表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Basophils/Leukocytes (%)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	0.34	0.37	0.30	(0.0, 2.2)						
	Week 2	159	0.37	0.40	0.30	(0.0, 2.0)	159	0.34 (0.37)	0.03	0.50	0.00	(-2.2, 2.0)
	Week 4	156	0.36	0.36	0.30	(0.0, 2.0)	156	0.34 (0.37)	0.02	0.48	0.00	(-2.0, 1.2)
	Week 6	154	0.32	0.33	0.30	(0.0, 1.3)	154	0.34 (0.37)	-0.03	0.47	0.00	(-2.2, 1.1)
	Week 8	151	0.33	0.35	0.30	(0.0, 1.7)	151	0.35 (0.38)	-0.02	0.49	0.00	(-1.8, 1.2)
	Week 10	149	0.34	0.36	0.30	(0.0, 1.7)	149	0.34 (0.38)	0.00	0.48	0.00	(-2.0, 1.4)
	Week 12	147	0.36	0.35	0.30	(0.0, 1.2)	147	0.34 (0.38)	0.02	0.45	0.00	(-1.2, 1.0)
	Week 16	144	0.29	0.34	0.20	(0.0, 1.5)	144	0.35 (0.38)	-0.06	0.48	0.00	(-1.5, 1.3)
	Week 20	139	0.34	0.38	0.20	(0.0, 2.0)	139	0.35 (0.38)	-0.01	0.53	0.00	(-2.0, 2.0)
	Week 24	137	0.27	0.32	0.20	(0.0, 1.7)	137	0.35 (0.38)	-0.08	0.47	0.00	(-2.2, 1.3)
	Week 28	130	0.29	0.28	0.30	(0.0, 1.3)	130	0.33 (0.35)	-0.04	0.40	0.00	(-1.5, 1.0)
	Week 32	132	0.34	0.35	0.25	(0.0, 1.5)	132	0.34 (0.35)	0.00	0.48	0.00	(-1.5, 1.1)
	Week 36	127	0.40	0.44	0.30	(0.0, 2.5)	127	0.32 (0.31)	0.07	0.58	0.00	(-1.0, 2.5)
	Week 40	125	0.43	0.42	0.30	(0.0, 2.0)	125	0.32 (0.31)	0.12	0.47	0.00	(-1.0, 1.7)
	Week 44	124	0.30	0.33	0.20	(0.0, 2.0)	124	0.32 (0.31)	-0.02	0.43	0.00	(-1.0, 1.8)
	Week 48	123	0.30	0.34	0.30	(0.0, 2.1)	123	0.33 (0.31)	-0.03	0.47	0.00	(-1.0, 2.1)
	Week 52	119	0.29	0.36	0.20	(0.0, 2.0)	119	0.33 (0.32)	-0.04	0.41	0.00	(-1.0, 1.6)
darbepoetin	Baseline	160	0.35	0.36	0.30	(0.0, 1.8)						
	Week 2	159	0.38	0.39	0.30	(0.0, 2.0)	158	0.35 (0.36)	0.03	0.44	0.00	(-1.2, 1.6)
	Week 4	159	0.35	0.34	0.30	(0.0, 1.5)	158	0.35 (0.36)	-0.01	0.46	0.00	(-1.0, 1.1)
	Week 6	159	0.36	0.38	0.30	(0.0, 2.0)	158	0.35 (0.36)	0.01	0.47	0.00	(-1.1, 2.0)
	Week 8	157	0.31	0.28	0.30	(0.0, 1.0)	156	0.36 (0.36)	-0.04	0.45	0.00	(-1.8, 1.0)
	Week 10	157	0.34	0.31	0.30	(0.0, 1.4)	156	0.36 (0.36)	-0.02	0.49	0.00	(-1.5, 1.1)
	Week 12	157	0.36	0.44	0.30	(0.0, 2.3)	156	0.36 (0.36)	0.01	0.52	0.00	(-1.3, 2.0)
	Week 16	156	0.37	0.38	0.30	(0.0, 2.0)	155	0.36 (0.36)	0.00	0.46	0.00	(-1.1, 1.2)
	Week 20	154	0.29	0.30	0.20	(0.0, 1.6)	153	0.37 (0.36)	-0.08	0.44	0.00	(-1.5, 1.6)
	Week 24	153	0.28	0.33	0.20	(0.0, 2.0)	152	0.37 (0.36)	-0.08	0.49	-0.05	(-1.8, 1.5)
