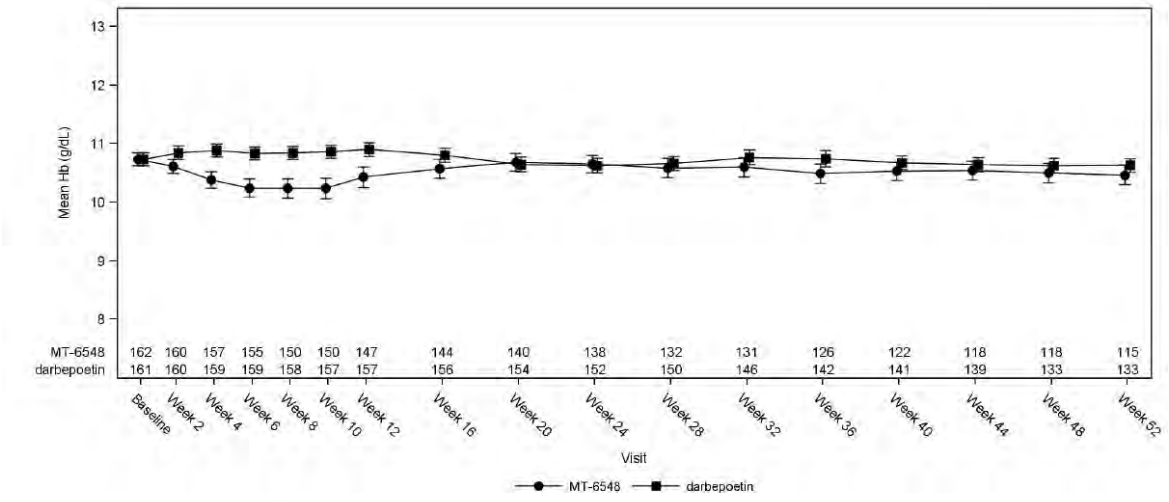


図 2.7.3.7－1　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／52 週）

5.3.5.1—8 図 14.2.1.1.1 より引用



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

図 2.7.3.7－2　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1—9 図 11.4.1－1 より引用

表 2.7.3.7－1　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／52 週）

		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	151	10.44	0.91	10.40	(7.5, 12.5)	(10.29, 10.59)							
	Week 2	151	10.64	0.98	10.70	(7.9, 13.8)	(10.48, 10.80)	151	0.20	0.61	0.20	(-1.1, 1.7)	(0.10, 0.30)	<0.001
	Week 4	149	10.71	1.07	10.90	(8.0, 13.1)	(10.54, 10.89)	149	0.27	0.84	0.30	(-2.1, 2.8)	(0.14, 0.41)	<0.001
	Week 6	148	10.87	1.08	10.90	(6.9, 13.5)	(10.69, 11.04)	148	0.42	1.03	0.40	(-3.4, 2.9)	(0.25, 0.58)	<0.001
	Week 8	145	11.13	1.04	11.20	(8.4, 13.7)	(10.96, 11.30)	145	0.68	1.03	0.70	(-2.4, 3.2)	(0.51, 0.85)	<0.001
	Week 10	145	11.33	0.99	11.40	(8.3, 13.6)	(11.17, 11.49)	145	0.87	1.12	0.80	(-2.4, 4.1)	(0.69, 1.06)	<0.001
	Week 12	145	11.50	1.02	11.60	(8.3, 13.7)	(11.34, 11.67)	145	1.06	1.24	1.10	(-2.2, 4.9)	(0.85, 1.26)	<0.001
	Week 16	143	11.56	1.07	11.60	(8.4, 14.1)	(11.39, 11.74)	143	1.10	1.32	1.10	(-2.6, 4.6)	(0.88, 1.32)	<0.001
	Week 20	139	11.66	1.10	11.70	(8.3, 14.6)	(11.47, 11.84)	139	1.19	1.34	1.20	(-3.2, 4.8)	(0.97, 1.42)	<0.001
	Week 24	132	11.68	1.10	11.80	(7.4, 14.1)	(11.49, 11.87)	132	1.21	1.32	1.20	(-2.6, 4.3)	(0.98, 1.43)	<0.001
	Week 28	125	11.72	0.91	11.80	(9.3, 14.4)	(11.56, 11.88)	125	1.24	1.18	1.10	(-1.5, 5.3)	(1.03, 1.45)	<0.001
	Week 32	120	11.74	0.94	11.85	(8.2, 13.9)	(11.57, 11.91)	120	1.24	1.28	1.15	(-1.8, 5.4)	(1.01, 1.48)	<0.001
	Week 36	119	11.74	0.90	11.80	(7.8, 13.9)	(11.58, 11.91)	119	1.25	1.21	1.20	(-2.0, 5.2)	(1.04, 1.47)	<0.001
	Week 40	114	11.61	0.83	11.60	(9.6, 14.2)	(11.46, 11.76)	114	1.11	1.16	1.05	(-2.2, 4.4)	(0.89, 1.33)	<0.001
	Week 44	114	11.50	0.82	11.60	(8.7, 13.4)	(11.35, 11.66)	114	0.99	1.17	1.10	(-2.0, 4.2)	(0.77, 1.21)	<0.001
	Week 48	110	11.68	0.84	11.70	(8.5, 13.6)	(11.52, 11.84)	110	1.17	1.14	1.10	(-1.4, 4.3)	(0.95, 1.39)	<0.001
	Week 52	109	11.62	0.81	11.70	(8.7, 13.5)	(11.47, 11.77)	109	1.11	1.16	1.10	(-1.3, 4.7)	(0.89, 1.33)	<0.001
	Week 52 (LOCF)	151	11.29	1.13	11.60	(7.4, 13.5)	(11.11, 11.47)	151	0.85	1.36	0.90	(-3.2, 4.7)	(0.63, 1.07)	<0.001

表 2.7.3.7－1　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／52 週）（続き）

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
darbepoetin	Baseline	153	10.52	0.88	10.60	(8.0, 12.7)	(10.38, 10.66)							
	Week 2	153	10.75	0.85	10.80	(8.0, 12.6)	(10.62, 10.89)	153	0.23	0.54	0.30	(-1.3, 1.4)	(0.14, 0.32)	<0.001
	Week 4	152	10.90	0.90	11.10	(7.2, 12.6)	(10.76, 11.05)	152	0.38	0.76	0.30	(-2.1, 1.9)	(0.25, 0.50)	<0.001
	Week 6	152	11.23	0.95	11.30	(7.6, 13.4)	(11.08, 11.38)	152	0.70	0.96	0.70	(-1.4, 3.5)	(0.55, 0.85)	<0.001
	Week 8	151	11.42	1.04	11.50	(7.0, 13.9)	(11.26, 11.59)	151	0.91	1.19	0.90	(-2.7, 4.3)	(0.72, 1.10)	<0.001
	Week 10	150	11.70	0.96	11.75	(8.2, 13.9)	(11.54, 11.85)	150	1.16	1.23	1.10	(-2.1, 4.8)	(0.97, 1.36)	<0.001
	Week 12	148	11.88	0.98	11.80	(9.0, 15.2)	(11.72, 12.04)	148	1.35	1.34	1.40	(-1.6, 5.1)	(1.13, 1.56)	<0.001
	Week 16	148	12.00	0.97	12.00	(9.5, 14.2)	(11.84, 12.16)	148	1.46	1.42	1.50	(-1.3, 5.1)	(1.23, 1.69)	<0.001
	Week 20	144	11.92	0.87	12.00	(9.0, 13.9)	(11.77, 12.06)	144	1.37	1.35	1.20	(-2.0, 5.9)	(1.15, 1.59)	<0.001
	Week 24	140	11.94	0.83	11.90	(9.8, 13.9)	(11.80, 12.08)	140	1.40	1.21	1.20	(-1.1, 5.2)	(1.19, 1.60)	<0.001
	Week 28	137	11.89	0.86	11.90	(9.6, 14.3)	(11.74, 12.03)	137	1.35	1.20	1.30	(-1.2, 4.6)	(1.15, 1.55)	<0.001
	Week 32	132	11.79	0.74	11.80	(9.6, 13.7)	(11.66, 11.92)	132	1.25	1.11	1.15	(-1.3, 4.5)	(1.06, 1.44)	<0.001
	Week 36	129	11.99	0.88	11.90	(9.4, 14.7)	(11.84, 12.15)	129	1.44	1.24	1.40	(-1.4, 4.8)	(1.23, 1.66)	<0.001
	Week 40	127	11.78	0.71	11.80	(9.9, 14.0)	(11.66, 11.91)	127	1.23	1.09	1.30	(-1.6, 3.8)	(1.03, 1.42)	<0.001
	Week 44	124	11.68	0.68	11.70	(9.9, 13.2)	(11.56, 11.80)	124	1.10	1.10	1.10	(-2.1, 4.1)	(0.90, 1.29)	<0.001
	Week 48	124	11.73	0.79	11.70	(9.7, 15.0)	(11.59, 11.87)	124	1.15	1.16	1.15	(-1.6, 5.1)	(0.94, 1.35)	<0.001
	Week 52	122	11.64	0.68	11.60	(9.9, 13.8)	(11.52, 11.76)	122	1.05	1.14	1.00	(-1.7, 4.0)	(0.85, 1.26)	<0.001
	Week 52 (LOCF)	153	11.50	0.96	11.50	(7.0, 14.6)	(11.34, 11.65)	153	0.97	1.28	1.00	(-2.8, 4.5)	(0.77, 1.18)	<0.001

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

5.3.5.1—8 表 14.2.2.1.1 より引用

表 2.7.3.7－2　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

Treatment Group	Visit	Absolute						Change from Baseline						
		N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	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 28	132	10.58	0.96	10.60	(7.8, 12.8)	(10.42, 10.75)	132	-0.15	1.13	-0.10	(-3.2, 2.8)	(-0.35, 0.04)	0.123
	Week 32	131	10.60	0.95	10.70	(7.6, 13.5)	(10.43, 10.76)	131	-0.13	1.09	0.00	(-3.4, 2.6)	(-0.32, 0.05)	0.161
	Week 36	126	10.49	0.95	10.60	(7.8, 13.4)	(10.32, 10.66)	126	-0.25	1.11	-0.20	(-3.8, 2.0)	(-0.44, -0.05)	0.013
	Week 40	122	10.53	0.87	10.50	(7.8, 12.7)	(10.37, 10.68)	122	-0.21	1.10	-0.20	(-3.6, 3.1)	(-0.40, -0.01)	0.040
	Week 44	118	10.54	0.90	10.70	(8.2, 12.6)	(10.38, 10.71)	118	-0.20	1.09	-0.10	(-3.4, 2.5)	(-0.40, 0.00)	0.049
	Week 48	118	10.50	0.92	10.50	(7.7, 12.5)	(10.33, 10.66)	118	-0.25	1.08	-0.10	(-3.9, 1.7)	(-0.44, -0.05)	0.015
	Week 52	115	10.47	0.87	10.50	(8.1, 13.4)	(10.30, 10.63)	115	-0.29	1.09	-0.30	(-3.6, 1.7)	(-0.49, -0.09)	0.005
	Week 52(LOCF)	161	10.24	1.06	10.30	(6.6, 13.4)	(10.08, 10.41)	161	-0.50	1.23	-0.40	(-3.9, 1.7)	(-0.69, -0.31)	<0.001

表 2.7.3.7－2　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

		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
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	0.66	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 28	150	10.66	0.75	10.70	(8.4, 12.6)	(10.54, 10.78)	150	-0.09	1.06	0.00	(-2.8, 2.7)	(-0.27, 0.08)	-
	Week 32	146	10.77	0.78	10.80	(8.3, 12.9)	(10.64, 10.89)	146	0.00	1.00	0.10	(-3.2, 2.3)	(-0.17, 0.16)	-
	Week 36	142	10.75	0.84	10.80	(8.2, 12.9)	(10.61, 10.88)	142	-0.03	1.08	0.00	(-3.7, 2.2)	(-0.21, 0.15)	-
	Week 40	141	10.67	0.70	10.70	(8.2, 13.0)	(10.56, 10.79)	141	-0.09	0.91	-0.10	(-2.5, 2.3)	(-0.24, 0.06)	-
	Week 44	139	10.64	0.71	10.70	(8.2, 12.3)	(10.52, 10.76)	139	-0.12	0.94	-0.10	(-2.5, 2.0)	(-0.28, 0.04)	-
	Week 48	133	10.63	0.71	10.60	(9.0, 12.4)	(10.50, 10.75)	133	-0.14	0.96	-0.20	(-2.7, 2.1)	(-0.30, 0.03)	-
	Week 52	133	10.63	0.66	10.60	(9.1, 12.7)	(10.52, 10.74)	133	-0.13	0.89	-0.10	(-2.4, 2.6)	(-0.29, 0.02)	-
	Week 52(LOCF)	161	10.61	0.76	10.60	(8.2, 12.7)	(10.49, 10.73)	161	-0.12	1.01	-0.10	(-3.7, 3.0)	(-0.28, 0.04)	-

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

5.3.5.1—9 表 14.2.2.1.1 より引用

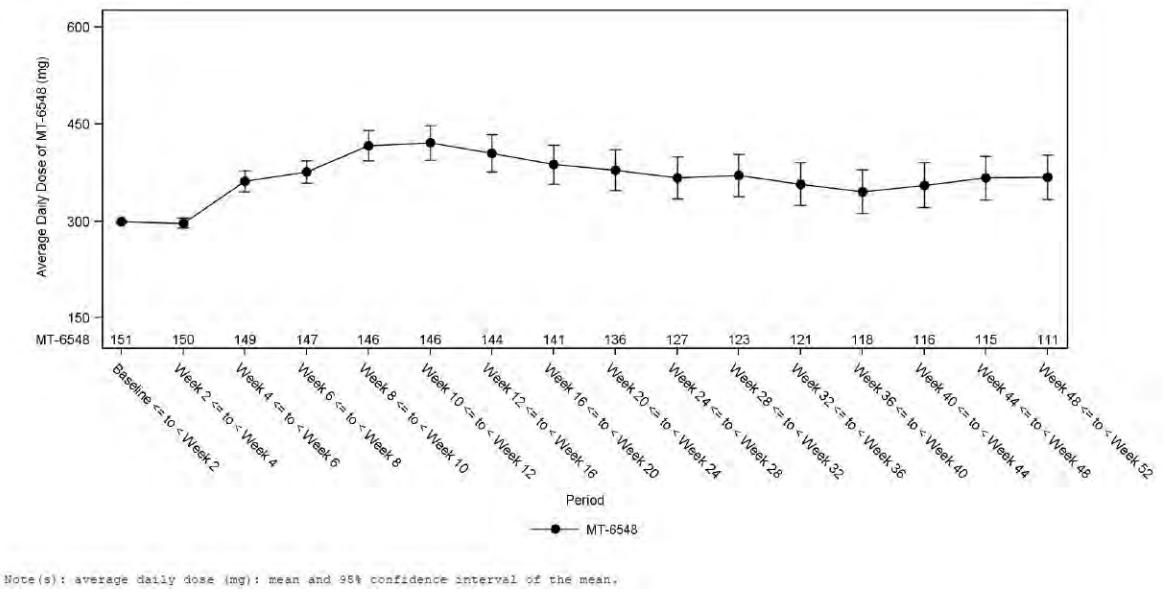


図 2.7.3.7－3　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／52 週）

5.3.5.1—8 図 14.2.4.1.1 より引用

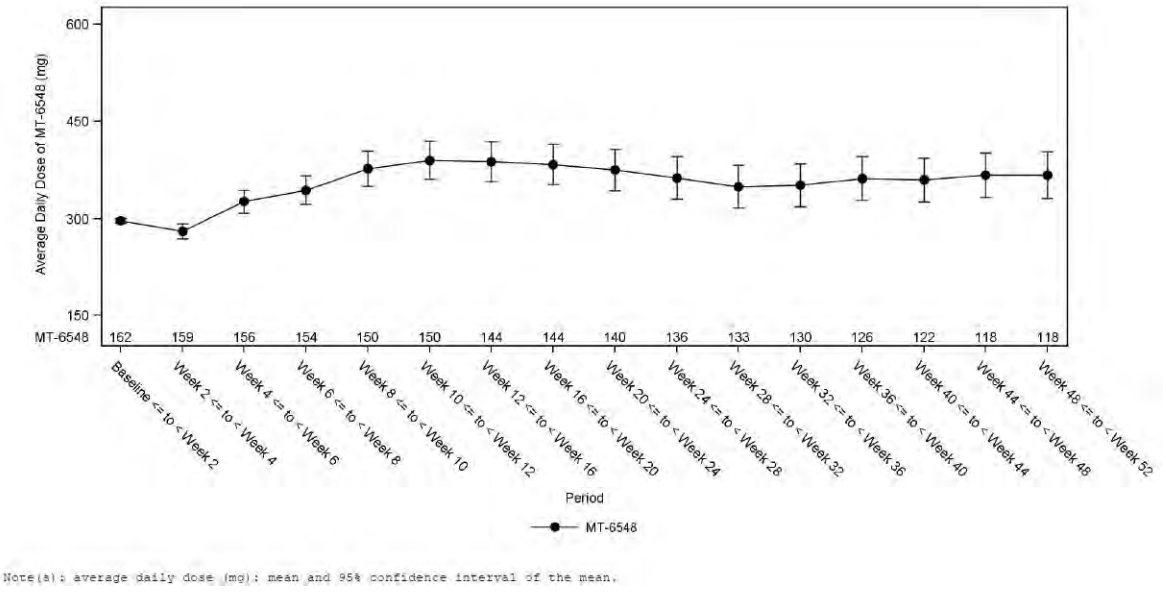


図 2.7.3.7－4　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1—9 図 11.4.1－4 より引用

表 2.7.3.7－3　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／52 週）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	151	299.72	3.49	300.00	(257.1, 300.0)	(299.16, 300.28)
	Week 2 <= to < Week 4	150	297.64	46.14	300.00	(0.0, 450.0)	(290.20, 305.09)
	Week 4 <= to < Week 6	149	361.91	99.05	417.86	(0.0, 589.3)	(345.86, 377.95)
	Week 6 <= to < Week 8	147	376.68	106.50	450.00	(0.0, 600.0)	(359.32, 394.04)
	Week 8 <= to < Week 10	146	416.98	144.07	450.00	(0.0, 600.0)	(393.41, 440.54)
	Week 10 <= to < Week 12	146	421.38	162.93	450.00	(0.0, 600.0)	(394.73, 448.03)
	Week 12 <= to < Week 16	144	405.77	174.83	450.00	(0.0, 664.3)	(376.97, 434.57)
	Week 16 <= to < Week 20	141	387.84	182.16	417.86	(0.0, 600.0)	(357.52, 418.17)
	Week 20 <= to < Week 24	136	379.26	187.07	306.09	(0.0, 600.0)	(347.53, 410.98)
	Week 24 <= to < Week 28	127	367.83	184.87	300.00	(0.0, 600.0)	(335.36, 400.29)
	Week 28 <= to < Week 32	123	371.08	182.32	300.00	(0.0, 600.0)	(338.54, 403.62)
	Week 32 <= to < Week 36	121	357.82	182.40	300.00	(21.4, 600.0)	(324.99, 390.65)
	Week 36 <= to < Week 40	118	345.99	184.84	300.00	(0.0, 600.0)	(312.29, 379.69)
	Week 40 <= to < Week 44	116	356.25	187.86	300.00	(0.0, 600.0)	(321.70, 390.80)
	Week 44 <= to < Week 48	115	367.41	183.22	300.00	(0.0, 600.0)	(333.56, 401.25)
	Week 48 <= to < Week 52	111	368.74	182.41	300.00	(17.3, 600.0)	(334.43, 403.05)
darbepoetin	Baseline <= to < Week 2	153	14.62	7.17	15.00	(5.0, 45.0)	(13.48, 15.77)
	Week 2 <= to < Week 4	153	20.50	10.33	15.00	(0.0, 45.0)	(18.85, 22.15)
	Week 4 <= to < Week 6	152	25.85	14.46	30.00	(0.0, 60.0)	(23.53, 28.17)
	Week 6 <= to < Week 8	152	29.27	19.76	30.00	(5.0, 90.0)	(26.10, 32.43)
	Week 8 <= to < Week 10	152	31.55	24.31	30.00	(0.0, 90.0)	(27.65, 35.44)
	Week 10 <= to < Week 12	151	29.76	25.88	22.50	(0.0, 117.9)	(25.60, 33.92)
	Week 12 <= to < Week 16	149	28.48	29.52	15.00	(0.0, 175.7)	(23.71, 33.26)
	Week 16 <= to < Week 20	147	25.99	29.27	15.00	(0.0, 180.0)	(21.22, 30.76)
	Week 20 <= to < Week 24	145	25.09	26.40	15.00	(0.0, 180.0)	(20.76, 29.43)
	Week 24 <= to < Week 28	140	22.97	23.47	15.00	(0.0, 180.0)	(19.05, 26.89)
	Week 28 <= to < Week 32	137	21.80	23.69	15.00	(0.0, 180.0)	(17.79, 25.80)
	Week 32 <= to < Week 36	131	21.69	22.82	15.00	(0.0, 180.0)	(17.75, 25.64)
	Week 36 <= to < Week 40	129	20.06	20.99	15.00	(0.0, 180.0)	(16.40, 23.72)
	Week 40 <= to < Week 44	128	20.56	21.45	15.00	(0.0, 180.0)	(16.81, 24.31)
	Week 44 <= to < Week 48	124	20.77	18.80	15.00	(3.8, 136.1)	(17.43, 24.12)
	Week 48 <= to < Week 52	123	19.95	16.89	15.00	(0.0, 90.0)	(16.94, 22.97)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).