	Week 28	150	0.32	0.36	0.30	(0.0, 2.5)	149	0.37 (0.36)	-0.05	0.47	0.00	(-1.2, 1.5)
	Week 32	147	0.32	0.32	0.30	(0.0, 1.5)	146	0.37 (0.36)	-0.05	0.48	0.00	(-1.8, 1.1)
	Week 36	143	0.32	0.37	0.20	(0.0, 2.0)	142	0.37 (0.36)	-0.05	0.49	0.00	(-1.8, 1.7)
	Week 40	144	0.39	0.44	0.30	(0.0, 2.2)	143	0.37 (0.36)	0.02	0.54	0.00	(-1.7, 1.8)
	Week 44	141	0.36	0.35	0.30	(0.0, 2.0)	140	0.37 (0.37)	-0.02	0.50	0.00	(-1.8, 1.7)
	Week 48	134	0.36	0.38	0.30	(0.0, 2.0)	133	0.37 (0.37)	-0.01	0.50	0.00	(-1.5, 2.0)
	Week 52	135	0.30	0.35	0.20	(0.0, 2.0)	134	0.37 (0.37)	-0.07	0.47	0.00	(-1.4, 1.7)

表 2.7.4.9－79 臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Platelets (10^4/uL)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	161	18.41	5.37	17.80	(5.7, 38.4)						
	Week 2	156	17.26	5.17	16.25	(6.1, 35.7)	155	18.42 (5.41)	-1.17	2.82	-1.10	(-10.8, 10.1)
	Week 4	155	17.36	5.03	16.90	(5.7, 35.3)	154	18.29 (5.33)	-0.92	2.47	-1.00	(-8.3, 7.6)
	Week 6	154	17.47	4.94	16.85	(6.2, 34.1)	153	18.39 (5.38)	-0.91	2.48	-0.80	(-9.1, 5.8)
	Week 8	150	17.67	4.68	17.20	(8.4, 33.9)	149	18.43 (5.34)	-0.77	2.45	-0.70	(-8.4, 9.0)
	Week 10	148	18.06	5.05	17.05	(6.3, 37.1)	148	18.34 (5.46)	-0.28	2.47	-0.40	(-8.0, 9.0)
	Week 12	146	18.39	5.00	17.65	(7.3, 35.1)	146	18.39 (5.44)	0.00	2.42	0.00	(-10.4, 8.1)
	Week 16	142	18.28	5.28	17.40	(7.4, 35.3)	141	18.46 (5.53)	-0.16	2.50	-0.40	(-6.7, 8.7)
	Week 20	139	18.08	4.94	17.50	(6.4, 33.9)	138	18.52 (5.47)	-0.42	2.43	-0.40	(-6.3, 9.4)
	Week 24	135	18.22	4.96	17.50	(7.6, 35.5)	134	18.67 (5.45)	-0.44	2.56	-0.45	(-8.7, 7.1)
	Week 28	130	18.11	5.26	17.50	(7.4, 38.2)	129	18.63 (5.45)	-0.50	2.92	-0.50	(-8.8, 8.3)
	Week 32	129	18.56	5.03	17.90	(5.6, 37.5)	128	18.65 (5.48)	-0.07	3.09	-0.10	(-7.9, 9.1)
	Week 36	126	18.44	5.95	17.50	(7.0, 49.2)	125	18.41 (5.48)	0.04	3.01	-0.10	(-6.7, 17.7)
	Week 40	124	18.44	5.05	17.65	(7.7, 33.2)	123	18.35 (5.32)	0.09	3.06	-0.10	(-10.2, 9.6)
	Week 44	123	18.70	4.92	18.10	(5.9, 33.5)	122	18.68 (5.45)	0.02	2.82	0.20	(-9.9, 6.5)
	Week 48	121	18.48	5.50	17.60	(5.3, 50.6)	120	18.66 (5.48)	-0.18	3.66	-0.10	(-16.4, 19.1)
	Week 52	119	18.47	5.26	17.20	(6.4, 42.2)	118	18.57 (5.56)	-0.08	3.82	-0.10	(-15.5, 20.5)
darbepoetin	Baseline	160	18.37	5.16	17.90	(6.9, 37.9)						
	Week 2	158	18.53	5.34	18.15	(7.3, 42.5)	158	18.45 (5.11)	0.09	2.19	0.00	(-7.5, 8.2)
	Week 4	158	18.35	5.21	17.40	(8.2, 35.3)	158	18.45 (5.11)	-0.09	2.05	0.10	(-9.0, 4.5)
	Week 6	157	17.93	5.10	17.40	(7.2, 38.7)	157	18.45 (5.13)	-0.51	2.27	-0.50	(-10.5, 11.1)
	Week 8	156	17.98	5.14	17.55	(8.2, 32.8)	156	18.41 (5.13)	-0.43	2.51	-0.30	(-9.0, 7.6)
	Week 10	156	18.05	5.10	17.65	(7.4, 38.3)	156	18.42 (5.13)	-0.38	2.55	-0.40	(-11.5, 11.4)
	Week 12	155	18.01	4.97	17.40	(7.8, 31.9)	155	18.44 (5.14)	-0.43	2.51	-0.40	(-10.3, 6.8)
	Week 16	153	18.07	4.90	17.70	(7.1, 33.9)	153	18.49 (5.15)	-0.41	2.63	-0.20	(-14.6, 6.8)
	Week 20	153	18.67	5.42	17.90	(6.8, 42.1)	153	18.46 (5.16)	0.21	3.08	0.20	(-13.8, 13.3)
	Week 24	152	18.50	5.04	18.20	(6.3, 39.1)	152	18.46 (5.16)	0.04	3.02	0.40	(-16.1, 10.3)
	Week 28	149	18.48	5.27	17.80	(7.5, 34.3)	149	18.48 (5.20)	0.01	2.60	0.00	(-10.0, 9.0)
	Week 32	146	18.91	5.66	18.15	(6.9, 35.5)	146	18.56 (5.19)	0.35	3.20	0.20	(-12.3, 16.1)
	Week 36	143	18.72	5.55	17.50	(6.1, 34.3)	143	18.58 (5.23)	0.14	3.00	0.10	(-9.9, 6.8)
	Week 40	143	18.88	5.37	18.40	(6.4, 34.8)	143	18.53 (5.25)	0.35	2.88	0.50	(-11.3, 7.1)
	Week 44	139	18.80	5.50	17.80	(6.7, 38.5)	139	18.58 (5.26)	0.22	2.97	0.20	(-9.8, 7.5)
	Week 48	134	18.74	5.05	18.50	(6.1, 34.6)	134	18.62 (5.37)	0.12	2.96	0.15	(-14.4, 7.1)
	Week 52	134	18.58	5.41	18.15	(5.9, 35.2)	134	18.62 (5.37)	-0.04	3.11	-0.10	(-13.0, 11.5)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Protein (g/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	6.34	0.44	6.30	(5.0, 7.9)						
	Week 2	160	6.34	0.44	6.30	(5.1, 7.9)	160	6.34 (0.45)	0.01	0.24	0.00	(-0.6, 0.6)
	Week 4	157	6.33	0.45	6.30	(5.0, 7.8)	157	6.33 (0.45)	-0.01	0.27	0.00	(-0.7, 0.9)
	Week 6	155	6.33	0.46	6.30	(5.0, 7.7)	155	6.33 (0.45)	0.00	0.28	0.00	(-0.8, 0.8)
	Week 8	152	6.32	0.44	6.30	(5.2, 7.4)	152	6.33 (0.45)	-0.01	0.30	0.00	(-0.8, 0.9)
	Week 10	150	6.32	0.44	6.30	(5.3, 7.8)	150	6.33 (0.45)	-0.01	0.31	0.00	(-0.7, 0.9)
	Week 12	148	6.35	0.43	6.40	(5.2, 7.7)	148	6.33 (0.45)	0.02	0.30	0.00	(-1.0, 0.8)
	Week 16	144	6.32	0.44	6.30	(5.1, 7.6)	144	6.33 (0.45)	-0.02	0.31	0.00	(-0.9, 0.7)
	Week 20	140	6.33	0.44	6.30	(5.3, 7.6)	140	6.34 (0.45)	0.00	0.32	0.00	(-0.9, 0.8)
	Week 24	138	6.32	0.44	6.40	(5.3, 7.6)	138	6.34 (0.45)	-0.02	0.28	0.00	(-0.8, 0.6)
	Week 28	132	6.37	0.46	6.30	(5.3, 7.5)	132	6.35 (0.45)	0.02	0.32	0.00	(-0.9, 0.7)