5.3.5.1—8 表 14.2.3.4.1.1 より引用

表 2.7.3.7－4　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

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)	(308.76, 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	375.34	190.85	358.93	(0.0, 600.0)	(343.45, 407.23)
	Week 24 <= to < Week 28	136	363.19	193.21	300.00	(0.0, 600.0)	(330.42, 395.96)
	Week 28 <= to < Week 32	133	349.66	190.99	300.00	(0.0, 600.0)	(316.91, 382.42)
	Week 32 <= to < Week 36	130	351.92	188.94	300.00	(0.0, 600.0)	(319.14, 384.71)
	Week 36 <= to < Week 40	126	362.45	192.63	300.00	(0.0, 600.0)	(328.49, 396.42)
	Week 40 <= to < Week 44	122	359.94	189.17	300.00	(0.0, 600.0)	(326.03, 393.85)
	Week 44 <= to < Week 48	118	367.51	186.26	300.00	(150.0, 600.0)	(333.55, 401.47)
	Week 48 <= to < Week 52	118	367.65	196.03	300.00	(0.0, 600.0)	(331.91, 403.39)
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	18.67	20.38	11.25	(0.0, 140.0)	(15.43, 21.91)
	Week 24 <= to < Week 28	152	21.29	23.94	15.00	(2.5, 160.0)	(17.45, 25.13)
	Week 28 <= to < Week 32	150	22.60	25.81	15.00	(2.5, 140.0)	(18.44, 26.77)
	Week 32 <= to < Week 36	146	22.91	26.03	15.00	(0.0, 180.0)	(18.33, 27.50)
	Week 36 <= to < Week 40	143	23.21	27.89	15.00	(2.5, 180.0)	(18.60, 27.83)
	Week 40 <= to < Week 44	141	23.30	29.83	13.75	(1.3, 180.0)	(18.33, 28.27)
	Week 44 <= to < Week 48	137	23.40	29.52	11.25	(0.0, 180.0)	(18.41, 28.38)
	Week 48 <= to < Week 52	133	24.15	29.31	15.00	(2.5, 180.0)	(19.12, 29.18)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).

5.3.5.1—9 表 14.2.3.3.1.1 より引用

2.7.3.7.2　主要有効性評価期間を 24 週間とした妥当性

MT-6548-J01 試験の全集団及び MT-6548-J03 試験における 52 週後までの結果から, MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の主要有効性評価期間を 24 週間とした妥当性について検討した.

MT-6548-J01 試験の全集団及び MT-6548-J03 試験において, MT-6548 群の Hb 値の平均値は, いずれも主要評価項目の評価時点である 20 週後及び 24 週後で既に安定し，それ以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，目標範囲内で維持された（図 2.7.3.7－1, 表 2.7.3.7－1, 図 2.7.3.7－2 及び表 2.7.3.7－2）．このことから，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の主要有効性評価期間を 24 週間とし，主要評価項目を 20 週後及び 24 週後の平均 Hb 値と設定したことは妥当と考えた.

2.7.3.7.3　維持用量の妥当性

2.7.3.7.3.1　維持用量（NDD-CKD）

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団及び Correction 集団における 52 週後までの結果から，NDD-CKD 患者に対する維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することの妥当性を検討した.

Conversion 集団及び Correction 集団において，MT-6548 群の Hb 値の平均値は，MT-6548 の用量を 150～600 mg の範囲で Hb 値に応じて適宜増減することにより，いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，目標範囲内で維持された（図 2.7.3.7－5，図 2.7.3.7－6，表 2.7.3.7－5 及び表 2.7.3.7－6）．Conversion 集団及び Correction 集団における，MMRM を用いた 52 週後の MT-6548 群の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，それぞれ 11.40 g/dL 及び 11.18～11.63 g/dL 並びに 11.60 g/dL 及び 11.37～11.83 g/dL であり，52 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，それぞれ 79.2%及び 71.4%であった（図 2.7.3.7－7, 図 2.7.3.7－10，表 2.7.3.7－7 及び表 2.7.3.7－10）．また，Conversion 集団及び Correction 集団おいて，MT-6548 の 1 日平均投与量は，いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，48 週～52 週後の 1 日平均投与量及びその 95%CI は，403.67 mg/日及び 355.84～451.50 mg/日並びに 335.65 mg/日及び 286.72～384.58 mg/日であった（図 2.7.3.7－11, 図 2.7.3.7－12, 表 2.7.3.7－11 及び表 2.7.3.7－12）．Conversion 集団及び Correction 集団における，48 週後の MT-6548 錠の 1 日投与量の分布は，いずれも最低用量（150 mg）又は最高用量（600 mg）に偏ることはなかった（図 2.7.3.7－13，図 2.7.3.7－14，表 2.7.3.7－13 及び表 2.7.3.7－14）.

MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることの妥当性は，Conversion（Hb<11.0）集団，Conversion（Hb≥11.0）集団及び Correction 集団の 52 週後に目標 Hb 値に到達しなかった被験者の割合も踏まえて検討した．MT-6548 群の 52 週後に目標 Hb 値に到達しなかった被験者の割合は，24 週後と比べて大きく変わらず，Conversion（Hb<11.0）集団で 21.7%，Conversion（Hb≥11.0）集団で 20.0%，Correction 集団で 17.9%であった（図 2.7.3.7－8，図 2.7.3.7－9，図

2.7.3.7－10，表 2.7.3.7－8，表 2.7.3.7－9 及び表 2.7.3.7－10）．

以上のとおり，Hb 値及び MT-6548 の投与量に関連する評価指標は，24 週後以降 52 週後までおおむね変動がなかったため，24 週後までの検討結果と同様，52 週までの結果からも，MT-6548 の維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することは妥当と考えた．

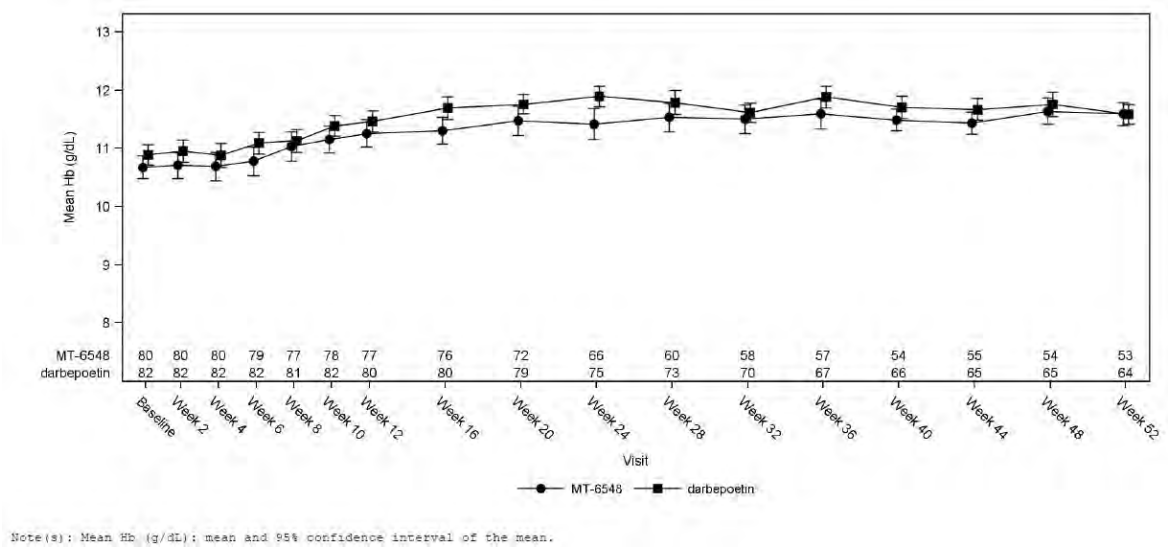


図 2.7.3.7－5　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1—8 図 11.4.1－1 より引用

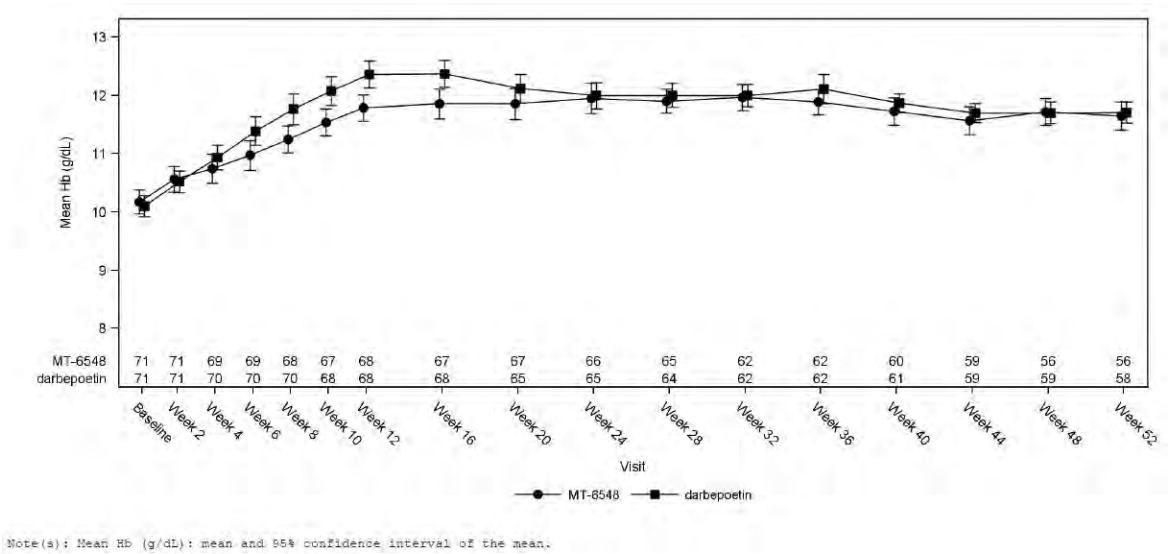


図 2.7.3.7－6　Hb 値の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）

5.3.5.1—8 図 11.4.1－8 より引用

表 2.7.3.7－5　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

Treatment Group	Visit	Absolute						Change from Baseline						
		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 28	60	11.53	0.96	11.70	(8.3, 14.4)	(11.28, 11.78)	60	0.79	1.06	0.70	(-1.5, 2.8)	(0.51, 1.06)	<0.001
	Week 32	58	11.50	0.94	11.70	(8.2, 13.2)	(11.25, 11.75)	58	0.73	1.10	0.70	(-1.8, 3.2)	(0.44, 1.02)	<0.001
	Week 36	57	11.59	0.95	11.70	(7.8, 13.9)	(11.34, 11.84)	57	0.83	1.13	0.80	(-2.0, 3.9)	(0.53, 1.13)	<0.001
	Week 40	54	11.49	0.69	11.40	(10.2, 13.4)	(11.30, 11.68)	54	0.71	0.99	0.85	(-2.2, 2.4)	(0.44, 0.98)	<0.001
	Week 44	55	11.43	0.69	11.50	(10.0, 13.4)	(11.25, 11.62)	55	0.64	1.09	0.80	(-2.0, 2.8)	(0.35, 0.94)	<0.001
	Week 48	54	11.64	0.83	11.55	(9.8, 13.3)	(11.41, 11.86)	54	0.85	1.04	0.85	(-1.4, 2.9)	(0.56, 1.13)	<0.001
	Week 52	53	11.59	0.71	11.70	(10.2, 12.9)	(11.40, 11.79)	53	0.80	1.06	0.60	(-1.3, 3.3)	(0.50, 1.09)	<0.001
	Week 52 (LOCF)	80	11.11	1.19	11.25	(7.4, 12.9)	(10.84, 11.37)	80	0.43	1.32	0.50	(-3.2, 3.3)	(0.14, 0.73)	0.004

表 2.7.3.7－5　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

			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
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 28	73	11.79	0.87	11.80	(9.6, 14.0)	(11.59, 11.99)	73	0.87	1.17	0.70	(-1.2, 4.6)	(0.59, 1.14)	-
	Week 32	70	11.61	0.70	11.60	(10.1, 13.6)	(11.45, 11.78)	70	0.70	0.94	0.60	(-1.3, 3.1)	(0.48, 0.92)	-
	Week 36	67	11.88	0.76	11.90	(10.0, 14.1)	(11.70, 12.07)	67	0.94	1.18	0.60	(-1.4, 4.8)	(0.65, 1.23)	-
	Week 40	66	11.70	0.78	11.70	(9.9, 14.0)	(11.51, 11.90)	66	0.76	1.15	0.60	(-1.6, 3.6)	(0.48, 1.04)	-
	Week 44	65	11.67	0.76	11.70	(9.9, 13.2)	(11.48, 11.85)	65	0.68	1.18	0.80	(-2.1, 3.5)	(0.38, 0.97)	-
	Week 48	65	11.76	0.85	11.60	(10.1, 15.0)	(11.55, 11.97)	65	0.77	1.26	0.70	(-1.6, 5.1)	(0.46, 1.08)	-
	Week 52	64	11.58	0.68	11.60	(10.1, 13.8)	(11.42, 11.75)	64	0.61	1.15	0.45	(-1.7, 3.9)	(0.33, 0.90)	-
	Week 52 (LOCF)	82	11.45	0.84	11.50	(8.1, 13.8)	(11.27, 11.64)	82	0.56	1.21	0.45	(-2.8, 3.9)	(0.30, 0.83)	-

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

5.3.5.1—8 表 14.2.2.1.3 より引用

表 2.7.3.7－6　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）

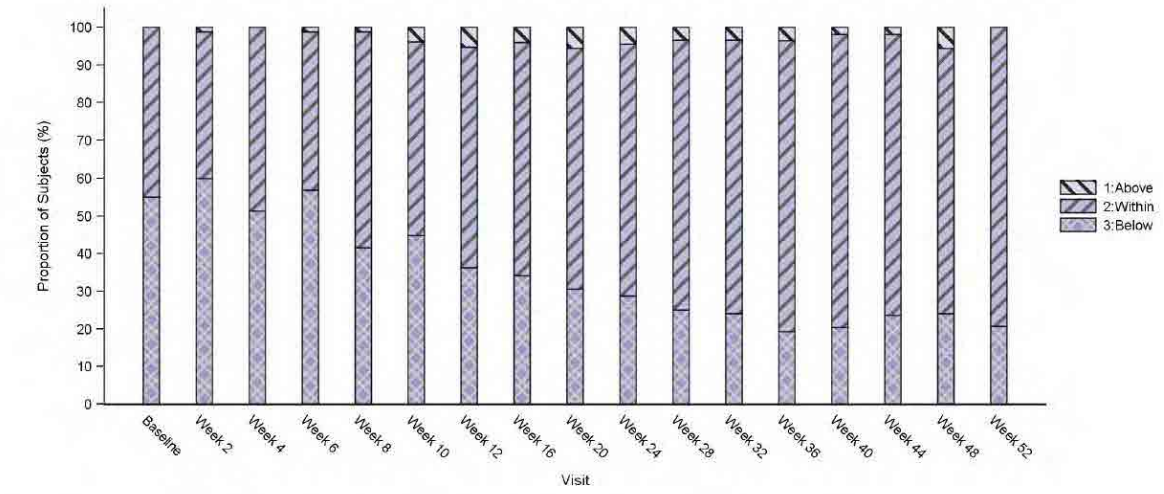
Treatment Group	Visit	Absolute						Change from Baseline						
		N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	71	10.17	0.87	10.40	(7.5, 11.6)	(9.97, 10.38)							
	Week 2	71	10.56	0.92	10.60	(7.9, 12.4)	(10.35, 10.78)	71	0.39	0.61	0.40	(-1.0, 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 28	65	11.90	0.83	12.10	(8.9, 13.4)	(11.70, 12.10)	65	1.67	1.13	1.60	(-0.7, 5.3)	(1.39, 1.95)	<0.001
	Week 32	62	11.96	0.88	12.00	(9.1, 13.9)	(11.74, 12.19)	62	1.72	1.26	1.50	(-0.7, 5.4)	(1.40, 2.04)	<0.001
	Week 36	62	11.88	0.84	12.10	(9.1, 13.5)	(11.67, 12.10)	62	1.64	1.15	1.50	(-0.5, 5.2)	(1.35, 1.93)	<0.001
	Week 40	60	11.72	0.92	11.70	(9.6, 14.2)	(11.48, 11.96)	60	1.47	1.19	1.30	(-1.1, 4.4)	(1.16, 1.78)	<0.001
	Week 44	59	11.57	0.93	11.70	(8.7, 13.4)	(11.32, 11.81)	59	1.32	1.15	1.30	(-1.5, 4.2)	(1.02, 1.61)	<0.001
	Week 48	56	11.72	0.86	11.80	(8.5, 13.6)	(11.49, 11.95)	56	1.48	1.16	1.40	(-1.1, 4.3)	(1.17, 1.79)	<0.001
	Week 52	56	11.65	0.89	11.75	(8.7, 13.5)	(11.41, 11.89)	56	1.41	1.17	1.30	(-0.9, 4.7)	(1.09, 1.72)	<0.001
	Week 52 (LOCF)	71	11.50	1.02	11.60	(8.1, 13.5)	(11.26, 11.74)	71	1.33	1.25	1.30	(-2.2, 4.7)	(1.03, 1.62)	<0.001

表 2.7.3.7－6　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）（続き）

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
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 28	64	12.00	0.84	12.00	(9.7, 14.3)	(11.79, 12.21)	64	1.90	0.97	1.85	(-1.0, 4.2)	(1.66, 2.15)	<0.001
	Week 32	62	11.99	0.75	12.00	(9.6, 13.7)	(11.80, 12.18)	62	1.87	0.96	1.70	(0.1, 4.5)	(1.63, 2.11)	<0.001
	Week 36	62	12.11	1.00	12.10	(9.4, 14.7)	(11.86, 12.36)	62	1.99	1.06	1.90	(-0.2, 4.4)	(1.72, 2.25)	<0.001
	Week 40	61	11.87	0.62	11.90	(10.0, 13.4)	(11.71, 12.02)	61	1.73	0.77	1.60	(0.3, 3.8)	(1.53, 1.92)	<0.001
	Week 44	59	11.69	0.60	11.70	(9.9, 12.7)	(11.54, 11.85)	59	1.56	0.79	1.60	(-0.3, 4.1)	(1.36, 1.77)	<0.001
	Week 48	59	11.70	0.72	11.80	(9.7, 13.4)	(11.51, 11.89)	59	1.57	0.87	1.40	(-0.5, 3.9)	(1.34, 1.79)	<0.001
	Week 52	58	11.71	0.69	11.70	(9.9, 13.6)	(11.52, 11.89)	58	1.54	0.93	1.55	(-0.6, 4.0)	(1.30, 1.79)	<0.001
	Week 52 (LOCF)	71	11.55	1.08	11.60	(7.0, 14.6)	(11.29, 11.80)	71	1.45	1.20	1.40	(-2.7, 4.5)	(1.16, 1.73)	<0.001

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

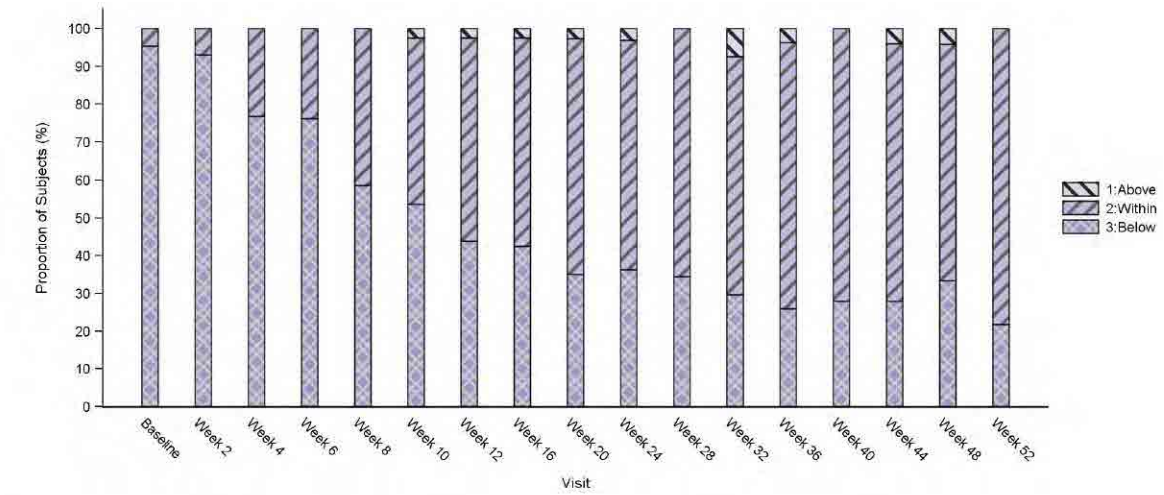
5.3.5.1—8 表 14.2.2.1.2 より引用



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).

図 2.7.3.7－7　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／52 週）

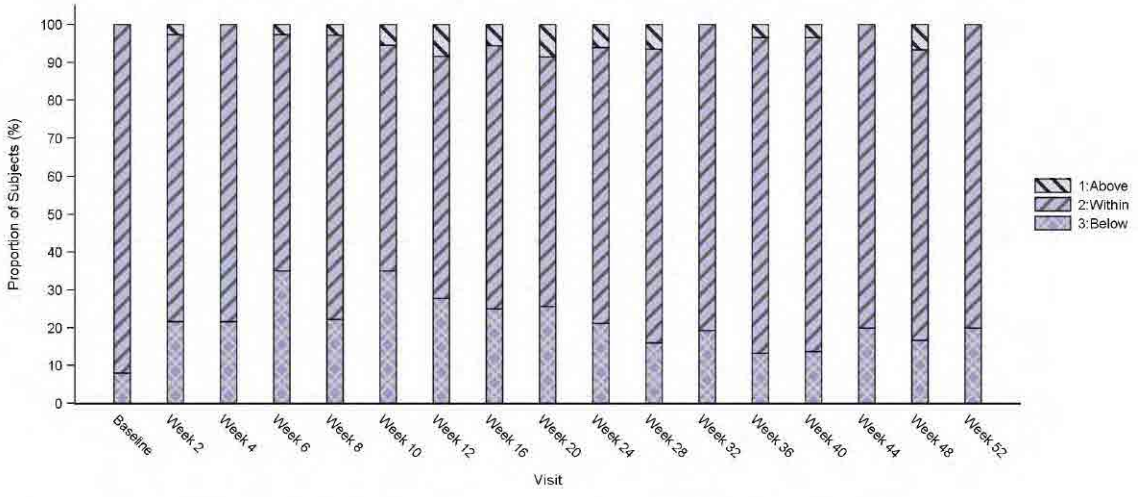
5.3.5.1—8 図 11.4.1－4 より引用



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).

図 2.7.3.7－8　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／52 週）

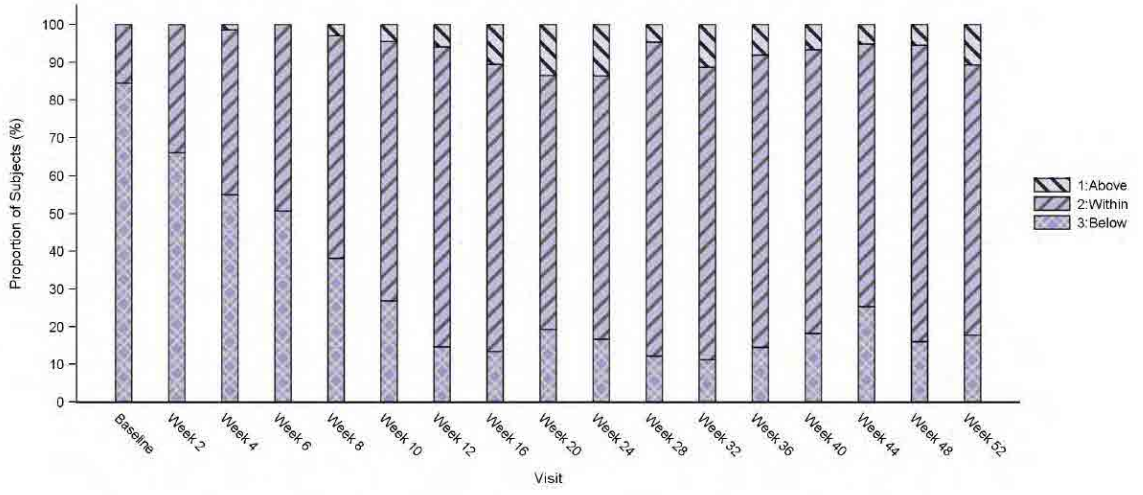
5.3.5.1—8 図 14.2.2.1.5 より引用



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).

図 2.7.3.7－9　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／52 週）

5.3.5.1—8 図 14.2.2.1.4 より引用



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).

図 2.7.3.7－10　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／52 週）

5.3.5.1—8 図 11.4.1－9 より引用

表 2.7.3.7－7　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

		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)	
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)	

表 2.7.3.7－7　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）（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 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)	
Week 28		60				73			
	Above		2 (3.3)	(0.41, 11.53)			7 (9.6)	(3.94, 18.76)	
	Within		43 (71.7)	(58.56, 82.55)	0.012		56 (76.7)	(65.35, 85.81)	-
	Below		15 (25.0)	(14.72, 37.86)			10 (13.7)	(6.77, 23.75)	
Week 32		58				70			
	Above		2 (3.4)	(0.42, 11.91)			3 (4.3)	(0.89, 12.02)	
	Within		42 (72.4)	(59.10, 83.34)	0.014		54 (77.1)	(65.55, 86.33)	-
	Below		14 (24.1)	(13.87, 37.17)			13 (18.6)	(10.28, 29.66)	

表 2.7.3.7－7　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）（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 36		57				67			
	Above		2 (3.5)	(0.43, 12.11)			6 (9.0)	(3.36, 18.48)	
	Within		44 (77.2)	(64.16, 87.26)	0.002		56 (83.6)	(72.52, 91.51)	-
	Below		11 (19.3)	(10.05, 31.91)			5 (7.5)	(2.47, 16.56)	
Week 40		54				66			
	Above		1 (1.9)	(0.05, 9.89)			2 (3.0)	(0.37, 10.52)	
	Within		42 (77.8)	(64.40, 87.96)	0.004		55 (83.3)	(72.13, 91.38)	-
	Below		11 (20.4)	(10.63, 33.53)			9 (13.6)	(6.43, 24.31)	
Week 44		55				65			
	Above		1 (1.8)	(0.05, 9.72)			2 (3.1)	(0.37, 10.68)	
	Within		41 (74.5)	(61.00, 85.33)	0.014		52 (80.0)	(68.23, 88.90)	-
	Below		13 (23.6)	(13.23, 37.02)			11 (16.9)	(8.76, 28.27)	
Week 48		54				65			
	Above		3 (5.6)	(1.16, 15.39)			3 (4.6)	(0.96, 12.90)	
	Within		38 (70.4)	(56.39, 82.02)	0.061		51 (78.5)	(66.51, 87.69)	-
	Below		13 (24.1)	(13.49, 37.64)			11 (16.9)	(8.76, 28.27)	
Week 52		53				64			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 6.72)			3 (4.7)	(0.98, 13.09)	
	Within		42 (79.2)	(65.89, 89.16)	0.007		49 (76.6)	(64.31, 86.25)	-
	Below		11 (20.8)	(10.84, 34.11)			12 (18.8)	(10.08, 30.46)	

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).

5.3.5.1—8 表 14.2.2.8.3 より引用

表 2.7.3.7－8　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／52 週）

		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
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

表 2.7.3.7－8　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／52 週）（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 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)	(3.98, 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)	(3.98, 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		38				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
Week 28		29				37						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 11.94)			3 (8.1)	(1.70, 21.91)		-8.1	(-31.6, 16.0)	0.250
	Within		19 (65.5)	(45.67, 82.06)	<0.001		27 (73.0)	(55.88, 86.21)	<0.001	-7.5	(-31.0, 16.7)	0.594
	Below		10 (34.5)	(17.94, 54.33)			7 (18.9)	(7.96, 35.16)		15.6	(-8.6, 38.6)	0.169
Week 32		27				36						
	Above		2 (7.4)	(0.91, 24.29)			1 (2.8)	(0.07, 14.53)		4.6	(-20.5, 29.4)	0.572
	Within		17 (63.0)	(42.37, 80.60)	<0.001		26 (72.2)	(54.81, 85.80)	<0.001	-9.3	(-33.7, 16.0)	0.585
	Below		8 (29.6)	(13.75, 50.18)			9 (25.0)	(12.12, 42.20)		4.6	(-20.5, 29.4)	0.777

表 2.7.3.7－8　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／52 週）（続き）

Visit	Target Hb Range	MT-6548(N=43) N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	darbepoetin(N=44) N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) Difference	95% CI	p value
Week 36		27				34						
	Above		1 (3.7)	(0.09, 18.97)			3 (8.8)	(1.86, 23.68)		-5.1	(-29.7, 19.9)	0.623
	Within		19 (70.4)	(49.82, 86.25)	<0.001		27 (79.4)	(62.10, 91.30)	<0.001	-9.0	(-33.2, 16.3)	0.551
	Below		7 (25.9)	(11.11, 46.28)			4 (11.8)	(3.30, 27.45)		14.2	(-11.2, 38.0)	0.190
Week 40		25				34						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 13.72)			1 (2.9)	(0.07, 15.33)		-2.9	(-28.3, 22.8)	1.000
	Within		18 (72.0)	(50.61, 87.93)	<0.001		27 (79.4)	(62.10, 91.30)	<0.001	-7.4	(-32.3, 18.2)	0.549
	Below		7 (28.0)	(12.07, 49.39)			6 (17.6)	(6.76, 34.53)		10.4	(-15.3, 35.1)	0.362
Week 44		25				32						
	Above		1 (4.0)	(0.10, 20.35)			1 (3.1)	(0.08, 16.22)		0.9	(-24.9, 26.4)	1.000
	Within		17 (68.0)	(46.50, 85.05)	<0.001		26 (81.3)	(63.56, 92.79)	<0.001	-13.3	(-38.2, 12.7)	0.354
	Below		7 (28.0)	(12.07, 49.39)			5 (15.6)	(5.28, 32.79)		12.4	(-13.5, 37.5)	0.332
Week 48		24				32						
	Above		1 (4.2)	(0.11, 21.12)			3 (9.4)	(1.98, 25.02)		-5.2	(-31.4, 21.5)	0.627
	Within		15 (62.5)	(40.59, 81.20)	<0.001		23 (71.9)	(53.25, 86.25)	<0.001	-9.4	(-35.3, 17.5)	0.566
	Below		8 (33.3)	(15.63, 55.32)			6 (18.8)	(7.21, 36.44)		14.6	(-12.4, 40.0)	0.232
Week 52		23				32						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 14.82)			3 (9.4)	(1.98, 25.02)		-9.4	(-35.1, 17.4)	0.257
	Within		18 (78.3)	(56.30, 92.54)	<0.001		27 (84.4)	(67.21, 94.72)	<0.001	-6.1	(-32.2, 20.4)	0.726
	Below		5 (21.7)	(7.46, 43.70)			2 (6.3)	(0.77, 20.81)		15.5	(-11.3, 40.8)	0.116

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—8 表 14.2.2.8.5 より引用

表 2.7.3.7－9　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／52 週）

		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)	
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)	

表 2.7.3.7－9　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／52 週）（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 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)	
Week 28		31				36			
	Above		2 (6.5)	(0.79, 21.42)			4 (11.1)	(3.11, 26.06)	
	Within		24 (77.4)	(58.90, 90.41)	0.157		29 (80.6)	(63.98, 91.81)	-
	Below		5 (16.1)	(5.45, 33.73)			3 (8.3)	(1.75, 22.47)	
Week 32		31				34			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 11.22)			2 (5.9)	(0.72, 19.68)	
	Within		25 (80.6)	(62.53, 92.55)	0.257		28 (82.4)	(65.47, 93.24)	-
	Below		6 (19.4)	(7.45, 37.47)			4 (11.8)	(3.30, 27.45)	

表 2.7.3.7－9　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／52 週）（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 36		30				33			
	Above		1 (3.3)	(0.08, 17.22)			3 (9.1)	(1.92, 24.33)	
	Within		25 (83.3)	(65.28, 94.36)	0.414		29 (87.9)	(71.80, 96.60)	-
	Below		4 (13.3)	(3.76, 30.72)			1 (3.0)	(0.08, 15.76)	
Week 40		29				32			
	Above		1 (3.4)	(0.09, 17.76)			1 (3.1)	(0.08, 16.22)	
	Within		24 (82.8)	(64.23, 94.15)	0.480		28 (87.5)	(71.01, 96.49)	-
	Below		4 (13.8)	(3.89, 31.66)			3 (9.4)	(1.98, 25.02)	
Week 44		30				33			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 11.57)			1 (3.0)	(0.08, 15.76)	
	Within		24 (80.0)	(61.43, 92.29)	0.317		26 (78.8)	(61.09, 91.02)	-
	Below		6 (20.0)	(7.71, 38.57)			6 (18.2)	(6.98, 35.46)	
Week 48		30				33			
	Above		2 (6.7)	(0.82, 22.07)			0 (0.0)	(0.00, 10.58)	
	Within		23 (76.7)	(57.72, 90.07)	0.206		28 (84.8)	(68.10, 94.89)	-
	Below		5 (16.7)	(5.64, 34.72)			5 (15.2)	(5.11, 31.90)	
Week 52		30				32			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 11.57)			0 (0.0)	(0.00, 10.89)	
	Within		24 (80.0)	(61.43, 92.29)	0.257		22 (68.8)	(49.99, 83.88)	-
	Below		6 (20.0)	(7.71, 38.57)			10 (31.3)	(16.12, 50.01)	

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).

5.3.5.1—8 表 14.2.2.8.4 より引用

表 2.7.3.7－10　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）

		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
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

表 2.7.3.7－10　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）（続き）

Visit	Target Hb Range	MT-6548(N=71) N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	darbepoetin(N=71) N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) Difference	95% CI	p value
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
Week 28		65				64						
	Above		3 (4.6)	(0.96, 12.90)			9 (14.1)	(6.64, 25.02)		-9.4	(-26.1, 7.9)	0.076
	Within		54 (83.1)	(71.73, 91.24)	<0.001		49 (76.6)	(64.31, 86.25)	<0.001	6.5	(-11.0, 23.1)	0.387
	Below		8 (12.3)	(5.47, 22.82)			6 (9.4)	(3.52, 19.30)		2.9	(-14.1, 20.1)	0.778
Week 32		62				62						
	Above		7 (11.3)	(4.66, 21.89)			7 (11.3)	(4.66, 21.89)		0.0	(-18.2, 18.2)	1.000
	Within		48 (77.4)	(65.03, 87.07)	<0.001		50 (80.6)	(68.63, 89.58)	<0.001	-3.2	(-21.4, 15.1)	0.826
	Below		7 (11.3)	(4.66, 21.89)			5 (8.1)	(2.67, 17.83)		3.2	(-15.1, 21.4)	0.763

表 2.7.3.7－10　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）（続き）

Visit	Target Hb Range	MT-6548(N=71) N*	MT-6548(N=71) n (%)	MT-6548(N=71) 95% CI of proportion	MT-6548(N=71) p value from B	darbepoetin(N=71) N*	darbepoetin(N=71) n (%)	darbepoetin(N=71) 95% CI of proportion	darbepoetin(N=71) p value from B	Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) Difference	95% CI	p value
Week 36		62				62						
	Above		5 (8.1)	(2.67, 17.83)			12 (19.4)	(10.42, 31.37)		-11.3	(-29.1, 7.1)	0.115
	Within		48 (77.4)	(65.03, 87.07)	<0.001		44 (71.0)	(58.05, 81.80)	<0.001	6.5	(-11.9, 24.5)	0.539
	Below		9 (14.5)	(6.86, 25.78)			6 (9.7)	(3.63, 19.88)		4.8	(-13.5, 22.9)	0.583
Week 40		60				61						
	Above		4 (6.7)	(1.85, 16.20)			2 (3.3)	(0.40, 11.35)		3.4	(-14.4, 20.9)	0.439
	Within		45 (75.0)	(62.14, 85.28)	<0.001		56 (91.8)	(81.90, 97.28)	<0.001	-16.8	(-33.6, 1.3)	0.015
	Below		11 (18.3)	(9.52, 30.44)			3 (4.9)	(1.03, 13.71)		13.4	(-4.6, 30.4)	0.025
Week 44		59				59						
	Above		3 (5.1)	(1.06, 14.15)			0 (0.0)	(0.00, 6.06)		5.1	(-13.7, 23.6)	0.244
	Within		41 (69.5)	(56.13, 80.81)	<0.001		54 (91.5)	(81.32, 97.19)	<0.001	-22.0	(-39.7, -3.2)	0.005
	Below		15 (25.4)	(14.98, 38.44)			5 (8.5)	(2.81, 18.68)		16.9	(-1.9, 34.9)	0.025
Week 48		56				59						
	Above		3 (5.4)	(1.12, 14.87)			2 (3.4)	(0.41, 11.71)		2.0	(-16.5, 20.0)	0.674
	Within		44 (78.6)	(65.56, 88.41)	<0.001		48 (81.4)	(69.09, 90.31)	<0.001	-2.8	(-21.2, 15.6)	0.817
	Below		9 (16.1)	(7.62, 28.33)			9 (15.3)	(7.22, 26.99)		0.8	(-17.6, 19.1)	1.000
Week 52		56				58						
	Above		6 (10.7)	(4.03, 21.88)			3 (5.2)	(1.08, 14.38)		5.5	(-12.8, 24.1)	0.317
	Within		40 (71.4)	(57.79, 82.70)	<0.001		49 (84.5)	(72.58, 92.65)	<0.001	-13.1	(-30.9, 5.3)	0.115
	Below		10 (17.9)	(8.91, 30.40)			6 (10.3)	(3.89, 21.17)		7.5	(-10.5, 25.9)	0.289

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—8 表 14.2.2.8.2 より引用

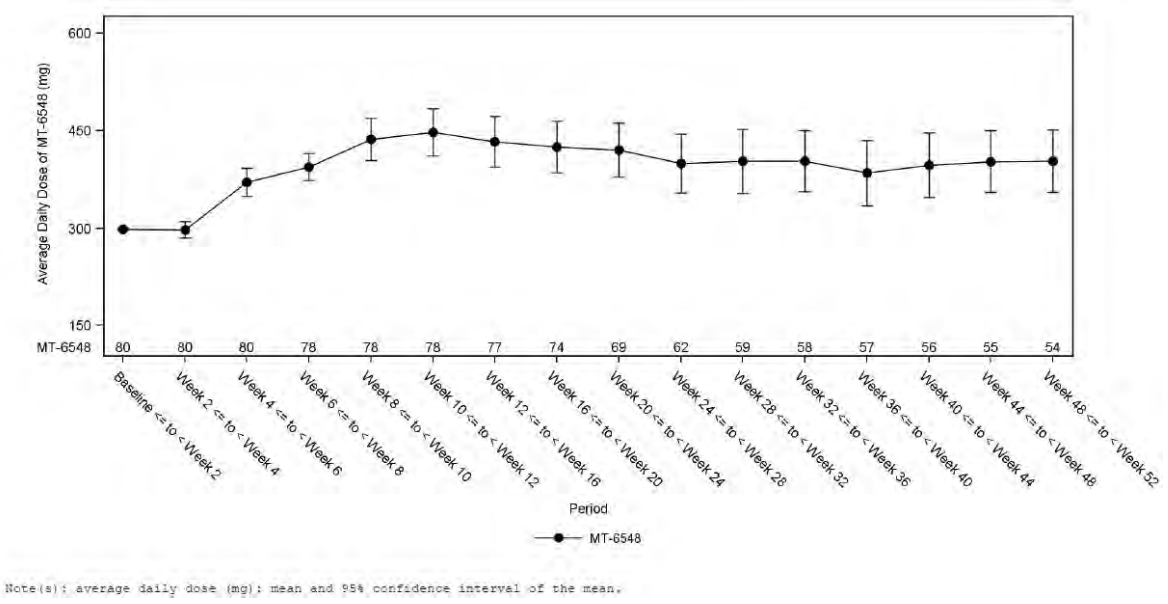


図 2.7.3.7－11　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1—8 図 11.4.1－6 より引用

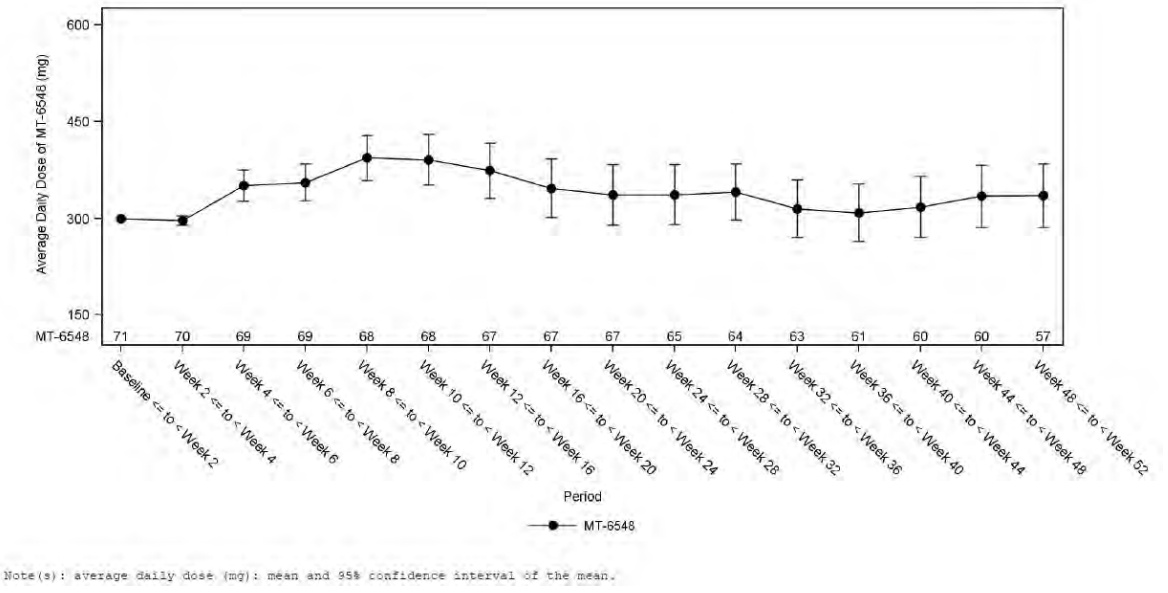


図 2.7.3.7－12　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）

5.3.5.1—8 図 11.4.1－11 より引用

表 2.7.3.7－11　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

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)	(373.86, 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	420.52	173.14	450.00	(0.0, 600.0)	(378.92, 462.11)
	Week 24 <= to < Week 28	62	400.06	177.80	450.00	(0.0, 600.0)	(354.90, 445.21)
	Week 28 <= to < Week 32	59	403.33	188.85	450.00	(0.0, 600.0)	(354.11, 452.55)
	Week 32 <= to < Week 36	58	403.73	178.79	450.00	(37.5, 600.0)	(356.71, 450.74)
	Week 36 <= to < Week 40	57	385.34	188.40	428.57	(0.0, 600.0)	(335.35, 435.33)
	Week 40 <= to < Week 44	56	397.10	186.16	447.32	(10.7, 600.0)	(347.24, 446.95)
	Week 44 <= to < Week 48	55	403.05	174.03	450.00	(16.1, 600.0)	(356.01, 450.10)
	Week 48 <= to < Week 52	54	403.67	175.23	450.00	(17.3, 600.0)	(355.84, 451.50)
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	30.92	30.96	22.50	(0.0, 180.0)	(24.03, 37.81)
	Week 24 <= to < Week 28	75	27.36	28.04	15.80	(0.0, 180.0)	(20.90, 33.81)
	Week 28 <= to < Week 32	73	26.49	29.08	15.54	(0.0, 180.0)	(19.71, 33.28)
	Week 32 <= to < Week 36	69	26.66	27.59	21.16	(0.0, 180.0)	(20.03, 33.29)
	Week 36 <= to < Week 40	67	24.67	25.27	15.00	(0.0, 180.0)	(18.51, 30.83)
	Week 40 <= to < Week 44	67	24.60	26.20	15.00	(0.0, 180.0)	(18.21, 31.00)
	Week 44 <= to < Week 48	65	25.04	22.28	15.00	(3.8, 136.1)	(19.52, 30.56)
	Week 48 <= to < Week 52	65	23.15	19.58	15.00	(0.0, 90.0)	(18.28, 28.00)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).