	Week 32	132	6.45	0.47	6.40	(4.9, 7.7)	132	6.35 (0.45)	0.10	0.31	0.10	(-1.0, 0.8)
	Week 36	130	6.42	0.40	6.40	(5.3, 7.5)	130	6.34 (0.45)	0.08	0.32	0.10	(-0.8, 0.9)
	Week 40	126	6.39	0.40	6.40	(5.2, 7.6)	126	6.34 (0.45)	0.05	0.32	0.10	(-1.0, 0.9)
	Week 44	125	6.40	0.42	6.40	(5.2, 7.5)	125	6.35 (0.44)	0.05	0.30	0.10	(-0.6, 0.8)
	Week 48	123	6.33	0.43	6.30	(5.2, 7.6)	123	6.35 (0.45)	-0.02	0.34	0.00	(-1.0, 0.9)
	Week 52	120	6.31	0.42	6.30	(5.2, 8.2)	120	6.35 (0.45)	-0.03	0.31	0.00	(-0.8, 0.9)
darbepoetin	Baseline	161	6.36	0.41	6.30	(5.1, 7.7)						
	Week 2	160	6.36	0.42	6.30	(5.1, 7.5)	160	6.36 (0.42)	0.00	0.28	0.00	(-0.7, 0.7)
	Week 4	159	6.37	0.39	6.40	(5.3, 7.4)	159	6.36 (0.42)	0.01	0.25	0.00	(-0.5, 0.7)
	Week 6	159	6.33	0.41	6.30	(5.3, 7.4)	159	6.36 (0.42)	-0.03	0.26	0.00	(-0.7, 0.6)
	Week 8	158	6.35	0.38	6.30	(5.1, 7.5)	158	6.36 (0.42)	-0.01	0.28	0.00	(-0.8, 0.8)
	Week 10	157	6.33	0.40	6.30	(5.3, 7.5)	157	6.35 (0.42)	-0.02	0.30	0.00	(-0.8, 0.8)
	Week 12	157	6.37	0.38	6.40	(5.2, 7.6)	157	6.35 (0.42)	0.01	0.29	0.00	(-0.8, 0.8)
	Week 16	156	6.36	0.41	6.40	(5.3, 7.6)	156	6.35 (0.42)	0.01	0.33	0.00	(-0.9, 1.0)
	Week 20	154	6.35	0.40	6.40	(5.2, 8.0)	154	6.36 (0.41)	-0.01	0.29	0.00	(-0.9, 0.8)
	Week 24	153	6.36	0.41	6.30	(5.2, 7.8)	153	6.36 (0.41)	0.00	0.27	0.00	(-0.8, 0.7)
	Week 28	150	6.40	0.42	6.40	(5.5, 7.8)	150	6.36 (0.41)	0.04	0.29	0.00	(-0.6, 1.0)
	Week 32	147	6.46	0.39	6.40	(5.6, 7.6)	147	6.36 (0.39)	0.09	0.30	0.10	(-0.6, 1.0)
	Week 36	144	6.45	0.40	6.40	(5.6, 7.6)	144	6.37 (0.39)	0.08	0.31	0.10	(-0.7, 0.8)
	Week 40	144	6.44	0.43	6.45	(4.8, 7.6)	144	6.37 (0.40)	0.07	0.34	0.10	(-1.6, 1.0)
	Week 44	141	6.43	0.41	6.40	(5.5, 7.7)	141	6.37 (0.40)	0.07	0.29	0.10	(-0.9, 0.6)
	Week 48	135	6.43	0.40	6.40	(5.5, 7.7)	135	6.37 (0.40)	0.06	0.31	0.00	(-0.7, 0.9)
	Week 52	135	6.39	0.38	6.40	(5.5, 7.6)	135	6.37 (0.40)	0.02	0.27	0.00	(-0.7, 0.7)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Albumin (g/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	3.54	0.27	3.50	(2.6, 4.3)						
	Week 2	160	3.51	0.28	3.50	(2.6, 4.2)	160	3.54 (0.27)	-0.03	0.17	0.00	(-0.6, 0.4)
	Week 4	157	3.47	0.29	3.50	(2.6, 4.2)	157	3.55 (0.27)	-0.07	0.17	-0.10	(-0.7, 0.7)
	Week 6	155	3.45	0.27	3.40	(2.7, 4.2)	155	3.54 (0.27)	-0.09	0.17	-0.10	(-0.7, 0.3)