5.3.5.1—8 表 14.2.3.4.1.3 より引用

表 2.7.3.7－12　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）

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	336.76	192.57	300.00	(0.0, 600.0)	(289.79, 383.74)
	Week 24 <= to < Week 28	65	337.09	187.59	300.00	(5.4, 600.0)	(290.61, 383.57)
	Week 28 <= to < Week 32	64	341.35	172.22	300.00	(144.6, 600.0)	(298.33, 384.37)
	Week 32 <= to < Week 36	63	315.56	176.69	300.00	(21.4, 600.0)	(271.06, 360.06)
	Week 36 <= to < Week 40	61	309.22	175.07	300.00	(10.7, 600.0)	(264.38, 354.06)
	Week 40 <= to < Week 44	60	318.12	182.81	300.00	(0.0, 600.0)	(270.90, 365.35)
	Week 44 <= to < Week 48	60	334.73	186.75	300.00	(0.0, 600.0)	(286.49, 382.98)
	Week 48 <= to < Week 52	57	335.65	184.41	300.00	(28.6, 600.0)	(286.72, 384.58)
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	17.92	17.04	10.98	(0.0, 77.1)	(13.70, 22.14)
	Week 24 <= to < Week 28	65	17.91	15.45	15.00	(0.0, 90.0)	(14.08, 21.74)
	Week 28 <= to < Week 32	64	16.44	13.80	15.00	(0.0, 63.8)	(12.99, 19.88)
	Week 32 <= to < Week 36	62	16.17	14.22	15.00	(0.0, 82.5)	(12.56, 19.78)
	Week 36 <= to < Week 40	62	15.08	13.60	15.00	(0.0, 60.0)	(11.62, 18.53)
	Week 40 <= to < Week 44	61	16.12	13.44	15.00	(0.5, 54.6)	(12.68, 19.56)
	Week 44 <= to < Week 48	59	16.08	12.61	15.00	(3.8, 45.0)	(12.79, 19.36)
	Week 48 <= to < Week 52	58	16.37	12.47	15.00	(3.5, 45.0)	(13.09, 19.65)

5.3.5.1—8 表 14.2.3.4.1.2 より引用

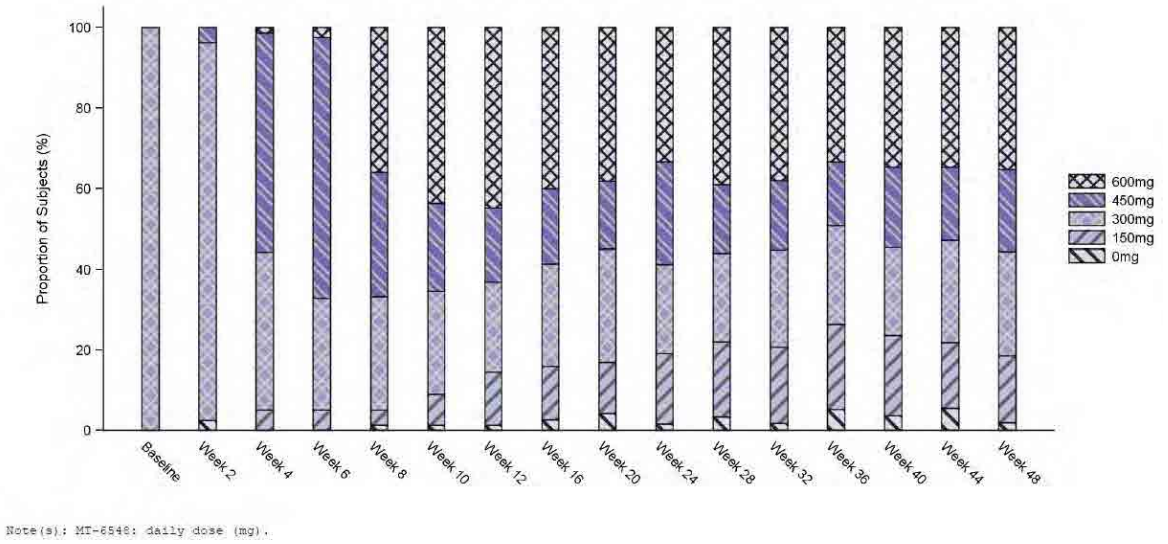


図 2.7.3.7－13　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1—8 図 11.4.1－7 より引用

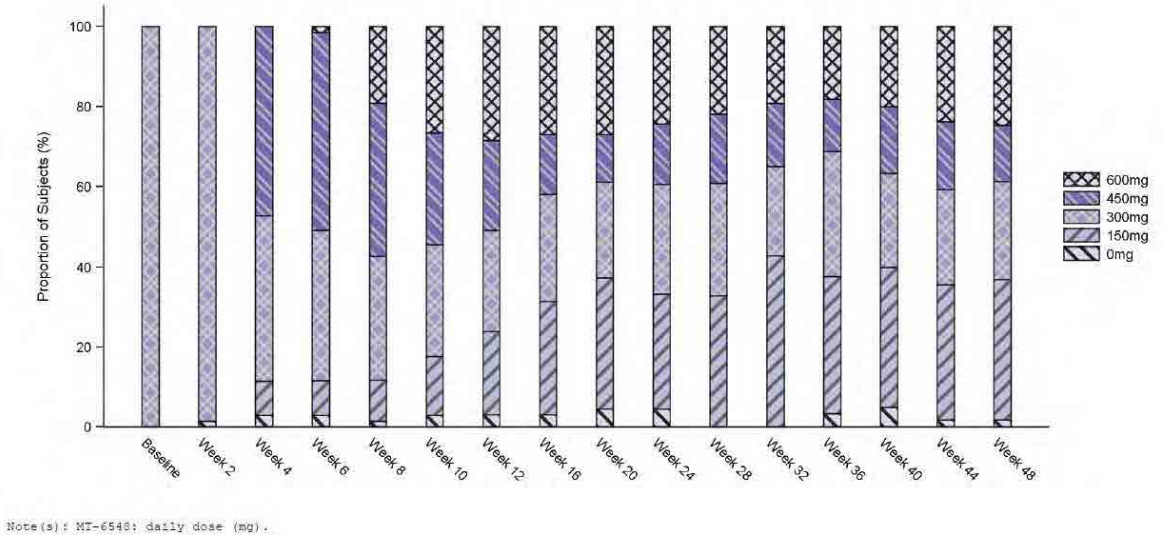


図 2.7.3.7－14　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）

5.3.5.1—8 図 11.4.1－12 より引用

表 2.7.3.7－13　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		80		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		300mg		80 (100.0)	(95.49, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
	Week 2		80		
		0mg		2 (2.5)	(0.30, 8.74)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		300mg		75 (93.8)	(86.01, 97.94)
		450mg		3 (3.8)	(0.78, 10.57)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
	Week 4		79		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 4.56)
		150mg		4 (5.1)	(1.40, 12.46)
		300mg		31 (39.2)	(28.44, 50.87)
		450mg		43 (54.4)	(42.83, 65.69)
		600mg		1 (1.3)	(0.03, 6.85)
	Week 6		79		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 4.56)
		150mg		4 (5.1)	(1.40, 12.46)
		300mg		22 (27.8)	(18.35, 39.07)
		450mg		51 (64.6)	(52.99, 75.00)
		600mg		2 (2.5)	(0.31, 8.85)
	Week 8		78		
		0mg		1 (1.3)	(0.03, 6.94)
		150mg		3 (3.8)	(0.80, 10.83)
		300mg		22 (28.2)	(18.59, 39.53)
		450mg		24 (30.8)	(20.81, 42.24)
		600mg		28 (35.9)	(25.34, 47.56)
	Week 10		78		
		0mg		1 (1.3)	(0.03, 6.94)
		150mg		6 (7.7)	(2.88, 15.99)
		300mg		20 (25.6)	(16.42, 36.79)
		450mg		17 (21.8)	(13.24, 32.59)
		600mg		34 (43.6)	(32.39, 55.30)

表 2.7.3.7－13　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 12		76		
		0mg		1 (1.3)	(0.03, 7.11)
		150mg		10 (13.2)	(6.49, 22.87)
		300mg		17 (22.4)	(13.60, 33.38)
		450mg		14 (18.4)	(10.45, 28.97)
		600mg		34 (44.7)	(33.31, 56.59)
	Week 16		75		
		0mg		2 (2.7)	(0.32, 9.30)
		150mg		10 (13.3)	(6.58, 23.16)
		300mg		19 (25.3)	(15.99, 36.70)
		450mg		14 (18.7)	(10.60, 29.33)
		600mg		30 (40.0)	(28.85, 51.96)
	Week 20		71		
		0mg		3 (4.2)	(0.88, 11.86)
		150mg		9 (12.7)	(5.96, 22.70)
		300mg		20 (28.2)	(18.13, 40.10)
		450mg		12 (16.9)	(9.05, 27.66)
		600mg		27 (38.0)	(26.76, 50.33)
	Week 24		63		
		0mg		1 (1.6)	(0.04, 8.53)
		150mg		11 (17.5)	(9.05, 29.10)
		300mg		14 (22.2)	(12.72, 34.46)
		450mg		16 (25.4)	(15.27, 37.94)
		600mg		21 (33.3)	(21.95, 46.34)
	Week 28		59		
		0mg		2 (3.4)	(0.41, 11.71)
		150mg		11 (18.6)	(9.69, 30.91)
		300mg		13 (22.0)	(12.29, 34.73)
		450mg		10 (16.9)	(8.44, 28.97)
		600mg		23 (39.0)	(26.55, 52.56)
	Week 32		58		
		0mg		1 (1.7)	(0.04, 9.24)
		150mg		11 (19.0)	(9.87, 31.41)
		300mg		14 (24.1)	(13.87, 37.17)
		450mg		10 (17.2)	(8.59, 29.43)
		600mg		22 (37.9)	(25.51, 51.63)

表 2.7.3.7－13　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 36		57		
		0mg		3 (5.3)	(1.10, 14.62)
		150mg		12 (21.1)	(11.38, 33.89)
		300mg		14 (24.6)	(14.13, 37.76)
		450mg		9 (15.8)	(7.48, 27.87)
		600mg		19 (33.3)	(21.40, 47.06)
	Week 40		55		
		0mg		2 (3.6)	(0.44, 12.53)
		150mg		11 (20.0)	(10.43, 32.97)
		300mg		12 (21.8)	(11.81, 35.01)
		450mg		11 (20.0)	(10.43, 32.97)
		600mg		19 (34.5)	(22.24, 48.58)
	Week 44		55		
		0mg		3 (5.5)	(1.14, 15.12)
		150mg		9 (16.4)	(7.77, 28.80)
		300mg		14 (25.5)	(14.67, 39.00)
		450mg		10 (18.2)	(9.08, 30.90)
		600mg		19 (34.5)	(22.24, 48.58)
	Week 48		54		
		0mg		1 (1.9)	(0.05, 9.89)
		150mg		9 (16.7)	(7.92, 29.29)
		300mg		14 (25.9)	(14.96, 39.65)
		450mg		11 (20.4)	(10.63, 33.53)
		600mg		19 (35.2)	(22.68, 49.38)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.1—8 表 14.2.3.4.2.3 より引用（一部改変）

表 2.7.3.7－14　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		71		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		300mg		71 (100.0)	(94.94, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
	Week 2		70		
		0mg		1 (1.4)	(0.04, 7.70)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		300mg		69 (98.6)	(92.30, 99.96)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
	Week 4		70		
		0mg		2 (2.9)	(0.35, 9.94)
		150mg		6 (8.6)	(3.21, 17.73)
		300mg		29 (41.4)	(29.77, 53.83)
		450mg		33 (47.1)	(35.09, 59.45)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
	Week 6		69		
		0mg		2 (2.9)	(0.35, 10.08)
		150mg		6 (8.7)	(3.26, 17.97)
		300mg		26 (37.7)	(26.29, 50.17)
		450mg		34 (49.3)	(37.02, 61.59)
		600mg		1 (1.4)	(0.04, 7.81)
	Week 8		68		
		0mg		1 (1.5)	(0.04, 7.92)
		150mg		7 (10.3)	(4.24, 20.07)
		300mg		21 (30.9)	(20.24, 43.26)
		450mg		26 (38.2)	(26.71, 50.82)
		600mg		13 (19.1)	(10.59, 30.47)
	Week 10		68		
		0mg		2 (2.9)	(0.36, 10.22)
		150mg		10 (14.7)	(7.28, 25.39)
		300mg		19 (27.9)	(17.73, 40.15)
		450mg		19 (27.9)	(17.73, 40.15)
		600mg		18 (26.5)	(16.50, 38.57)

表 2.7.3.7－14　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 12		67		
		0mg		2 (3.0)	(0.36, 10.37)
		150mg		14 (20.9)	(11.92, 32.57)
		300mg		17 (25.4)	(15.53, 37.49)
		450mg		15 (22.4)	(13.11, 34.22)
		600mg		19 (28.4)	(18.01, 40.69)
	Week 16		67		
		0mg		2 (3.0)	(0.36, 10.37)
		150mg		19 (28.4)	(18.01, 40.69)
		300mg		18 (26.9)	(16.76, 39.10)
		450mg		10 (14.9)	(7.40, 25.74)
		600mg		18 (26.9)	(16.76, 39.10)
	Week 20		67		
		0mg		3 (4.5)	(0.93, 12.53)
		150mg		22 (32.8)	(21.85, 45.40)
		300mg		16 (23.9)	(14.31, 35.86)
		450mg		8 (11.9)	(5.30, 22.18)
		600mg		18 (26.9)	(16.76, 39.10)
	Week 24		66		
		0mg		3 (4.5)	(0.95, 12.71)
		150mg		19 (28.8)	(18.30, 41.25)
		300mg		18 (27.3)	(17.03, 39.64)
		450mg		10 (15.2)	(7.51, 26.10)
		600mg		16 (24.2)	(14.54, 36.36)
	Week 28		64		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 5.60)
		150mg		21 (32.8)	(21.59, 45.69)
		300mg		18 (28.1)	(17.60, 40.76)
		450mg		11 (17.2)	(8.90, 28.68)
		600mg		14 (21.9)	(12.51, 33.97)
	Week 32		63		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 5.69)
		150mg		27 (42.9)	(30.46, 55.95)
		300mg		14 (22.2)	(12.72, 34.46)
		450mg		10 (15.9)	(7.88, 27.26)
		600mg		12 (19.0)	(10.25, 30.91)

表 2.7.3.7－14　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 36		61		
		0mg		2 (3.3)	(0.40, 11.35)
		150mg		21 (34.4)	(22.73, 47.69)
		300mg		19 (31.1)	(19.90, 44.29)
		450mg		8 (13.1)	(5.84, 24.22)
		600mg		11 (18.0)	(9.36, 29.98)
	Week 40		60		
		0mg		3 (5.0)	(1.04, 13.92)
		150mg		21 (35.0)	(23.13, 48.40)
		300mg		14 (23.3)	(13.38, 36.04)
		450mg		10 (16.7)	(8.29, 28.52)
		600mg		12 (20.0)	(10.78, 32.33)
	Week 44		59		
		0mg		1 (1.7)	(0.04, 9.09)
		150mg		20 (33.9)	(22.08, 47.39)
		300mg		14 (23.7)	(13.62, 36.59)
		450mg		10 (16.9)	(8.44, 28.97)
		600mg		14 (23.7)	(13.62, 36.59)
	Week 48		57		
		0mg		1 (1.8)	(0.04, 9.39)
		150mg		20 (35.1)	(22.91, 48.87)
		300mg		14 (24.6)	(14.13, 37.76)
		450mg		8 (14.0)	(6.26, 25.79)
		600mg		14 (24.6)	(14.13, 37.76)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.1—8 表 14.2.3.4.2.2 より引用（一部改変）

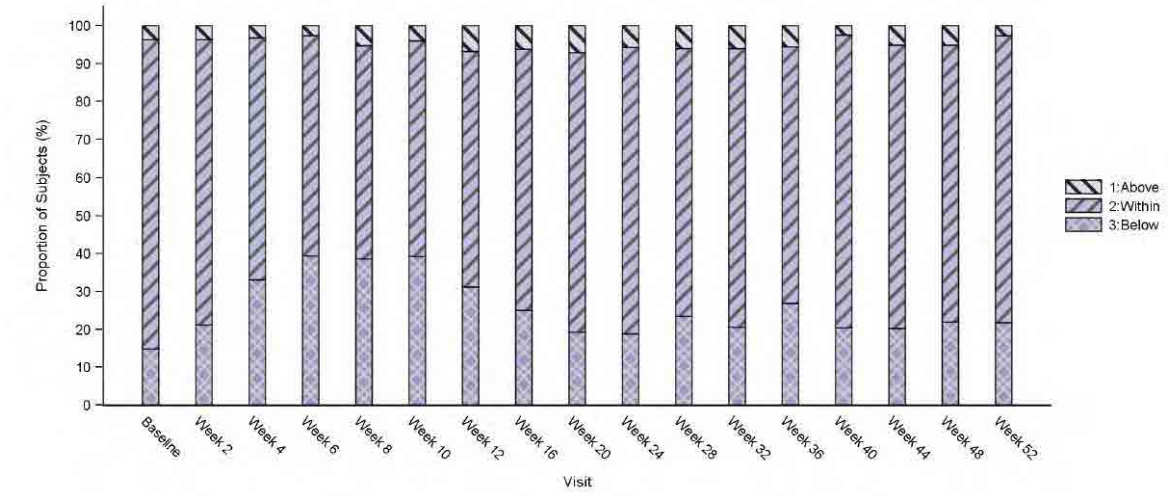
2.7.3.7.3.2　維持用量（HD-CKD）

MT-6548-J03 試験における 52 週後までの結果から，HD-CKD 患者に対する維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することの妥当性を検討した．

MT-6548 群の Hb 値の平均値は，MT-6548 の用量を 150～600 mg の範囲で Hb 値に応じて適宜増減することにより，24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，目標範囲内で維持された（図 2.7.3.7－2 及び表 2.7.3.7－2）．MMRM を用いた 52 週後の MT-6548 群の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，10.39 g/dL 及び 10.24～10.54 g/dL であり，52 週後の MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 75.7%であった（図 2.7.3.7－15 及び表 2.7.3.7－15）．また，MT-6548 の 1 日平均投与量は，24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，48 週～52 週後の 1 日平均投与量及びその 95%CI は，367.65 mg/日及び 331.91～403.39 mg/日であった（図 2.7.3.7－4 及び表 2.7.3.7－4）．48 週後の MT-6548 錠の 1 日投与量の分布は，最低用量（150 mg）又は最高用量（600 mg）に偏ることはなかった（図 2.7.3.7－16 及び表 2.7.3.7－16）．

MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることの妥当性は，52 週後に目標 Hb 値に到達しなかった被験者の割合も踏まえて検討した．MT-6548 群の 52 週後に目標 Hb 値に到達しなかった被験者の割合は，24 週後と比べて大きく変わらず，21.7%であった（図 2.7.3.7－15 及び表 2.7.3.7－15）．

以上のとおり，Hb 値及び MT-6548 の投与量に関連する評価指標は，24 週後以降 52 週後までおおむね変動がなかったため，24 週後までの検討結果と同様，52 週までの結果からも，MT-6548 の維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 値に応じて適宜増減することは妥当と考えた．



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).

図 2.7.3.7－15　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／52 週）

5.3.5.1—9 図 11.4.1－2 より引用

表 2.7.3.7－15　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

		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)	
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)	

表 2.7.3.7－15　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（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 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)	
Week 28		132				150			
	Above		8 (6.1)	(2.65, 11.59)			7 (4.7)	(1.90, 9.38)	
	Within		93 (70.5)	(61.89, 78.07)	0.043		116 (77.3)	(69.79, 83.76)	-
	Below		31 (23.5)	(16.55, 31.65)			27 (18.0)	(12.21, 25.10)	
Week 32		131				146			
	Above		8 (6.1)	(2.67, 11.68)			9 (6.2)	(2.86, 11.38)	
	Within		96 (73.3)	(64.85, 80.63)	0.166		116 (79.5)	(71.98, 85.69)	-
	Below		27 (20.6)	(14.04, 28.55)			21 (14.4)	(9.13, 21.14)	

表 2.7.3.7－15　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（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 36		126				142			
	Above		7 (5.6)	(2.26, 11.11)			9 (6.3)	(2.94, 11.69)	
	Within		85 (67.5)	(58.54, 75.54)	0.013		112 (78.9)	(71.23, 85.27)	-
	Below		34 (27.0)	(19.47, 35.62)			21 (14.8)	(9.39, 21.71)	
Week 40		122				141			
	Above		3 (2.5)	(0.51, 7.02)			3 (2.1)	(0.44, 6.09)	
	Within		94 (77.0)	(68.57, 84.18)	0.435		115 (81.6)	(74.16, 87.59)	-
	Below		25 (20.5)	(13.72, 28.75)			23 (16.3)	(10.63, 23.46)	
Week 44		118				139			
	Above		6 (5.1)	(1.89, 10.74)			2 (1.4)	(0.17, 5.10)	
	Within		88 (74.6)	(65.74, 82.14)	0.286		119 (85.6)	(78.66, 90.98)	-
	Below		24 (20.3)	(13.49, 28.73)			18 (12.9)	(7.86, 19.69)	
Week 48		118				133			
	Above		6 (5.1)	(1.89, 10.74)			3 (2.3)	(0.47, 6.45)	
	Within		86 (72.9)	(63.92, 80.65)	0.199		106 (79.7)	(71.86, 86.17)	-
	Below		26 (22.0)	(14.93, 30.59)			24 (18.0)	(11.92, 25.65)	
Week 52		115				133			
	Above		3 (2.6)	(0.54, 7.43)			3 (2.3)	(0.47, 6.45)	
	Within		87 (75.7)	(66.77, 83.17)	0.456		115 (86.5)	(79.46, 91.78)	-
	Below		25 (21.7)	(14.59, 30.40)			15 (11.3)	(6.45, 17.92)	

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—9 表 14.2.2.9.1 より引用

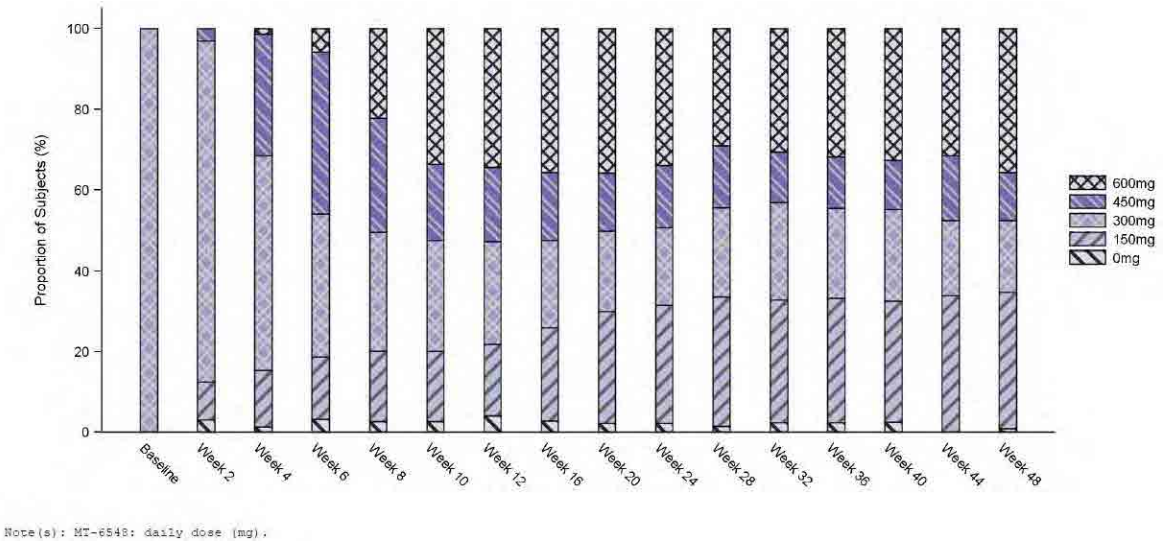


図 2.7.3.7－16　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1―9 図 11.4.1－5 より引用

表 2.7.3.7－16　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		162		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
		300mg		162 (100.0)	(97.75, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
	Week 2		161		
		0mg		5 (3.1)	(1.02, 7.10)
		150mg		15 (9.3)	(5.31, 14.90)
		300mg		136 (84.5)	(77.94, 89.69)
		450mg		5 (3.1)	(1.02, 7.10)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 2.27)
	Week 4		156		
		0mg		2 (1.3)	(0.16, 4.55)
		150mg		22 (14.1)	(9.05, 20.57)
		300mg		83 (53.2)	(45.06, 61.23)
		450mg		47 (30.1)	(23.05, 37.98)
		600mg		2 (1.3)	(0.16, 4.55)
	Week 6		155		
		0mg		5 (3.2)	(1.06, 7.37)
		150mg		24 (15.5)	(10.16, 22.16)
		300mg		55 (35.5)	(27.97, 43.56)
		450mg		62 (40.0)	(32.22, 48.17)
		600mg		9 (5.8)	(2.69, 10.74)
	Week 8		149		
		0mg		4 (2.7)	(0.74, 6.73)
		150mg		26 (17.4)	(11.73, 24.51)
		300mg		44 (29.5)	(22.35, 37.55)
		450mg		42 (28.2)	(21.13, 36.13)
		600mg		33 (22.1)	(15.76, 29.67)
	Week 10		149		
		0mg		4 (2.7)	(0.74, 6.73)
		150mg		26 (17.4)	(11.73, 24.51)
		300mg		41 (27.5)	(20.53, 35.43)
		450mg		28 (18.8)	(12.87, 26.00)
		600mg		50 (33.6)	(26.04, 41.74)

表 2.7.3.7－16　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 12		146		
		0mg		6 (4.1)	(1.52, 8.73)
		150mg		26 (17.8)	(11.98, 24.99)
		300mg		37 (25.3)	(18.51, 33.20)
		450mg		27 (18.5)	(12.56, 25.75)
		600mg		50 (34.2)	(26.60, 42.55)
	Week 16		143		
		0mg		4 (2.8)	(0.77, 7.01)
		150mg		33 (23.1)	(16.45, 30.85)
		300mg		31 (21.7)	(15.23, 29.34)
		450mg		24 (16.8)	(11.06, 23.94)
		600mg		51 (35.7)	(27.84, 44.10)
	Week 20		140		
		0mg		3 (2.1)	(0.44, 6.13)
		150mg		39 (27.9)	(20.62, 36.06)
		300mg		28 (20.0)	(13.72, 27.59)
		450mg		20 (14.3)	(8.95, 21.20)
		600mg		50 (35.7)	(27.80, 44.25)
	Week 24		136		
		0mg		3 (2.2)	(0.46, 6.31)
		150mg		40 (29.4)	(21.91, 37.83)
		300mg		26 (19.1)	(12.86, 26.74)
		450mg		21 (15.4)	(9.82, 22.63)
		600mg		46 (33.8)	(25.94, 42.43)
	Week 28		131		
		0mg		2 (1.5)	(0.19, 5.41)
		150mg		42 (32.1)	(24.18, 40.77)
		300mg		29 (22.1)	(15.35, 30.22)
		450mg		20 (15.3)	(9.58, 22.59)
		600mg		38 (29.0)	(21.41, 37.58)
	Week 32		128		
		0mg		3 (2.3)	(0.49, 6.70)
		150mg		39 (30.5)	(22.65, 39.22)
		300mg		31 (24.2)	(17.09, 32.58)
		450mg		16 (12.5)	(7.32, 19.50)
		600mg		39 (30.5)	(22.65, 39.22)

表 2.7.3.7－16　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 36		126		
		0mg		3 (2.4)	(0.49, 6.80)
		150mg		39 (31.0)	(23.02, 39.80)
		300mg		28 (22.2)	(15.30, 30.49)
		450mg		16 (12.7)	(7.44, 19.80)
		600mg		40 (31.7)	(23.74, 40.63)
	Week 40		123		
		0mg		3 (2.4)	(0.51, 6.96)
		150mg		37 (30.1)	(22.14, 39.00)
		300mg		28 (22.8)	(15.69, 31.19)
		450mg		15 (12.2)	(6.99, 19.32)
		600mg		40 (32.5)	(24.35, 41.55)
	Week 44		118		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 3.08)
		150mg		40 (33.9)	(25.44, 43.19)
		300mg		22 (18.6)	(12.07, 26.66)
		450mg		19 (16.1)	(9.98, 24.00)
		600mg		37 (31.4)	(23.13, 40.54)
	Week 48		118		
		0mg		1 (0.8)	(0.02, 4.63)
		150mg		40 (33.9)	(25.44, 43.19)
		300mg		21 (17.8)	(11.37, 25.91)
		450mg		14 (11.9)	(6.64, 19.10)
		600mg		42 (35.6)	(27.00, 44.93)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.

5.3.5.1—9 表 14.2.3.3.2.1 より引用（一部改変）

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

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団及び MT-6548-J03 試験の 52 週後までの結果から，高用量 ESA 製剤使用中の患者が本剤に切り替えることの妥当性を検討した．

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団及び MT-6548-J03 試験において，前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 群の Hb 値の推移及び MT-6548 の 1 日平均投与量の推移は，いずれの前治療 ESA 製剤からの切替えにおいても，前治療 ESA 製剤の用量によらず，24 週後以降 52 週後までおおむね変動なく推移した（図 2.7.3.7－17, 図 2.7.3.7－18, 表 2.7.3.7－17, 図 2.7.3.7－19, 図 2.7.3.7－20，表 2.7.3.7－18，図 2.7.3.7－21，図 2.7.3.7－22，図 2.7.3.7－23，表 2.7.3.7－19，図 2.7.3.7－24，図 2.7.3.7－25，図 2.7.3.7－26 及び表 2.7.3.7－20）．

以上より，24 週後までの検討結果と同様，52 週までの結果からも，添付文書に目標範囲を逸脱する前に MT-6548 の増減量を考慮する旨及び，600 mg を上限として貧血の経過や程度及び前治療 ESA 製剤の用量等により切替え初回用量を適宜増減する旨を記載することで，前治療 ESA 製剤の用量を問わず，高用量の ESA 製剤を使用中の患者においても MT-6548 の切替え初回用量を 300 mg とし，本剤に切り替えることは妥当と考えた．

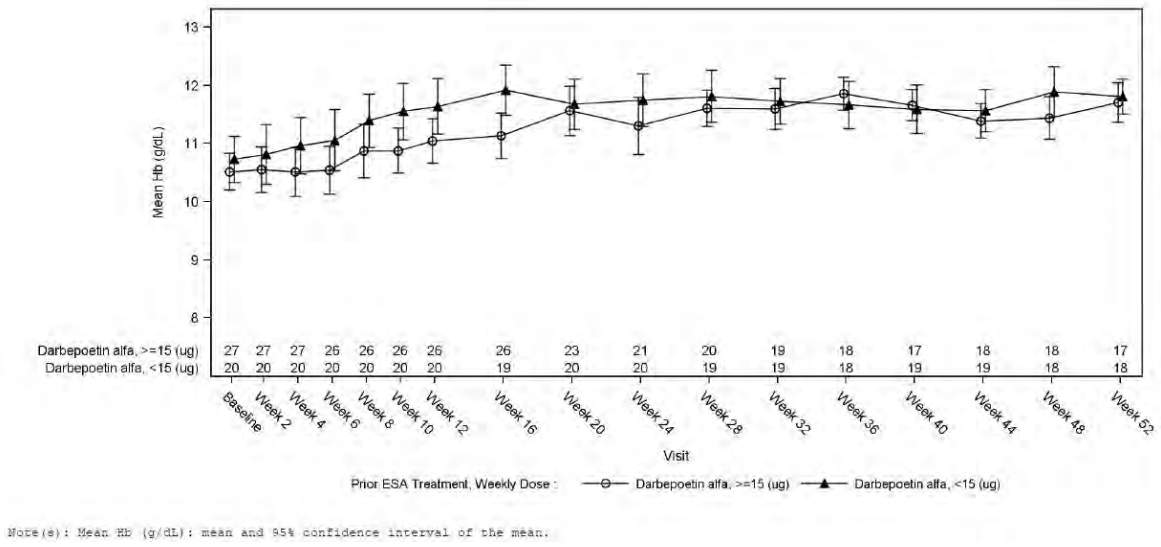
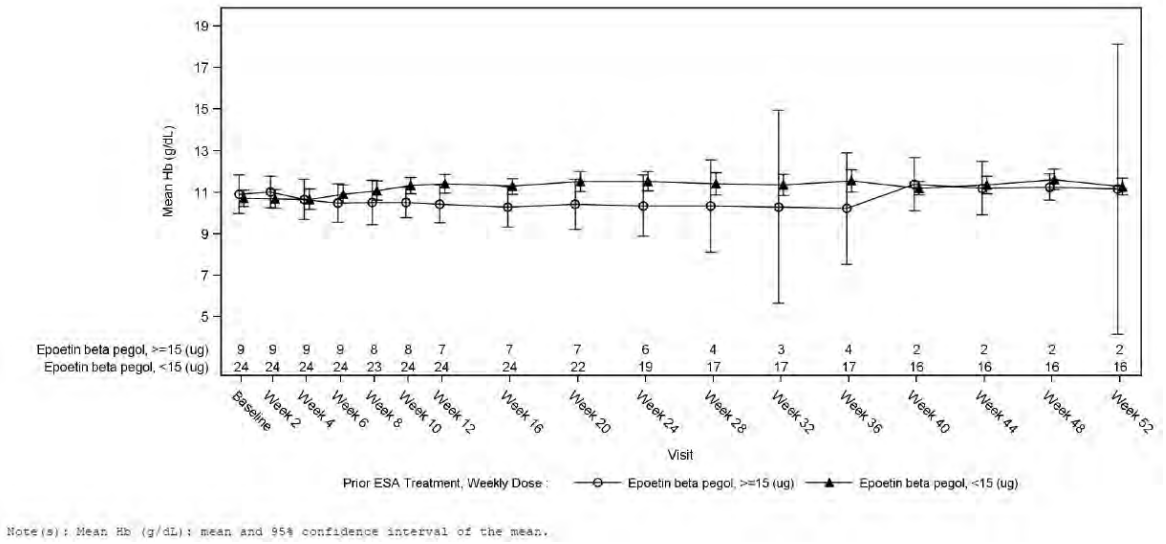


図 2.7.3.7－17　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1—8 図 14.2.1.4.1 より引用



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

図 2.7.3.7－18　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1―8 図 14.2.1.4.4 より引用

表 2.7.3.7－17　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline	27	10.51	0.80	10.50	(8.9, 12.0)	(10.20, 10.83)							
		Week 2	27	10.55	0.99	10.60	(8.5, 12.1)	(10.16, 10.94)	27	0.03	0.57	0.20	(-1.1, 1.1)	(-0.19, 0.26)	0.765
		Week 4	27	10.51	1.07	10.70	(8.0, 12.1)	(10.09, 10.93)	27	0.00	0.77	0.00	(-1.5, 1.6)	(-0.31, 0.30)	0.980
		Week 6	26	10.54	1.02	10.90	(8.2, 12.0)	(10.13, 10.96)	26	-0.02	0.90	-0.05	(-1.8, 1.6)	(-0.38, 0.34)	0.914
		Week 8	26	10.87	1.14	11.20	(8.4, 12.5)	(10.41, 11.33)	26	0.31	1.04	0.15	(-1.6, 2.6)	(-0.11, 0.73)	0.139
		Week 10	26	10.88	0.95	10.70	(9.2, 12.6)	(10.49, 11.26)	26	0.32	0.98	0.40	(-1.6, 2.5)	(-0.08, 0.71)	0.115
		Week 12	26	11.04	0.94	11.15	(9.1, 13.1)	(10.66, 11.42)	26	0.48	1.11	0.25	(-1.5, 3.2)	(0.03, 0.93)	0.036
		Week 16	26	11.13	0.98	11.20	(9.1, 13.0)	(10.74, 11.53)	26	0.57	1.05	0.45	(-1.1, 3.1)	(0.15, 1.00)	0.010
		Week 20	23	11.56	0.98	11.70	(8.3, 13.0)	(11.14, 11.98)	23	0.92	1.15	0.90	(-1.7, 3.4)	(0.42, 1.42)	<0.001
		Week 24	21	11.30	1.09	11.70	(7.4, 12.4)	(10.81, 11.80)	21	0.69	1.12	0.70	(-2.6, 2.4)	(0.18, 1.20)	0.010
		Week 28	20	11.61	0.66	11.75	(10.1, 12.5)	(11.30, 11.91)	20	0.89	0.88	0.60	(-0.4, 2.6)	(0.48, 1.30)	<0.001
		Week 32	19	11.59	0.73	11.80	(9.5, 12.6)	(11.24, 11.95)	19	0.87	0.91	0.70	(-0.7, 2.6)	(0.43, 1.31)	<0.001
		Week 36	18	11.86	0.57	11.70	(10.8, 12.9)	(11.57, 12.14)	18	1.09	1.00	0.90	(-0.6, 2.7)	(0.59, 1.59)	<0.001
		Week 40	17	11.66	0.52	11.60	(10.6, 12.4)	(11.39, 11.93)	17	0.93	0.84	0.90	(-0.6, 2.4)	(0.50, 1.36)	<0.001
		Week 44	18	11.39	0.59	11.60	(10.2, 12.1)	(11.09, 11.68)	18	0.62	1.04	0.70	(-1.3, 2.4)	(0.11, 1.14)	0.021
		Week 48	18	11.44	0.74	11.45	(10.2, 12.6)	(11.07, 11.80)	18	0.67	1.14	0.60	(-1.4, 2.8)	(0.10, 1.24)	0.023
		Week 52	17	11.71	0.66	11.70	(10.5, 12.9)	(11.37, 12.05)	17	0.93	1.07	0.60	(-0.7, 3.3)	(0.38, 1.48)	0.002
		Week 52 (LOCF)	27	10.99	1.43	11.30	(7.4, 12.9)	(10.43, 11.55)	27	0.47	1.36	0.50	(-2.6, 3.3)	(-0.06, 1.01)	0.082

表 2.7.3.7－17　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline	20	10.73	0.85	10.90	(9.3, 12.1)	(10.33, 11.13)							
		Week 2	20	10.81	1.09	10.75	(8.9, 13.8)	(10.30, 11.32)	20	0.08	0.53	0.10	(-0.7, 1.7)	(-0.17, 0.33)	0.511
		Week 4	20	10.97	1.03	11.10	(8.7, 12.8)	(10.48, 11.45)	20	0.24	0.55	0.35	(-0.9, 0.9)	(-0.02, 0.49)	0.073
		Week 6	20	11.06	1.13	10.80	(8.5, 13.5)	(10.53, 11.58)	20	0.33	0.70	0.20	(-1.1, 1.5)	(0.00, 0.65)	0.053
		Week 8	20	11.39	0.97	11.30	(8.9, 13.7)	(10.93, 11.85)	20	0.66	0.72	0.75	(-0.7, 1.8)	(0.32, 1.00)	<0.001
		Week 10	20	11.55	1.03	11.70	(9.3, 13.6)	(11.07, 12.03)	20	0.82	0.79	0.70	(-0.4, 2.3)	(0.45, 1.19)	<0.001
		Week 12	20	11.64	1.02	11.55	(9.1, 13.4)	(11.16, 12.12)	20	0.91	0.92	0.85	(-0.8, 2.5)	(0.48, 1.34)	<0.001
		Week 16	19	11.92	0.89	12.00	(9.5, 13.4)	(11.49, 12.35)	19	1.13	1.15	1.20	(-1.3, 3.0)	(0.57, 1.68)	<0.001
		Week 20	20	11.68	0.93	11.70	(9.9, 13.6)	(11.24, 12.11)	20	0.95	1.16	0.95	(-1.3, 2.8)	(0.40, 1.49)	0.002
		Week 24	20	11.75	0.96	11.90	(10.0, 13.2)	(11.30, 12.19)	20	1.02	1.15	1.10	(-1.5, 3.2)	(0.47, 1.56)	<0.001
		Week 28	19	11.81	0.92	11.70	(10.1, 14.4)	(11.37, 12.25)	19	1.02	0.94	0.80	(-0.2, 2.8)	(0.57, 1.47)	<0.001
		Week 32	19	11.73	0.82	11.70	(9.7, 13.1)	(11.33, 12.12)	19	0.94	0.77	0.80	(-0.2, 2.9)	(0.56, 1.31)	<0.001
		Week 36	18	11.66	0.81	11.90	(9.6, 13.1)	(11.26, 12.06)	18	0.89	0.68	0.85	(-0.1, 2.1)	(0.55, 1.23)	<0.001
		Week 40	19	11.59	0.86	11.40	(10.2, 13.4)	(11.18, 12.00)	19	0.80	0.78	0.90	(-0.4, 2.4)	(0.42, 1.18)	<0.001
		Week 44	19	11.56	0.75	11.60	(10.0, 12.8)	(11.20, 11.92)	19	0.77	1.01	1.00	(-0.9, 2.6)	(0.29, 1.26)	0.004
		Week 48	18	11.89	0.85	12.10	(10.1, 13.3)	(11.46, 12.31)	18	1.10	1.11	1.15	(-1.1, 2.9)	(0.55, 1.65)	<0.001
		Week 52	18	11.81	0.61	11.85	(10.5, 12.6)	(11.50, 12.11)	18	1.02	0.92	0.95	(-0.7, 2.5)	(0.56, 1.48)	<0.001
		Week 52 (LOCF)	20	11.69	0.71	11.80	(10.0, 12.6)	(11.35, 12.02)	20	0.96	0.97	0.95	(-0.8, 2.5)	(0.50, 1.41)	<0.001