	Week 8	152	3.44	0.29	3.40	(2.6, 4.2)	152	3.54 (0.27)	-0.11	0.19	-0.10	(-0.6, 0.6)
	Week 10	150	3.44	0.29	3.40	(2.7, 4.2)	150	3.54 (0.27)	-0.10	0.20	-0.10	(-0.6, 0.6)
	Week 12	148	3.45	0.28	3.50	(2.8, 4.1)	148	3.55 (0.27)	-0.09	0.19	-0.10	(-0.6, 0.3)
	Week 16	144	3.45	0.28	3.40	(2.8, 4.2)	144	3.54 (0.27)	-0.10	0.19	-0.10	(-0.6, 0.4)
	Week 20	140	3.47	0.30	3.50	(2.5, 4.4)	140	3.55 (0.27)	-0.08	0.21	-0.10	(-0.6, 0.4)
	Week 24	138	3.48	0.28	3.50	(2.5, 4.2)	138	3.55 (0.27)	-0.08	0.19	-0.10	(-0.5, 0.5)
	Week 28	132	3.54	0.28	3.50	(2.4, 4.2)	132	3.56 (0.27)	-0.02	0.21	0.00	(-0.7, 0.6)
	Week 32	132	3.53	0.32	3.50	(2.1, 4.2)	132	3.55 (0.27)	-0.02	0.21	0.00	(-0.5, 0.7)
	Week 36	130	3.53	0.31	3.50	(2.5, 4.1)	130	3.55 (0.27)	-0.02	0.23	0.00	(-0.9, 0.7)
	Week 40	126	3.52	0.28	3.50	(2.7, 4.1)	126	3.56 (0.28)	-0.04	0.22	0.00	(-0.6, 0.6)
	Week 44	125	3.54	0.29	3.50	(2.8, 4.2)	125	3.56 (0.28)	-0.02	0.20	0.00	(-0.5, 0.4)
	Week 48	123	3.50	0.32	3.50	(2.2, 4.2)	123	3.55 (0.28)	-0.06	0.24	-0.10	(-0.9, 0.5)
	Week 52	120	3.48	0.33	3.50	(2.5, 4.2)	120	3.55 (0.28)	-0.08	0.23	0.00	(-0.9, 0.4)
darbepoetin	Baseline	161	3.58	0.29	3.60	(2.8, 4.2)						
	Week 2	160	3.58	0.31	3.60	(2.7, 4.3)	160	3.58 (0.29)	0.00	0.18	0.00	(-0.5, 0.4)
	Week 4	159	3.59	0.31	3.60	(2.7, 4.2)	159	3.58 (0.30)	0.01	0.18	0.00	(-0.4, 0.4)
	Week 6	159	3.55	0.30	3.60	(2.7, 4.3)	159	3.58 (0.30)	-0.03	0.20	0.00	(-0.6, 0.4)
	Week 8	158	3.56	0.31	3.60	(2.5, 4.3)	158	3.58 (0.30)	-0.02	0.20	0.00	(-0.5, 0.5)
	Week 10	157	3.55	0.32	3.60	(2.6, 4.4)	157	3.58 (0.29)	-0.03	0.21	0.00	(-0.6, 0.5)
	Week 12	157	3.57	0.31	3.60	(2.7, 4.5)	157	3.58 (0.29)	-0.01	0.22	0.00	(-0.6, 0.8)
	Week 16	156	3.58	0.31	3.60	(2.7, 4.4)	156	3.58 (0.30)	0.00	0.23	0.00	(-0.7, 0.7)
	Week 20	154	3.56	0.31	3.60	(2.2, 4.2)	154	3.58 (0.29)	-0.03	0.23	0.00	(-1.0, 0.6)
	Week 24	153	3.59	0.32	3.60	(2.5, 4.4)	153	3.59 (0.29)	0.01	0.21	0.00	(-0.6, 0.6)
	Week 28	150	3.59	0.34	3.60	(2.6, 4.4)	150	3.58 (0.29)	0.01	0.23	0.00	(-0.7, 0.7)
	Week 32	147	3.62	0.33	3.60	(2.3, 4.6)	147	3.59 (0.28)	0.04	0.25	0.00	(-0.9, 0.5)
	Week 36	144	3.61	0.34	3.60	(2.1, 4.4)	144	3.58 (0.28)	0.03	0.24	0.00	(-1.1, 0.5)
	Week 40	144	3.60	0.35	3.60	(2.1, 4.7)	144	3.59 (0.28)	0.01	0.26	0.00	(-1.1, 0.6)
	Week 44	141	3.62	0.33	3.60	(2.1, 4.6)	141	3.59 (0.28)	0.03	0.23	0.00	(-1.1, 0.5)