表 2.7.3.7－17　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

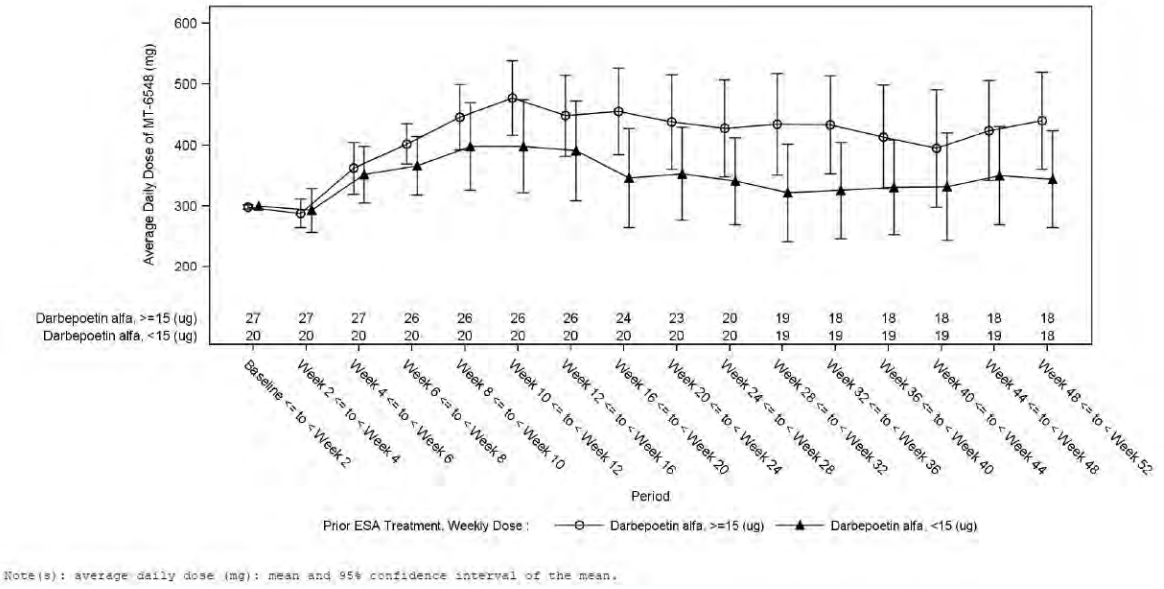
			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Epoetinbeta pegol, >=15 (ug)	Baseline	9	10.91	1.21	11.60	(9.4, 12.1)	(9.98, 11.84)							
		Week 2	9	11.02	1.00	11.20	(9.5, 12.6)	(10.25, 11.79)	9	0.11	0.65	-0.20	(-0.6, 1.3)	(-0.39, 0.61)	0.623
		Week 4	9	10.67	1.26	10.60	(8.9, 12.6)	(9.70, 11.63)	9	-0.24	1.05	-0.10	(-1.5, 1.6)	(-1.05, 0.56)	0.505
		Week 6	9	10.49	1.22	10.60	(8.3, 11.9)	(9.55, 11.42)	9	-0.42	0.92	-0.80	(-1.5, 1.2)	(-1.13, 0.29)	0.208
		Week 8	8	10.51	1.28	10.55	(9.1, 12.9)	(9.44, 11.58)	8	-0.56	1.23	-0.60	(-2.4, 1.2)	(-1.59, 0.47)	0.238
		Week 10	8	10.51	0.86	10.30	(9.4, 11.9)	(9.79, 11.24)	8	-0.56	1.42	-0.70	(-2.4, 2.1)	(-1.75, 0.62)	0.299
		Week 12	7	10.44	0.99	10.20	(9.0, 11.9)	(9.53, 11.36)	7	-0.51	1.44	-0.80	(-2.2, 2.0)	(-1.84, 0.81)	0.380
		Week 16	7	10.30	1.05	10.30	(8.6, 11.7)	(9.33, 11.27)	7	-0.66	1.74	-1.20	(-2.6, 2.3)	(-2.26, 0.95)	0.356
		Week 20	7	10.43	1.30	10.70	(8.5, 12.1)	(9.22, 11.64)	7	-0.53	1.83	-0.90	(-3.2, 2.7)	(-2.22, 1.17)	0.474
		Week 24	6	10.35	1.41	10.60	(8.2, 12.1)	(8.87, 11.83)	6	-0.42	1.93	-1.00	(-2.6, 2.7)	(-2.44, 1.61)	0.620
		Week 28	4	10.35	1.40	10.85	(8.3, 11.4)	(8.13, 12.57)	4	0.20	1.67	0.15	(-1.5, 2.0)	(-2.45, 2.85)	0.826
		Week 32	3	10.30	1.87	10.90	(8.2, 11.8)	(5.65, 14.95)	3	0.03	2.10	-0.70	(-1.6, 2.4)	(-5.18, 5.25)	0.981
		Week 36	4	10.23	1.69	10.70	(7.8, 11.7)	(7.53, 12.92)	4	0.08	1.85	0.00	(-2.0, 2.3)	(-2.87, 3.02)	0.940
		Week 40	2	11.40	0.14	11.40	(11.3, 11.5)	(10.13, 12.67)	2	0.90	1.41	0.90	(-0.1, 1.9)	(-11.81, 13.61)	0.533
		Week 44	2	11.20	0.14	11.20	(11.1, 11.3)	(9.93, 12.47)	2	0.70	1.41	0.70	(-0.3, 1.7)	(-12.01, 13.41)	0.611
		Week 48	2	11.25	0.07	11.25	(11.2, 11.3)	(10.61, 11.89)	2	0.75	1.48	0.75	(-0.3, 1.8)	(-12.59, 14.09)	0.605
		Week 52	2	11.15	0.78	11.15	(10.6, 11.7)	(4.16, 18.14)	2	0.65	2.33	0.65	(-1.0, 2.3)	(-20.32, 21.62)	0.761
		Week 52(LOCF)	9	9.94	1.43	10.50	(7.8, 11.7)	(8.85, 11.04)	9	-0.97	1.70	-1.30	(-3.2, 2.3)	(-2.27, 0.34)	0.126

表 2.7.3.7－17　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Epoetinbeta pegol, <15 (ug)	Baseline	24	10.72	0.92	10.75	(9.1, 12.5)	(10.33, 11.11)							
		Week 2	24	10.69	1.05	10.85	(8.4, 12.4)	(10.24, 11.13)	24	-0.03	0.58	-0.15	(-0.8, 1.1)	(-0.28, 0.21)	0.779
		Week 4	24	10.67	1.15	10.90	(8.0, 12.3)	(10.18, 11.15)	24	-0.05	0.82	-0.10	(-1.7, 1.5)	(-0.40, 0.29)	0.748
		Week 6	24	10.91	1.03	10.85	(8.7, 12.2)	(10.48, 11.35)	24	0.19	0.99	0.00	(-1.8, 2.4)	(-0.23, 0.61)	0.354
		Week 8	23	11.09	1.09	11.20	(9.3, 12.7)	(10.62, 11.56)	23	0.38	1.07	0.40	(-1.9, 2.6)	(-0.08, 0.84)	0.099
		Week 10	24	11.34	0.94	11.35	(9.4, 13.0)	(10.94, 11.73)	24	0.62	1.02	0.65	(-1.6, 3.0)	(0.19, 1.05)	0.007
		Week 12	24	11.41	1.07	11.50	(9.4, 13.1)	(10.96, 11.86)	24	0.69	1.15	0.80	(-1.6, 2.9)	(0.20, 1.17)	0.007
		Week 16	24	11.30	0.89	11.40	(9.7, 12.5)	(10.92, 11.68)	24	0.58	1.19	0.70	(-1.9, 2.7)	(0.08, 1.08)	0.025
		Week 20	22	11.53	1.10	11.45	(9.3, 13.3)	(11.04, 12.02)	22	0.81	1.18	0.75	(-1.2, 2.9)	(0.28, 1.33)	0.004
		Week 24	19	11.54	0.95	11.30	(9.9, 13.2)	(11.08, 12.00)	19	0.68	1.06	0.70	(-1.0, 2.7)	(0.17, 1.19)	0.012
		Week 28	17	11.41	1.04	11.30	(9.8, 13.3)	(10.88, 11.94)	17	0.54	1.22	0.50	(-1.5, 2.8)	(-0.09, 1.16)	0.090
		Week 32	17	11.36	1.00	11.30	(9.6, 13.2)	(10.84, 11.87)	17	0.48	1.40	0.20	(-1.8, 3.2)	(-0.24, 1.20)	0.174
		Week 36	17	11.56	1.02	11.60	(9.9, 13.9)	(11.04, 12.08)	17	0.68	1.43	0.70	(-1.7, 3.9)	(-0.05, 1.42)	0.066
		Week 40	16	11.20	0.62	11.20	(10.3, 12.1)	(10.87, 11.53)	16	0.34	1.28	0.50	(-2.2, 2.3)	(-0.34, 1.03)	0.300
		Week 44	16	11.36	0.78	11.40	(10.4, 13.4)	(10.94, 11.78)	16	0.51	1.30	0.75	(-2.0, 2.8)	(-0.19, 1.20)	0.140
		Week 48	16	11.63	0.91	11.50	(9.8, 13.1)	(11.14, 12.11)	16	0.77	0.81	0.55	(-0.7, 2.5)	(0.34, 1.20)	0.002
		Week 52	16	11.28	0.78	11.15	(10.2, 12.7)	(10.87, 11.70)	16	0.43	1.07	0.30	(-1.3, 2.1)	(-0.15, 1.00)	0.133
		Week 52 (LOCF)	24	11.20	0.78	11.10	(10.2, 12.7)	(10.87, 11.53)	24	0.48	1.06	0.50	(-1.3, 2.8)	(0.03, 0.93)	0.037

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

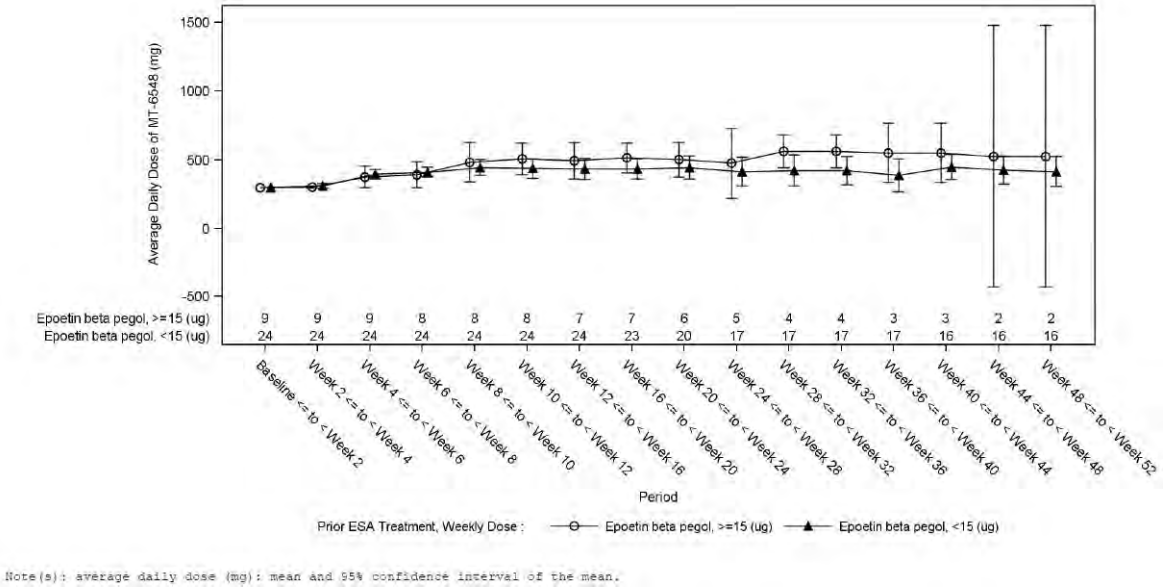
5.3.5.1—8 表 14.2.2.6.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.7－19　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1—8 図 14.2.4.5.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.7－20　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移｛エポエチンベータ ペゴル（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1—8 図 14.2.4.5.4 より引用

表 2.7.3.7－18　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

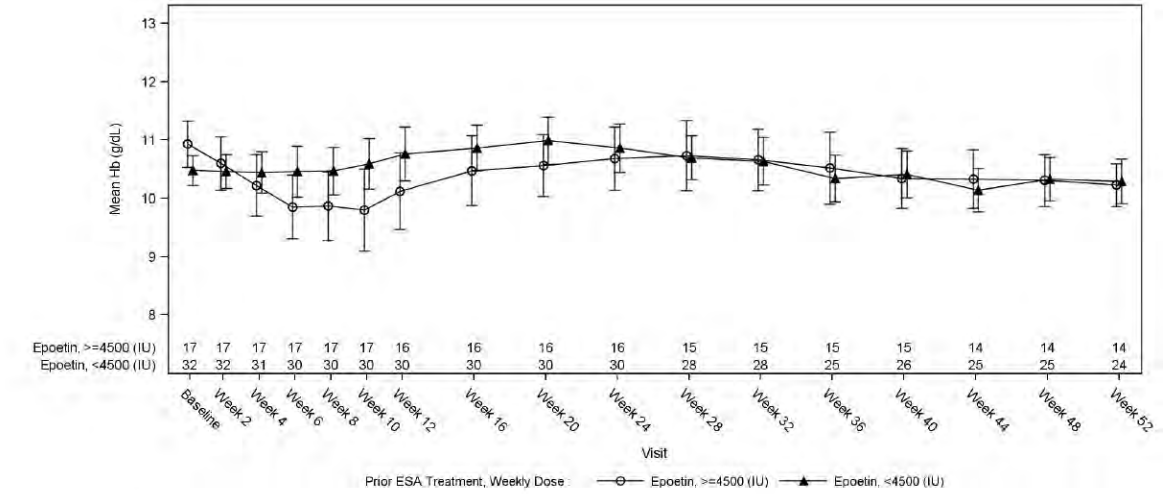
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	27	298.41	8.25	300.00	(257.1, 300.0)	(295.15, 301.68)
		Week 2 <= to < Week 4	27	287.70	59.63	300.00	(0.0, 321.4)	(264.11, 311.29)
		Week 4 <= to < Week 6	27	361.90	108.30	417.86	(0.0, 450.0)	(319.06, 404.75)
		Week 6 <= to < Week 8	26	401.79	81.44	450.00	(150.0, 450.0)	(368.89, 434.68)
		Week 8 <= to < Week 10	26	445.88	132.76	450.00	(150.0, 600.0)	(392.26, 499.50)
		Week 10 <= to < Week 12	26	477.20	151.86	578.57	(150.0, 600.0)	(415.86, 538.54)
		Week 12 <= to < Week 16	26	448.35	164.53	450.00	(150.0, 600.0)	(381.90, 514.81)
		Week 16 <= to < Week 20	24	455.36	167.94	525.00	(150.0, 600.0)	(384.44, 526.27)
		Week 20 <= to < Week 24	23	437.89	179.73	450.00	(150.0, 600.0)	(360.17, 515.61)
		Week 24 <= to < Week 28	20	427.50	170.51	450.00	(150.0, 600.0)	(347.70, 507.30)
		Week 28 <= to < Week 32	19	434.21	172.44	450.00	(150.0, 600.0)	(351.10, 517.33)
		Week 32 <= to < Week 36	18	433.33	161.79	450.00	(150.0, 600.0)	(352.88, 513.79)
		Week 36 <= to < Week 40	18	413.39	171.08	450.00	(150.0, 600.0)	(328.32, 498.47)
		Week 40 <= to < Week 44	18	394.64	193.97	375.00	(42.9, 600.0)	(298.18, 491.10)
		Week 44 <= to < Week 48	18	423.81	164.61	439.29	(150.0, 600.0)	(341.95, 505.67)
		Week 48 <= to < Week 52	18	439.88	160.21	450.00	(150.0, 600.0)	(360.21, 519.55)
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	20	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	20	293.04	76.66	300.00	(0.0, 450.0)	(257.16, 328.91)
		Week 4 <= to < Week 6	20	351.43	99.58	300.00	(150.0, 450.0)	(304.82, 398.03)
		Week 6 <= to < Week 8	20	366.43	102.33	433.93	(150.0, 460.7)	(318.54, 414.32)
		Week 8 <= to < Week 10	20	397.50	153.42	450.00	(10.7, 600.0)	(325.70, 469.30)
		Week 10 <= to < Week 12	20	398.04	163.09	450.00	(0.0, 600.0)	(321.71, 474.37)
		Week 12 <= to < Week 16	20	390.54	175.44	450.00	(150.0, 664.3)	(308.43, 472.65)
		Week 16 <= to < Week 20	20	346.34	174.28	300.00	(10.7, 600.0)	(264.77, 427.90)
		Week 20 <= to < Week 24	20	353.04	163.25	300.00	(0.0, 600.0)	(276.63, 429.44)
		Week 24 <= to < Week 28	20	340.98	152.22	300.00	(0.0, 600.0)	(269.74, 412.22)
		Week 28 <= to < Week 32	19	321.71	165.92	300.00	(0.0, 600.0)	(241.74, 401.68)
		Week 32 <= to < Week 36	19	325.66	163.96	300.00	(37.5, 600.0)	(246.63, 404.68)
		Week 36 <= to < Week 40	19	330.17	161.12	300.00	(150.0, 600.0)	(252.51, 407.83)
		Week 40 <= to < Week 44	19	331.58	182.81	300.00	(10.7, 600.0)	(243.47, 419.69)
		Week 44 <= to < Week 48	19	349.62	167.61	300.00	(150.0, 600.0)	(268.84, 430.41)
		Week 48 <= to < Week 52	18	344.05	160.77	300.00	(150.0, 600.0)	(264.10, 424.00)

表 2.7.3.7－18　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
	Epoetin beta pegol, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	9	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	9	303.57	10.71	300.00	(300.0, 332.1)	(295.34, 311.81)
		Week 4 <= to < Week 6	9	376.19	103.11	439.29	(150.0, 450.0)	(296.93, 455.45)
		Week 6 <= to < Week 8	8	393.75	111.60	450.00	(150.0, 450.0)	(300.45, 487.05)
		Week 8 <= to < Week 10	8	482.14	170.85	589.29	(150.0, 600.0)	(339.31, 624.98)
		Week 10 <= to < Week 12	8	506.25	137.42	600.00	(300.0, 600.0)	(391.37, 621.13)
		Week 12 <= to < Week 16	7	492.86	142.68	600.00	(300.0, 600.0)	(360.90, 624.81)
		Week 16 <= to < Week 20	7	514.29	118.02	600.00	(300.0, 600.0)	(405.14, 623.44)
		Week 20 <= to < Week 24	6	501.14	120.26	525.00	(306.8, 600.0)	(374.93, 627.34)
		Week 24 <= to < Week 28	5	475.71	204.64	600.00	(128.6, 600.0)	(221.62, 729.81)
		Week 28 <= to < Week 32	4	562.50	75.00	600.00	(450.0, 600.0)	(443.16, 681.84)
		Week 32 <= to < Week 36	4	562.50	75.00	600.00	(450.0, 600.0)	(443.16, 681.84)
		Week 36 <= to < Week 40	3	550.00	86.60	600.00	(450.0, 600.0)	(334.87, 765.13)
		Week 40 <= to < Week 44	3	550.00	86.60	600.00	(450.0, 600.0)	(334.87, 765.13)
		Week 44 <= to < Week 48	2	525.00	106.07	525.00	(450.0, 600.0)	(-427.97, 1477.97)
		Week 48 <= to < Week 52	2	525.00	106.07	525.00	(450.0, 600.0)	(-427.97, 1477.97)
	Epoetin beta pegol, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	24	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	24	311.61	39.32	300.00	(300.0, 439.3)	(295.00, 328.21)
		Week 4 <= to < Week 6	24	395.98	81.50	439.29	(300.0, 589.3)	(361.57, 430.40)
		Week 6 <= to < Week 8	24	411.16	89.97	450.00	(300.0, 600.0)	(373.17, 449.15)
		Week 8 <= to < Week 10	24	444.64	138.26	450.00	(203.6, 600.0)	(386.26, 503.03)
		Week 10 <= to < Week 12	24	437.05	164.60	450.00	(139.3, 600.0)	(367.55, 506.56)
		Week 12 <= to < Week 16	24	434.82	180.87	450.00	(85.7, 600.0)	(358.45, 511.20)
		Week 16 <= to < Week 20	23	434.18	166.42	450.00	(144.6, 600.0)	(362.21, 506.15)
		Week 20 <= to < Week 24	20	443.84	177.90	506.25	(150.0, 600.0)	(360.58, 527.10)
		Week 24 <= to < Week 28	17	415.02	201.71	450.00	(150.0, 600.0)	(311.31, 518.73)
		Week 28 <= to < Week 32	17	422.58	219.18	594.64	(5.4, 600.0)	(309.89, 535.27)
		Week 32 <= to < Week 36	17	422.27	199.70	450.00	(144.6, 600.0)	(319.59, 524.95)
		Week 36 <= to < Week 40	17	388.24	231.10	450.00	(0.0, 600.0)	(269.42, 507.05)
		Week 40 <= to < Week 44	16	449.00	174.14	525.00	(144.6, 600.0)	(356.20, 541.79)
		Week 44 <= to < Week 48	16	427.90	192.57	452.68	(16.1, 600.0)	(325.29, 530.51)
		Week 48 <= to < Week 52	16	414.84	203.54	450.00	(17.3, 600.0)	(306.38, 523.30)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.

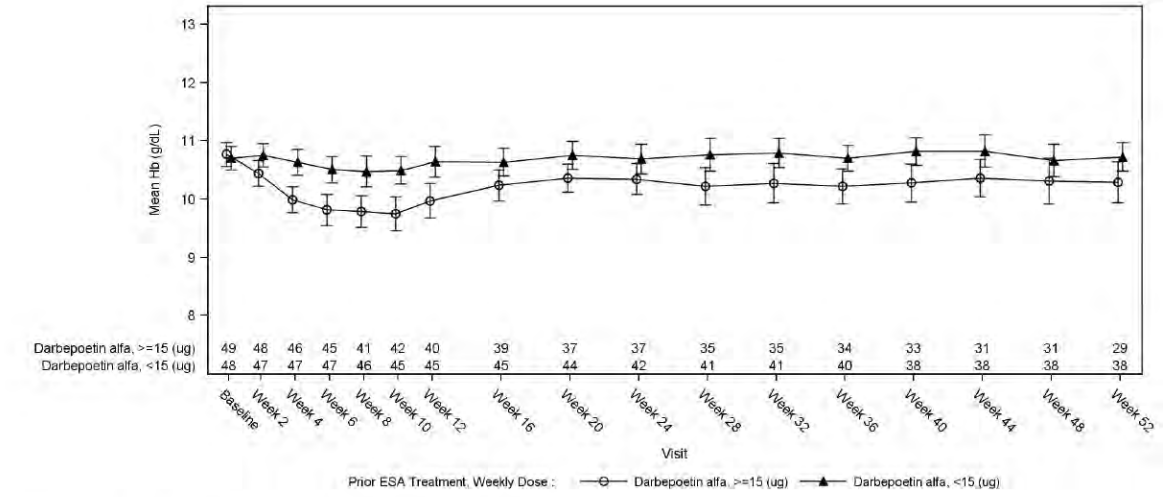
5.3.5.1—8 表 14.2.3.4.5.1 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.

図 2.7.3.7－21　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移（エポエチン製剤）（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

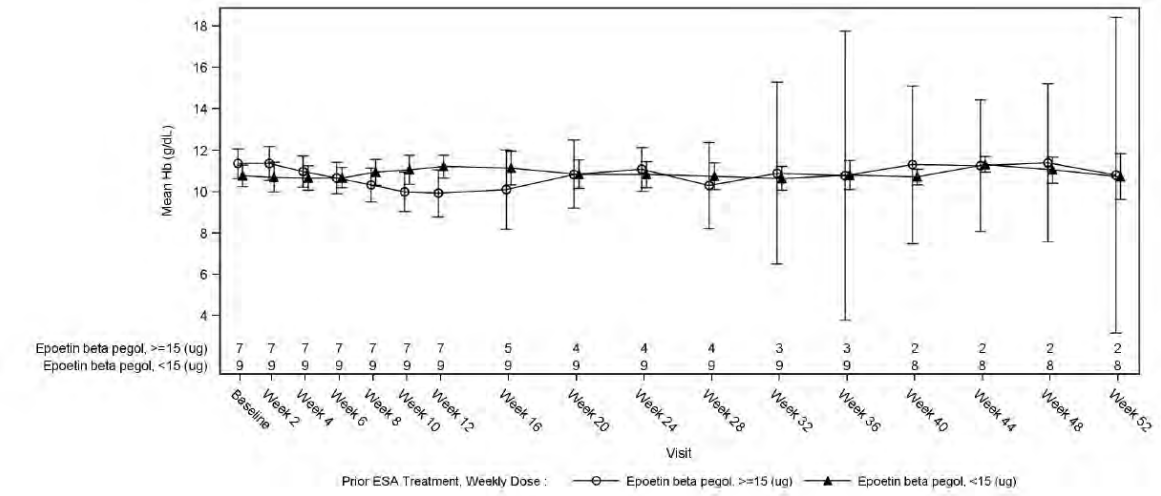
5.3.5.1―9 図 14.2.1.4.1 より引用



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

図 2.7.3.7－22　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1―9 図 14.2.1.4.2 より引用



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

図 2.7.3.7－23　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の推移｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1―9 図 14.2.1.4.3 より引用

表 2.7.3.7－19　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

			Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Epoetin, >=4500 (IU)	Baseline	17	10.93	0.77	10.90	(9.9, 12.0)	(10.53, 11.33)							
		Week 2	17	10.60	0.89	10.90	(8.3, 11.6)	(10.14, 11.06)	17	-0.33	0.59	-0.40	(-1.6, 0.6)	(-0.63, -0.03)	0.035
		Week 4	17	10.22	1.02	10.40	(7.7, 11.7)	(9.70, 10.75)	17	-0.71	0.79	-0.60	(-2.2, 0.5)	(-1.11, -0.30)	0.002
		Week 6	17	9.85	1.06	9.90	(7.2, 11.3)	(9.31, 10.40)	17	-1.08	1.02	-1.20	(-2.7, 0.9)	(-1.60, -0.55)	<0.001
		Week 8	17	9.86	1.15	10.00	(6.8, 11.7)	(9.28, 10.45)	17	-1.06	1.12	-1.30	(-3.1, 1.3)	(-1.64, -0.49)	0.001
		Week 10	17	9.80	1.37	9.80	(6.7, 11.9)	(9.10, 10.50)	17	-1.13	1.41	-1.50	(-3.2, 1.5)	(-1.86, -0.40)	0.005
		Week 12	16	10.13	1.24	9.90	(7.7, 12.3)	(9.47, 10.78)	16	-0.87	1.48	-1.40	(-2.6, 1.9)	(-1.66, -0.08)	0.033
		Week 16	16	10.48	1.11	10.35	(8.9, 12.4)	(9.88, 11.07)	16	-0.52	1.27	-0.65	(-2.5, 1.5)	(-1.19, 0.16)	0.122
		Week 20	16	10.56	1.00	10.50	(8.3, 11.9)	(10.03, 11.09)	16	-0.43	1.11	-0.65	(-2.3, 1.5)	(-1.02, 0.16)	0.140
		Week 24	16	10.68	1.02	10.90	(8.6, 11.9)	(10.14, 11.23)	16	-0.31	1.02	0.05	(-2.5, 1.0)	(-0.86, 0.23)	0.240
		Week 28	15	10.73	1.09	10.90	(8.5, 12.1)	(10.13, 11.34)	15	-0.21	1.03	0.10	(-2.4, 1.0)	(-0.78, 0.36)	0.437
		Week 32	15	10.66	0.95	10.70	(8.4, 11.9)	(10.14, 11.18)	15	-0.29	1.03	-0.40	(-2.0, 1.2)	(-0.86, 0.28)	0.299
		Week 36	15	10.52	1.11	10.90	(8.0, 11.7)	(9.90, 11.14)	15	-0.43	1.16	-0.30	(-2.5, 1.4)	(-1.07, 0.22)	0.177
		Week 40	15	10.34	0.92	10.50	(8.6, 11.8)	(9.83, 10.85)	15	-0.61	1.09	-0.90	(-1.9, 1.1)	(-1.21, 0.00)	0.049
		Week 44	14	10.33	0.87	10.35	(8.7, 12.2)	(9.83, 10.83)	14	-0.69	0.91	-0.70	(-2.0, 0.9)	(-1.21, -0.16)	0.014
		Week 48	14	10.31	0.78	10.40	(8.7, 11.4)	(9.86, 10.76)	14	-0.71	0.90	-0.85	(-2.2, 0.9)	(-1.23, -0.19)	0.011
		Week 52	14	10.23	0.64	10.20	(9.2, 11.7)	(9.86, 10.60)	14	-0.79	0.87	-1.15	(-1.7, 0.9)	(-1.29, -0.28)	0.005
		Week 52 (LOCF)	17	10.04	1.09	10.20	(6.6, 11.7)	(9.48, 10.59)	17	-0.89	1.14	-1.20	(-3.3, 1.1)	(-1.48, -0.31)	0.005

表 2.7.3.7－19　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Epoetin, <4500 (IU)	Baseline	32	10.48	0.71	10.35	(9.4, 11.7)	(10.22, 10.73)							
		Week 2	32	10.47	0.81	10.55	(9.0, 12.5)	(10.17, 10.76)	32	-0.01	0.64	0.10	(-1.3, 1.2)	(-0.24, 0.22)	0.913
		Week 4	31	10.45	0.97	10.20	(8.8, 12.4)	(10.09, 10.80)	31	-0.05	0.86	0.00	(-1.8, 1.2)	(-0.37, 0.27)	0.757
		Week 6	30	10.46	1.18	10.15	(8.6, 13.2)	(10.02, 10.90)	30	-0.02	1.06	0.10	(-2.3, 1.6)	(-0.41, 0.38)	0.932
		Week 8	30	10.47	1.09	10.40	(8.2, 13.0)	(10.06, 10.87)	30	-0.01	1.12	0.30	(-2.8, 1.6)	(-0.42, 0.41)	0.974
		Week 10	30	10.59	1.16	10.45	(8.1, 12.8)	(10.16, 11.03)	30	0.12	1.20	0.10	(-2.8, 2.3)	(-0.33, 0.57)	0.587
		Week 12	30	10.76	1.23	10.70	(8.1, 13.3)	(10.30, 11.22)	30	0.29	1.28	0.40	(-2.8, 2.9)	(-0.19, 0.77)	0.224
		Week 16	30	10.86	1.05	11.00	(8.3, 12.9)	(10.47, 11.25)	30	0.39	1.25	0.55	(-3.1, 2.1)	(-0.08, 0.85)	0.102
		Week 20	30	10.99	1.09	10.90	(8.7, 13.1)	(10.58, 11.40)	30	0.52	1.28	0.35	(-2.8, 2.6)	(0.04, 0.99)	0.035
		Week 24	30	10.86	1.12	10.80	(8.6, 13.3)	(10.44, 11.28)	30	0.39	1.21	0.50	(-3.1, 2.3)	(-0.07, 0.84)	0.091
		Week 28	28	10.69	0.97	10.60	(8.5, 12.8)	(10.32, 11.07)	28	0.23	1.21	0.35	(-3.2, 2.3)	(-0.24, 0.70)	0.328
		Week 32	28	10.64	1.04	10.75	(8.3, 13.0)	(10.23, 11.04)	28	0.17	1.29	0.20	(-3.4, 1.9)	(-0.33, 0.67)	0.489
		Week 36	25	10.34	0.97	10.60	(8.2, 12.1)	(9.94, 10.75)	25	-0.08	1.21	0.20	(-3.5, 1.6)	(-0.58, 0.42)	0.744
		Week 40	26	10.42	1.00	10.35	(8.6, 12.7)	(10.01, 10.82)	26	-0.03	1.30	0.05	(-3.1, 3.1)	(-0.56, 0.49)	0.905
		Week 44	25	10.14	0.90	10.20	(8.3, 12.1)	(9.77, 10.52)	25	-0.28	1.19	-0.40	(-3.4, 1.6)	(-0.77, 0.21)	0.250
		Week 48	25	10.33	0.90	10.40	(8.3, 12.5)	(9.96, 10.70)	25	-0.10	1.18	0.10	(-3.4, 1.4)	(-0.58, 0.39)	0.689
		Week 52	24	10.29	0.90	10.50	(8.1, 11.7)	(9.91, 10.67)	24	-0.15	1.27	0.15	(-3.6, 1.7)	(-0.69, 0.38)	0.559
		Week 52 (LOCF)	32	10.35	0.99	10.35	(8.1, 12.7)	(9.99, 10.70)	32	-0.13	1.18	0.15	(-3.6, 1.7)	(-0.56, 0.30)	0.536

表 2.7.3.7－19　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline	49	10.77	0.72	10.70	(9.4, 12.0)	(10.56, 10.98)							
		Week 2	48	10.44	0.76	10.40	(8.8, 11.9)	(10.22, 10.66)	48	-0.35	0.50	-0.35	(-1.7, 0.6)	(-0.49, -0.21)	<0.001
		Week 4	46	9.99	0.75	10.00	(8.3, 11.7)	(9.77, 10.21)	46	-0.81	0.76	-0.85	(-2.3, 0.9)	(-1.04, -0.59)	<0.001
		Week 6	45	9.82	0.88	9.80	(7.8, 11.9)	(9.55, 10.08)	45	-1.00	0.92	-0.90	(-3.2, 0.6)	(-1.28, -0.72)	<0.001
		Week 8	41	9.79	0.86	9.70	(8.0, 11.3)	(9.51, 10.06)	41	-1.01	1.10	-1.00	(-3.3, 1.4)	(-1.36, -0.66)	<0.001
		Week 10	42	9.75	0.94	9.70	(7.7, 12.1)	(9.46, 10.05)	42	-1.07	1.17	-1.00	(-3.7, 1.4)	(-1.43, -0.70)	<0.001
		Week 12	40	9.97	0.93	10.05	(7.4, 11.4)	(9.68, 10.27)	40	-0.83	1.21	-0.80	(-3.9, 1.5)	(-1.22, -0.45)	<0.001
		Week 16	39	10.24	0.81	10.20	(8.6, 12.1)	(9.97, 10.50)	39	-0.56	1.17	-0.50	(-3.0, 1.8)	(-0.93, -0.18)	0.005
		Week 20	37	10.36	0.72	10.40	(8.7, 12.5)	(10.12, 10.60)	37	-0.41	1.01	-0.10	(-2.9, 1.4)	(-0.74, -0.07)	0.020
		Week 24	37	10.34	0.80	10.40	(8.0, 11.8)	(10.08, 10.61)	37	-0.42	1.14	-0.50	(-3.6, 2.0)	(-0.80, -0.04)	0.030
		Week 28	35	10.22	0.93	10.40	(7.8, 11.7)	(9.90, 10.54)	35	-0.55	1.24	-0.70	(-3.1, 1.4)	(-0.98, -0.13)	0.012
		Week 32	35	10.27	0.97	10.30	(7.6, 12.9)	(9.94, 10.61)	35	-0.50	1.13	-0.60	(-2.6, 2.6)	(-0.89, -0.11)	0.014
		Week 36	34	10.22	0.86	10.35	(8.2, 12.3)	(9.92, 10.52)	34	-0.57	1.13	-0.55	(-3.4, 2.0)	(-0.96, -0.18)	0.006
		Week 40	33	10.28	0.91	10.40	(7.8, 11.7)	(9.95, 10.60)	33	-0.52	1.16	-0.50	(-3.6, 1.5)	(-0.93, -0.11)	0.015
		Week 44	31	10.36	0.88	10.40	(8.2, 12.0)	(10.04, 10.69)	31	-0.45	1.16	-0.70	(-3.4, 1.5)	(-0.88, -0.02)	0.040
		Week 48	31	10.31	1.06	10.30	(7.7, 12.4)	(9.92, 10.70)	31	-0.50	1.33	-0.60	(-3.9, 1.7)	(-0.99, -0.01)	0.045
		Week 52	29	10.29	0.92	10.30	(8.2, 11.5)	(9.94, 10.64)	29	-0.56	1.23	-0.60	(-2.8, 1.6)	(-1.02, -0.09)	0.021
		Week 52 (LOCF)	48	9.91	1.08	10.00	(7.4, 11.5)	(9.60, 10.22)	48	-0.89	1.30	-0.85	(-3.9, 1.6)	(-1.26, -0.51)	<0.001

表 2.7.3.7－19　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline	48	10.70	0.68	10.60	(8.8, 12.1)	(10.50, 10.90)							
		Week 2	47	10.75	0.68	10.80	(9.2, 12.3)	(10.55, 10.95)	47	0.04	0.47	0.10	(-1.0, 1.3)	(-0.10, 0.18)	0.540
		Week 4	47	10.64	0.75	10.80	(8.8, 11.9)	(10.42, 10.86)	47	-0.07	0.58	0.00	(-1.4, 1.3)	(-0.25, 0.10)	0.387
		Week 6	47	10.51	0.76	10.60	(8.7, 11.8)	(10.28, 10.73)	47	-0.20	0.60	-0.20	(-1.8, 1.3)	(-0.38, -0.03)	0.025
		Week 8	46	10.47	0.89	10.50	(8.2, 12.5)	(10.21, 10.74)	46	-0.23	0.85	-0.35	(-1.5, 2.6)	(-0.48, 0.03)	0.077
		Week 10	45	10.49	0.79	10.60	(8.3, 11.9)	(10.26, 10.73)	45	-0.22	0.86	-0.30	(-2.4, 2.0)	(-0.47, 0.04)	0.100
		Week 12	45	10.64	0.86	10.60	(8.5, 12.5)	(10.38, 10.90)	45	-0.07	0.98	0.00	(-2.0, 3.7)	(-0.36, 0.23)	0.650
		Week 16	45	10.64	0.79	10.80	(8.5, 12.4)	(10.40, 10.87)	45	-0.07	0.96	-0.10	(-1.7, 2.6)	(-0.37, 0.22)	0.619
		Week 20	44	10.75	0.80	10.90	(8.7, 12.4)	(10.51, 10.99)	44	0.06	0.96	0.20	(-1.9, 2.1)	(-0.23, 0.35)	0.695
		Week 24	42	10.69	0.82	10.80	(8.6, 12.2)	(10.43, 10.94)	42	-0.04	0.96	0.00	(-2.7, 2.2)	(-0.33, 0.26)	0.811
		Week 28	41	10.76	0.88	10.90	(8.6, 12.1)	(10.49, 11.04)	41	0.03	0.95	0.10	(-2.2, 2.8)	(-0.27, 0.34)	0.820
		Week 32	41	10.79	0.81	10.80	(9.2, 13.5)	(10.54, 11.05)	41	0.06	0.86	0.10	(-1.5, 1.9)	(-0.21, 0.34)	0.640
		Week 36	40	10.70	0.70	10.65	(9.1, 12.9)	(10.48, 10.93)	40	-0.04	0.85	0.05	(-2.6, 1.5)	(-0.31, 0.23)	0.782
		Week 40	38	10.82	0.71	10.80	(9.2, 12.5)	(10.59, 11.05)	38	0.04	0.91	0.10	(-2.1, 1.7)	(-0.25, 0.34)	0.763
		Week 44	38	10.83	0.84	10.80	(8.2, 12.6)	(10.55, 11.10)	38	0.05	0.97	0.05	(-2.2, 2.5)	(-0.27, 0.37)	0.740
		Week 48	38	10.66	0.84	10.70	(9.1, 12.3)	(10.39, 10.94)	38	-0.11	0.84	0.05	(-1.5, 1.4)	(-0.39, 0.17)	0.422
		Week 52	38	10.73	0.75	10.70	(9.0, 12.6)	(10.48, 10.97)	38	-0.05	0.85	0.10	(-1.8, 1.7)	(-0.33, 0.23)	0.734
		Week 52 (LOCF)	48	10.59	0.86	10.55	(7.7, 12.6)	(10.34, 10.84)	48	-0.11	0.86	0.05	(-2.1, 1.7)	(-0.36, 0.14)	0.387

表 2.7.3.7－19　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

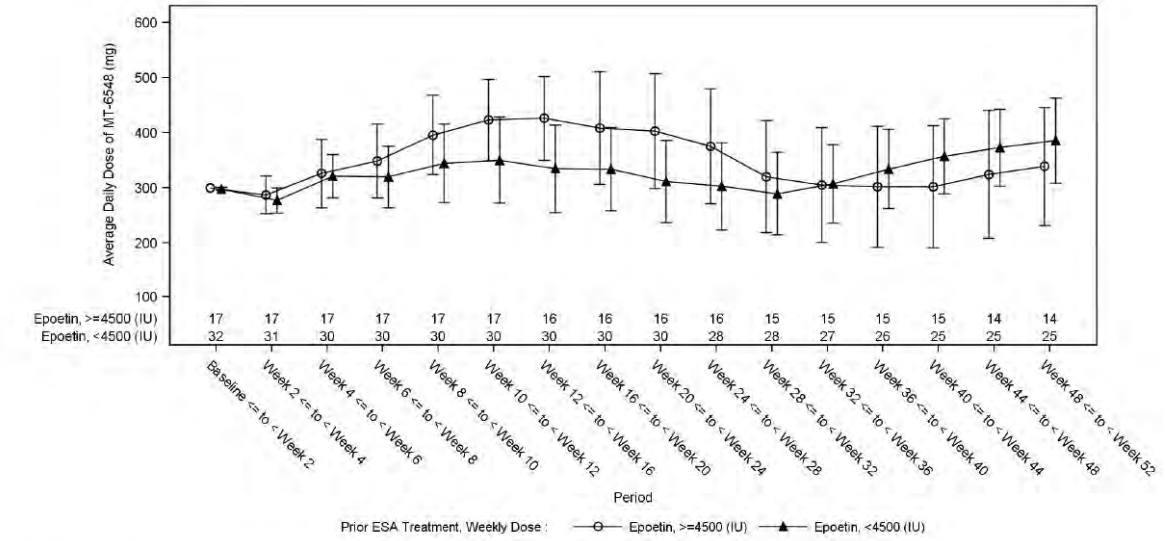
			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Epoetinbeta pegol, >=15 (ug)	Baseline	7	11.36	0.77	11.60	(10.3, 12.6)	(10.65, 12.07)							
		Week 2	7	11.37	0.89	11.40	(9.9, 12.9)	(10.54, 12.20)	7	0.01	0.43	0.00	(-0.7, 0.6)	(-0.38, 0.41)	0.933
		Week 4	7	10.97	0.82	11.10	(9.7, 12.2)	(10.21, 11.73)	7	-0.39	0.80	-0.50	(-1.2, 1.3)	(-1.12, 0.35)	0.249
		Week 6	7	10.67	0.82	10.50	(9.6, 11.7)	(9.91, 11.43)	7	-0.69	0.97	-1.20	(-1.4, 1.2)	(-1.59, 0.21)	0.112
		Week 8	7	10.33	0.89	10.40	(9.3, 11.6)	(9.51, 11.15)	7	-1.03	1.26	-1.60	(-2.2, 1.3)	(-2.19, 0.13)	0.073
		Week 10	7	9.99	1.03	10.10	(8.6, 11.1)	(9.03, 10.94)	7	-1.37	1.29	-1.70	(-2.7, 0.8)	(-2.56, -0.19)	0.030
		Week 12	7	9.93	1.23	10.30	(8.4, 11.6)	(8.79, 11.07)	7	-1.43	1.66	-2.30	(-3.2, 1.3)	(-2.96, 0.10)	0.062
		Week 16	5	10.10	1.54	10.40	(7.5, 11.4)	(8.18, 12.02)	5	-1.24	2.14	-1.20	(-4.1, 1.1)	(-3.89, 1.41)	0.264
		Week 20	4	10.85	1.03	10.95	(9.5, 12.0)	(9.21, 12.49)	4	-0.75	1.55	-1.15	(-2.1, 1.4)	(-3.21, 1.71)	0.403
		Week 24	4	11.08	0.67	11.10	(10.4, 11.7)	(10.01, 12.14)	4	-0.53	1.09	-1.00	(-1.2, 1.1)	(-2.26, 1.21)	0.405
		Week 28	4	10.30	1.31	10.50	(8.6, 11.6)	(8.21, 12.39)	4	-1.30	1.41	-1.30	(-3.0, 0.4)	(-3.54, 0.94)	0.162
		Week 32	3	10.90	1.77	11.20	(9.0, 12.5)	(6.51, 15.29)	3	-0.70	1.68	-0.10	(-2.6, 0.6)	(-4.88, 3.48)	0.546
		Week 36	3	10.77	2.81	11.10	(7.8, 13.4)	(3.77, 17.76)	3	-0.83	2.57	0.50	(-3.8, 0.8)	(-7.23, 5.56)	0.631
		Week 40	2	11.30	0.42	11.30	(11.0, 11.6)	(7.49, 15.11)	2	-0.30	0.99	-0.30	(-1.0, 0.4)	(-9.19, 8.59)	0.742
		Week 44	2	11.25	0.35	11.25	(11.0, 11.5)	(8.07, 14.43)	2	-0.35	1.77	-0.35	(-1.6, 0.9)	(-16.23, 15.53)	0.826
		Week 48	2	11.40	0.42	11.40	(11.1, 11.7)	(7.59, 15.21)	2	-0.20	0.99	-0.20	(-0.9, 0.5)	(-9.09, 8.69)	0.823
		Week 52	2	10.80	0.85	10.80	(10.2, 11.4)	(3.18, 18.42)	2	-0.80	0.57	-0.80	(-1.2, -0.4)	(-5.88, 4.28)	0.295
		Week 52(LOCF)	7	9.59	1.43	8.90	(7.8, 11.4)	(8.27, 10.90)	7	-1.77	1.70	-2.30	(-3.8, 1.1)	(-3.35, -0.20)	0.033