	Week 48	135	3.62	0.30	3.60	(2.6, 4.4)	135	3.59 (0.28)	0.03	0.20	0.00	(-0.5, 0.6)
	Week 52	135	3.60	0.30	3.60	(2.6, 4.4)	135	3.59 (0.28)	0.01	0.21	0.00	(-0.6, 0.6)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Glucose (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	120.8	28.7	116.0	(52, 225)						
	Week 2	160	119.4	32.4	111.5	(70, 259)	160	121.0 (28.9)	-1.6	25.7	-4.0	(-53, 101)
	Week 4	157	119.7	30.4	113.0	(73, 273)	157	121.2 (29.1)	-1.5	26.9	-2.0	(-92, 194)
	Week 6	155	116.9	29.9	112.0	(77, 248)	155	121.1 (29.2)	-4.2	25.5	-6.0	(-81, 115)
	Week 8	152	117.8	34.0	108.0	(66, 288)	152	120.6 (29.1)	-2.8	29.8	-6.0	(-74, 133)
	Week 10	150	117.2	28.9	112.0	(70, 253)	150	120.8 (29.3)	-3.6	25.5	-4.0	(-84, 87)
	Week 12	148	119.3	34.5	110.0	(73, 271)	148	120.9 (29.4)	-1.6	24.0	-2.0	(-71, 98)
	Week 16	144	117.9	30.9	111.0	(69, 231)	144	120.5 (29.4)	-2.6	27.5	-5.0	(-59, 146)
	Week 20	140	119.5	37.6	109.0	(74, 301)	140	120.3 (29.7)	-0.8	28.9	-5.0	(-61, 113)
	Week 24	138	117.6	30.7	109.5	(72, 228)	138	120.0 (29.3)	-2.4	27.4	-5.0	(-64, 149)
	Week 28	132	113.9	28.3	107.0	(75, 213)	132	120.6 (28.9)	-6.7	27.1	-8.0	(-79, 126)
	Week 32	132	117.5	28.1	110.5	(67, 212)	132	121.1 (29.4)	-3.6	27.7	-5.0	(-94, 133)
	Week 36	130	117.1	31.0	110.0	(65, 245)	130	121.6 (29.0)	-4.4	31.8	-3.5	(-124, 166)
	Week 40	126	118.3	32.6	109.0	(65, 290)	126	121.8 (28.9)	-3.5	26.9	-7.0	(-60, 118)
	Week 44	125	116.9	34.3	109.0	(54, 248)	125	121.3 (29.2)	-4.4	31.2	-7.0	(-96, 150)
	Week 48	123	121.8	35.5	112.0	(65, 255)	123	121.2 (29.5)	0.6	31.7	-4.0	(-84, 140)
	Week 52	120	118.7	32.0	111.5	(63, 252)	120	121.6 (29.7)	-2.8	26.3	-4.0	(-78, 92)
darbepoetin	Baseline	161	127.0	39.9	118.0	(68, 307)						
	Week 2	160	127.3	41.4	115.5	(68, 297)	160	126.7 (39.8)	0.6	25.7	-2.0	(-65, 88)
	Week 4	159	125.0	37.0	117.0	(78, 256)	159	126.6 (39.9)	-1.6	30.1	-2.0	(-89, 128)
	Week 6	159	126.4	37.0	116.0	(70, 259)	159	126.6 (39.9)	-0.2	27.9	-1.0	(-116, 99)
	Week 8	158	122.8	36.9	113.0	(66, 350)	158	126.6 (40.0)	-3.8	25.3	-3.0	(-123, 68)
	Week 10	157	126.2	40.9	115.0	(69, 319)	157	126.4 (40.1)	-0.2	27.9	1.0	(-104, 103)
	Week 12	157	124.8	42.6	114.0	(74, 300)	157	126.4 (40.1)	-1.6	33.6	-2.0	(-123, 165)
	Week 16	156	128.7	44.9	117.5	(74, 406)	156	126.5 (40.2)	2.2	28.8	2.5	(-96, 116)