表 2.7.3.7－19　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Epoetinbeta pegol, <15 (ug)	Baseline	9	10.77	0.67	10.60	(10.2, 11.9)	(10.25, 11.28)							
		Week 2	9	10.70	0.94	10.30	(9.6, 12.1)	(9.98, 11.42)	9	-0.07	0.43	-0.10	(-0.6, 0.6)	(-0.40, 0.27)	0.656
		Week 4	9	10.67	0.77	10.80	(9.4, 11.8)	(10.07, 11.26)	9	-0.10	0.61	-0.10	(-1.2, 0.8)	(-0.57, 0.37)	0.636
		Week 6	9	10.68	0.65	10.90	(9.2, 11.4)	(10.18, 11.18)	9	-0.09	0.77	0.10	(-1.4, 0.9)	(-0.68, 0.51)	0.739
		Week 8	9	10.94	0.82	11.10	(9.1, 11.9)	(10.32, 11.57)	9	0.18	0.85	0.20	(-1.5, 1.1)	(-0.47, 0.83)	0.546
		Week 10	9	11.06	0.91	11.00	(9.1, 12.2)	(10.36, 11.75)	9	0.29	1.20	0.30	(-1.5, 2.0)	(-0.63, 1.21)	0.491
		Week 12	9	11.22	0.71	11.40	(9.5, 11.9)	(10.67, 11.77)	9	0.46	0.99	0.70	(-1.1, 1.6)	(-0.30, 1.21)	0.204
		Week 16	9	11.14	1.07	11.40	(8.8, 12.5)	(10.32, 11.97)	9	0.38	1.38	0.40	(-1.8, 2.3)	(-0.68, 1.44)	0.436
		Week 20	9	10.84	0.91	10.90	(9.4, 12.0)	(10.15, 11.54)	9	0.08	1.06	0.00	(-1.2, 1.5)	(-0.73, 0.89)	0.831
		Week 24	9	10.82	0.82	10.50	(10.0, 12.4)	(10.19, 11.45)	9	0.06	0.85	0.00	(-1.4, 1.2)	(-0.60, 0.71)	0.849
		Week 28	9	10.74	0.85	10.40	(9.7, 12.5)	(10.09, 11.40)	9	-0.02	0.54	-0.10	(-0.9, 0.8)	(-0.43, 0.39)	0.904
		Week 32	9	10.64	0.75	10.60	(9.7, 12.1)	(10.07, 11.22)	9	-0.12	0.70	0.10	(-1.2, 0.6)	(-0.66, 0.41)	0.613
		Week 36	9	10.81	0.90	10.90	(9.7, 12.2)	(10.12, 11.51)	9	0.04	0.95	0.30	(-1.4, 1.2)	(-0.68, 0.77)	0.892
		Week 40	8	10.71	0.45	10.65	(10.2, 11.2)	(10.34, 11.08)	8	0.09	0.69	0.10	(-1.1, 1.0)	(-0.49, 0.67)	0.731
		Week 44	8	11.33	0.44	11.35	(10.7, 11.8)	(10.96, 11.69)	8	0.70	0.55	0.70	(-0.1, 1.6)	(0.24, 1.16)	0.009
		Week 48	8	11.05	0.76	10.80	(10.3, 12.5)	(10.41, 11.69)	8	0.43	0.53	0.40	(-0.2, 1.3)	(-0.02, 0.87)	0.059
		Week 52	8	10.74	1.34	10.30	(8.9, 13.4)	(9.62, 11.86)	8	0.11	1.08	0.00	(-1.8, 1.5)	(-0.79, 1.02)	0.777
		Week 52(LOCF)	9	10.71	1.26	10.40	(8.9, 13.4)	(9.75, 11.68)	9	-0.06	1.13	-0.20	(-1.8, 1.5)	(-0.93, 0.81)	0.887

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.

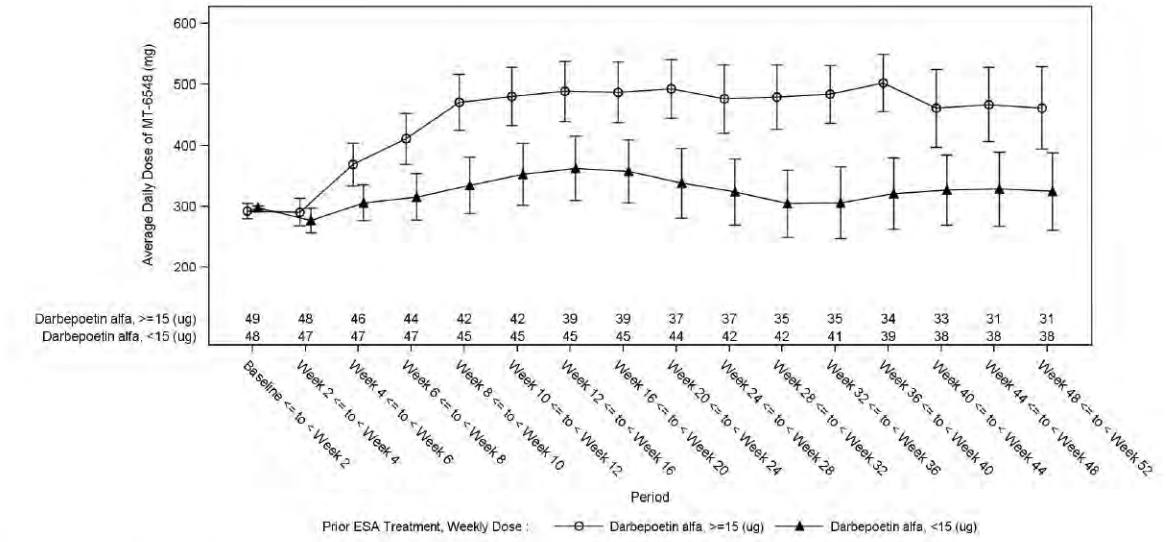
5.3.5.1—9 表 14.2.2.6.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.

図 2.7.3.7－24　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（エポエチン製剤）（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

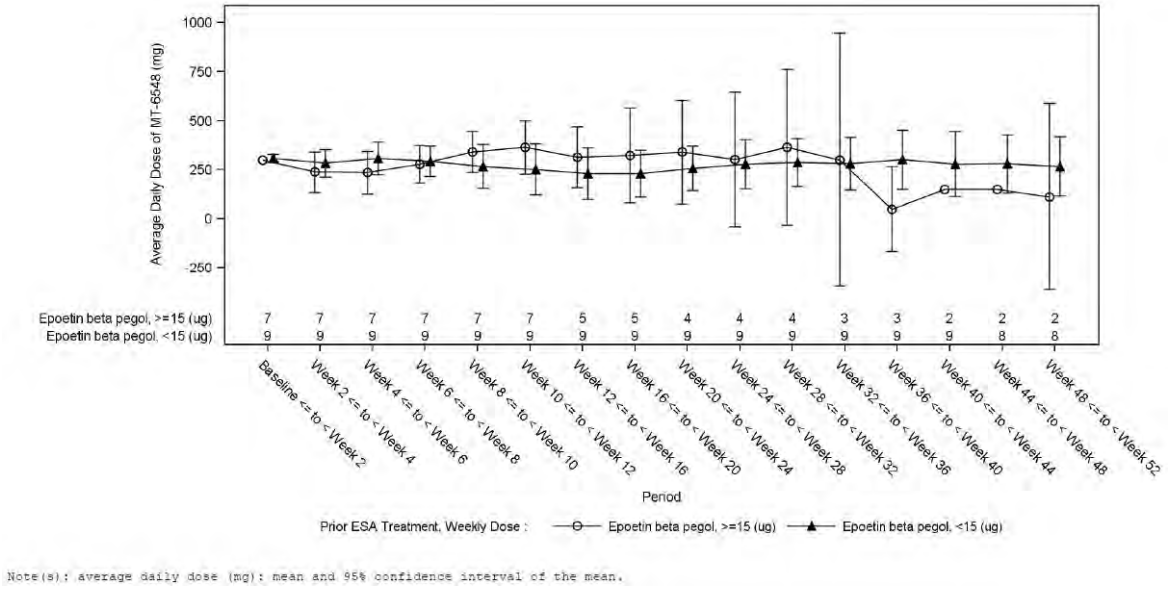
5.3.5.1—9 図 14.2.3.5.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.7－25　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移［ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）］（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1—9 図 14.2.3.5.2 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.7.3.7－26　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

5.3.5.1―9 図 14.2.3.5.3 より引用

表 2.7.3.7－20　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Epoetin, >=4500 (IU)	Baseline <= to < Week 2	17	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	17	286.76	66.21	300.00	(150.0, 450.0)	(252.72, 320.81)
		Week 4 <= to < Week 6	17	325.84	120.81	300.00	(150.0, 600.0)	(263.73, 387.95)
		Week 6 <= to < Week 8	17	348.53	129.74	375.00	(150.0, 600.0)	(281.82, 415.24)
		Week 8 <= to < Week 10	17	395.80	140.34	450.00	(150.0, 600.0)	(323.64, 467.95)
		Week 10 <= to < Week 12	17	422.90	144.00	450.00	(150.0, 600.0)	(348.86, 496.94)
		Week 12 <= to < Week 16	16	426.23	143.03	450.00	(150.0, 600.0)	(350.01, 502.44)
		Week 16 <= to < Week 20	16	408.48	192.38	450.00	(85.7, 600.0)	(305.97, 510.99)
		Week 20 <= to < Week 24	16	403.13	195.34	450.00	(150.0, 600.0)	(299.04, 507.21)
		Week 24 <= to < Week 28	16	375.33	195.85	450.00	(150.0, 600.0)	(270.97, 479.70)
		Week 28 <= to < Week 32	15	320.36	184.40	235.71	(150.0, 600.0)	(218.24, 422.48)
		Week 32 <= to < Week 36	15	305.00	189.03	150.00	(150.0, 600.0)	(200.32, 409.68)
		Week 36 <= to < Week 40	15	301.79	198.42	155.36	(150.0, 600.0)	(191.91, 411.67)
		Week 40 <= to < Week 44	15	301.43	199.78	150.00	(107.1, 600.0)	(190.79, 412.07)
		Week 44 <= to < Week 48	14	324.11	200.39	243.75	(150.0, 600.0)	(208.41, 439.81)
		Week 48 <= to < Week 52	14	338.65	185.08	300.00	(150.0, 600.0)	(231.79, 445.51)
	Epoetin, <4500 (IU)	Baseline <= to < Week 2	32	297.99	8.36	300.00	(257.1, 300.0)	(294.98, 301.01)
		Week 2 <= to < Week 4	31	277.19	62.58	300.00	(42.9, 300.0)	(254.23, 300.14)
		Week 4 <= to < Week 6	30	321.07	104.81	300.00	(150.0, 450.0)	(281.94, 360.21)
		Week 6 <= to < Week 8	30	319.64	149.55	300.00	(0.0, 600.0)	(263.80, 375.49)
		Week 8 <= to < Week 10	30	344.29	192.07	300.00	(0.0, 600.0)	(272.57, 416.01)
		Week 10 <= to < Week 12	30	350.00	209.68	300.00	(0.0, 600.0)	(271.70, 428.30)
		Week 12 <= to < Week 16	30	334.29	212.27	300.00	(0.0, 600.0)	(255.02, 413.55)
		Week 16 <= to < Week 20	30	333.39	202.57	300.00	(0.0, 600.0)	(257.75, 409.03)
		Week 20 <= to < Week 24	30	311.21	199.08	300.00	(0.0, 600.0)	(236.87, 385.55)
		Week 24 <= to < Week 28	28	302.68	204.62	300.00	(0.0, 600.0)	(223.34, 382.02)
		Week 28 <= to < Week 32	28	289.48	194.58	262.50	(0.0, 600.0)	(214.03, 364.93)
		Week 32 <= to < Week 36	27	306.75	180.30	300.00	(0.0, 600.0)	(235.42, 378.07)
		Week 36 <= to < Week 40	26	334.20	177.41	300.00	(0.0, 600.0)	(262.55, 405.86)
		Week 40 <= to < Week 44	25	357.64	165.19	300.00	(150.0, 600.0)	(289.45, 425.83)
		Week 44 <= to < Week 48	25	372.86	169.51	300.00	(150.0, 600.0)	(302.89, 442.83)
		Week 48 <= to < Week 52	25	385.71	187.12	300.00	(150.0, 600.0)	(308.48, 462.95)

表 2.7.3.7－20　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	49	292.13	42.34	300.00	(42.9, 364.3)	(279.97, 304.29)
		Week 2 <= to < Week 4	48	290.85	78.39	300.00	(0.0, 514.3)	(268.09, 313.61)
		Week 4 <= to < Week 6	46	368.71	117.75	401.79	(0.0, 600.0)	(333.74, 403.68)
		Week 6 <= to < Week 8	44	410.80	136.19	450.00	(0.0, 600.0)	(369.39, 452.20)
		Week 8 <= to < Week 10	42	470.41	147.68	525.00	(150.0, 600.0)	(424.39, 516.43)
		Week 10 <= to < Week 12	42	480.46	153.60	600.00	(150.0, 600.0)	(432.59, 528.32)
		Week 12 <= to < Week 16	39	488.32	153.24	600.00	(150.0, 600.0)	(438.65, 538.00)
		Week 16 <= to < Week 20	39	486.71	153.48	600.00	(150.0, 600.0)	(436.96, 536.46)
		Week 20 <= to < Week 24	37	492.28	143.99	600.00	(150.0, 600.0)	(444.27, 540.29)
		Week 24 <= to < Week 28	37	475.94	167.09	600.00	(54.5, 600.0)	(420.23, 531.65)
		Week 28 <= to < Week 32	35	479.08	153.78	600.00	(150.0, 600.0)	(426.26, 531.91)
		Week 32 <= to < Week 36	35	483.52	138.52	557.14	(150.0, 600.0)	(435.94, 531.10)
		Week 36 <= to < Week 40	34	501.98	134.25	597.32	(150.0, 600.0)	(455.14, 548.82)
		Week 40 <= to < Week 44	33	460.71	180.31	562.50	(0.0, 600.0)	(396.78, 524.65)
		Week 44 <= to < Week 48	31	467.11	165.05	600.00	(150.0, 600.0)	(406.57, 527.65)
		Week 48 <= to < Week 52	31	461.41	183.36	600.00	(42.9, 600.0)	(394.15, 528.66)
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	48	298.21	9.72	300.00	(235.7, 300.0)	(295.39, 301.04)
		Week 2 <= to < Week 4	47	276.75	68.29	300.00	(21.4, 450.0)	(256.70, 296.80)
		Week 4 <= to < Week 6	47	306.16	98.45	300.00	(0.0, 450.0)	(277.25, 335.06)
		Week 6 <= to < Week 8	47	315.73	129.46	300.00	(0.0, 600.0)	(277.72, 353.74)
		Week 8 <= to < Week 10	45	334.76	153.17	300.00	(96.4, 600.0)	(288.74, 380.78)
		Week 10 <= to < Week 12	45	352.62	169.73	300.00	(0.0, 600.0)	(301.63, 403.61)
		Week 12 <= to < Week 16	45	362.62	175.70	300.00	(0.0, 600.0)	(309.83, 415.41)
		Week 16 <= to < Week 20	45	357.50	172.97	300.00	(37.5, 600.0)	(305.53, 409.47)
		Week 20 <= to < Week 24	44	337.99	186.85	300.00	(0.0, 600.0)	(281.18, 394.79)
		Week 24 <= to < Week 28	42	323.47	175.17	300.00	(37.5, 600.0)	(268.88, 378.06)
		Week 28 <= to < Week 32	42	304.34	178.10	300.00	(0.0, 600.0)	(248.84, 359.84)
		Week 32 <= to < Week 36	41	306.01	186.54	300.00	(0.0, 600.0)	(247.13, 364.89)
		Week 36 <= to < Week 40	39	321.15	181.48	262.50	(150.0, 600.0)	(262.33, 379.98)
		Week 40 <= to < Week 44	38	327.21	175.00	300.00	(150.0, 600.0)	(269.69, 384.73)
		Week 44 <= to < Week 48	38	328.62	184.91	300.00	(150.0, 600.0)	(267.84, 389.40)
		Week 48 <= to < Week 52	38	324.69	194.35	300.00	(0.0, 600.0)	(260.81, 388.57)

表 2.7.3.7－20　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）（続き）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
	Epoetin beta pegol, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	7	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	7	238.78	110.95	300.00	(21.4, 300.0)	(136.16, 341.39)
		Week 4 <= to < Week 6	7	235.71	118.02	300.00	(0.0, 300.0)	(126.56, 344.86)
		Week 6 <= to < Week 8	7	278.57	103.51	300.00	(150.0, 450.0)	(182.84, 374.30)
		Week 8 <= to < Week 10	7	341.33	111.76	300.00	(150.0, 450.0)	(237.96, 444.69)
		Week 10 <= to < Week 12	7	364.29	146.39	300.00	(150.0, 600.0)	(228.90, 499.67)
		Week 12 <= to < Week 16	5	313.93	125.84	332.14	(150.0, 450.0)	(157.68, 470.18)
		Week 16 <= to < Week 20	5	322.50	194.13	225.00	(150.0, 600.0)	(81.45, 563.55)
		Week 20 <= to < Week 24	4	340.18	165.78	375.00	(123.2, 487.5)	(76.38, 603.98)
		Week 24 <= to < Week 28	4	301.34	215.37	300.00	(85.7, 519.6)	(-41.36, 644.04)
		Week 28 <= to < Week 32	4	365.63	249.45	356.25	(150.0, 600.0)	(-31.31, 762.56)
		Week 32 <= to < Week 36	3	300.00	259.81	150.00	(150.0, 600.0)	(-345.40, 945.40)
		Week 36 <= to < Week 40	3	50.00	86.60	0.00	(0.0, 150.0)	(-165.13, 265.13)
		Week 40 <= to < Week 44	2	150.00	0.00	150.00	(150.0, 150.0)	(-, -)
		Week 44 <= to < Week 48	2	150.00	0.00	150.00	(150.0, 150.0)	(-, -)
		Week 48 <= to < Week 52	2	112.50	53.03	112.50	(75.0, 150.0)	(-363.98, 588.98)
	Epoetin beta pegol, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	9	308.33	25.00	300.00	(300.0, 375.0)	(289.12, 327.55)
		Week 2 <= to < Week 4	9	283.33	90.14	300.00	(150.0, 450.0)	(214.05, 352.62)
		Week 4 <= to < Week 6	9	308.33	108.97	300.00	(150.0, 450.0)	(224.57, 392.10)
		Week 6 <= to < Week 8	9	292.86	101.50	300.00	(150.0, 450.0)	(214.83, 370.88)
		Week 8 <= to < Week 10	9	266.67	145.77	300.00	(0.0, 450.0)	(154.62, 378.72)
		Week 10 <= to < Week 12	9	252.38	168.65	300.00	(0.0, 600.0)	(122.74, 382.02)
		Week 12 <= to < Week 16	9	230.36	171.57	225.00	(0.0, 600.0)	(98.47, 362.24)
		Week 16 <= to < Week 20	9	229.17	155.12	150.00	(112.5, 600.0)	(109.93, 348.40)
		Week 20 <= to < Week 24	9	257.14	148.82	187.50	(150.0, 600.0)	(142.75, 371.54)
		Week 24 <= to < Week 28	9	279.17	162.50	300.00	(112.5, 600.0)	(154.26, 404.08)
		Week 28 <= to < Week 32	9	286.90	158.90	300.00	(150.0, 600.0)	(164.76, 409.04)
		Week 32 <= to < Week 36	9	280.36	175.20	300.00	(0.0, 600.0)	(145.69, 415.02)
		Week 36 <= to < Week 40	9	301.19	196.23	278.57	(75.0, 600.0)	(150.36, 452.02)
		Week 40 <= to < Week 44	9	279.17	214.69	150.00	(0.0, 600.0)	(114.14, 444.20)
		Week 44 <= to < Week 48	8	279.91	176.00	198.21	(150.0, 600.0)	(132.77, 427.05)
		Week 48 <= to < Week 52	8	266.52	179.96	150.00	(150.0, 600.0)	(116.06, 416.97)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.

5.3.5.1—9 表 14.2.3.3.5.1 より引用

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
2.7.4　臨床的安全性

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.7.4　臨床的安全性 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 30
2.7.4.2　有害事象 49
2.7.4.2.1　有害事象の解析 51
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 249
2.7.4.3　臨床検査値の評価 249
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 251
2.7.4.4.1　バイタルサイン 251
2.7.4.4.2　安静時標準 12 誘導心電図 252
2.7.4.4.3　体重及びドライウェイト 253
2.7.4.4.4　Kt/V 253
2.7.4.4.5　胸部 X 線検査 253
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 254
2.7.4.5.1　内因性要因 254
2.7.4.5.2　外因性要因 329
2.7.4.5.3　薬物相互作用 339
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 340
2.7.4.5.5　過量投与 340
2.7.4.5.6　薬物乱用 341
2.7.4.5.7　依存性 341
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象 341
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 341
2.7.4.6　海外臨床試験データ 341
2.7.4.6.1　有害事象の概要 343
2.7.4.6.2　死亡 343
2.7.4.6.3　その他の重篤な有害事象 344
2.7.4.7　市販後データ 344
2.7.4.8　長期安全性データ 345
2.7.4.8.1　医薬品への曝露 345
2.7.4.8.2　有害事象 361

2.7.4.8.3　臨床検査値の評価 559
2.7.4.8.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 560
2.7.4.8.5　特別な患者集団及び状況下における安全性..... 562
2.7.4.9　付録 654