	Week 20	154	128.9	50.5	119.0	(36, 489)	154	126.8 (40.3)	2.1	32.3	3.0	(-99, 182)
	Week 24	153	127.2	44.7	116.0	(75, 349)	153	126.9 (40.4)	0.3	32.6	0.0	(-110, 150)
	Week 28	149	130.6	46.9	119.0	(75, 352)	149	126.4 (40.3)	4.2	30.0	2.0	(-94, 101)
	Week 32	147	132.8	51.6	119.0	(68, 414)	147	126.9 (40.4)	5.9	35.9	0.0	(-90, 130)
	Week 36	144	131.7	45.6	118.0	(79, 324)	144	127.3 (40.6)	4.4	35.1	1.0	(-82, 161)
	Week 40	144	128.4	42.6	115.5	(72, 307)	144	127.3 (40.6)	1.1	29.2	3.0	(-95, 115)
	Week 44	141	126.9	38.7	117.0	(73, 306)	141	127.6 (41.0)	-0.7	33.6	0.0	(-135, 130)
	Week 48	135	128.6	44.3	117.0	(68, 389)	135	127.0 (40.7)	1.6	30.7	2.0	(-111, 84)
	Week 52	135	128.6	43.7	117.0	(78, 300)	135	127.0 (40.7)	1.6	32.9	0.0	(-92, 145)

表 2.7.4.9－79 臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Urea Nitrogen (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	64.67	13.70	62.65	(31.4, 112.7)						
	Week 2	160	64.49	12.93	64.45	(29.5, 113.8)	160	64.57 (13.76)	-0.08	9.30	1.00	(-27.9, 21.9)
	Week 4	157	62.71	12.77	61.60	(31.5, 103.3)	157	64.64 (13.86)	-1.93	10.67	-2.60	(-34.5, 33.9)
	Week 6	155	61.18	13.27	60.70	(31.1, 113.4)	155	64.68 (13.83)	-3.51	11.03	-4.10	(-50.0, 24.6)
	Week 8	152	60.16	11.79	61.15	(27.5, 105.0)	152	64.57 (13.76)	-4.41	10.34	-4.35	(-37.3, 19.9)
	Week 10	150	60.22	13.08	59.30	(31.8, 105.3)	150	64.60 (13.64)	-4.38	11.81	-3.65	(-41.6, 38.1)
	Week 12	148	59.97	13.25	59.35	(24.6, 105.8)	148	64.64 (13.73)	-4.68	11.53	-5.00	(-44.5, 38.3)
	Week 16	144	58.79	13.67	57.80	(25.4, 99.3)	144	64.29 (13.70)	-5.50	12.52	-5.25	(-31.2, 44.7)
	Week 20	140	60.71	14.61	59.55	(28.4, 118.5)	140	64.47 (13.72)	-3.76	12.26	-4.30	(-29.2, 46.8)
	Week 24	138	62.11	14.30	62.05	(26.4, 108.3)	138	64.55 (13.80)	-2.44	11.76	-2.95	(-28.6, 50.6)
	Week 28	132	61.93	14.00	61.70	(23.0, 121.9)	132	64.41 (13.92)	-2.48	12.64	-1.55	(-36.0, 67.3)
	Week 32	132	61.51	14.53	61.60	(21.9, 125.3)	132	64.17 (13.58)	-2.66	11.94	-2.80	(-38.1, 24.4)
	Week 36	130	62.29	14.95	61.05	(25.3, 109.1)	130	64.32 (13.61)	-2.02	12.53	-2.25	(-43.5, 27.7)
	Week 40	126	61.20	14.98	60.10	(31.1, 119.9)	126	64.75 (13.54)	-3.55	12.23	-1.95	(-36.4, 37.3)
	Week 44	125	63.81	15.77	62.20	(32.2, 112.4)	125	64.62 (13.43)	-0.81	12.84	-0.20	(-33.4, 26.1)
	Week 48	123	64.07	13.94	62.60	(34.3, 110.8)	123	64.70 (13.52)	-0.63	11.57	-0.10	(-34.9, 44.2)
	Week 52	120	63.72	14.38	64.25	(30.0, 110.4)	120	64.67 (13.65)	-0.95	11.79	-1.15	(-34.3, 28.3)
darbepoetin	Baseline	161	65.00	13.75	65.50	(29.1, 104.6)						
	Week 2	160	63.29	13.35	63.85	(27.6, 108.0)	160	64.94 (13.78)	-1.65	8.84	-1.20	(-24.8, 29.6)
	Week 4	159	62.49	13.13	61.80	(30.6, 94.0)	159	64.94 (13.82)	-2.44	9.83	-2.20	(-32.6, 24.7)
	Week 6	159	61.75	14.17	61.30	(27.2, 117.2)	159	64.94 (13.82)	-3.19	10.44	-4.00	(-39.1, 35.6)
	Week 8	158	61.12	13.34	59.95	(32.2, 112.8)	158	64.96 (13.86)	-3.84	10.07	-3.95	(-41.8, 24.7)
	Week 10	157	60.76	14.36	59.90	(25.8, 102.6)	157	64.84 (13.83)	-4.08	10.21	-2.80	(-38.1, 21.7)
	Week 12	157	60.81	14.64	59.70	(25.1, 105.8)	157	64.84 (13.83)	-4.03	11.33	-4.10	(-45.1, 42.0)
	Week 16	156	61.03	13.90	61.30	(20.9, 95.4)	156	64.88 (13.86)	-3.84	10.61	-4.05	(-44.1, 29.3)
	Week 20	154	61.67	13.81	61.45	(25.0, 109.5)	154	64.85 (13.92)	-3.18	10.45	-3.35	(-34.6, 20.6)
	Week 24	153	64.00	14.37	64.40	(26.0, 107.1)	153	64.90 (13.96)	-0.90	11.05	-0.80	(-31.0, 36.4)
	Week 28	150	63.72	14.86	62.90	(16.7, 97.8)	150	64.98 (14.05)	-1.27	11.16	-0.75	(-27.7, 36.2)
	Week 32	147	63.92	16.57	62.60	(20.5, 110.5)	147	65.11 (14.14)	-1.18	12.71	-0.40	(-36.6, 45.4)
	Week 36	144	63.63	15.57	62.95	(24.3, 104.5)	144	64.92 (14.17)	-1.29	12.21	-1.55	(-27.6, 34.9)
	Week 40	144	64.03	15.61	64.40	(20.8, 104.1)	144	64.94 (14.17)	-0.91	12.72	-2.60	(-24.8, 38.3)
	Week 44	141	64.49	14.89	63.10	(26.4, 100.0)	141	65.07 (14.26)	-0.59	11.01	-0.20	(-27.7, 32.4)
	Week 48	135	63.86	15.54	62.50	(24.6, 114.5)	135	65.20 (14.20)	-1.34	11.78	-0.90	(-28.8, 50.4)
	Week 52	135	63.54	14.69	63.00	(28.4, 107.4)	135	65.20 (14.20)	-1.66	11.16	-3.20	(-30.0, 43.3)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Creatinine (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	10.981	2.408	11.055	(3.87, 21.14)						
	Week 2	160	11.087	2.396	11.140	(4.15, 21.19)	160	10.990 (2.414)	0.097	0.591	0.085	(-2.49, 1.82)
	Week 4	157	11.104	2.372	11.200	(4.15, 21.26)	157	11.029 (2.416)	0.074	0.660	0.060	(-1.86, 3.76)
	Week 6	155	11.090	2.385	11.220	(4.27, 21.28)	155	11.053 (2.423)	0.037	0.777	-0.050	(-2.08, 2.70)
	Week 8	152	11.020	2.406	11.015	(4.04, 20.39)	152	11.024 (2.422)	-0.004	0.809	-0.105	(-2.26, 3.35)
	Week 10	150	10.997	2.366	11.140	(4.10, 19.11)	150	11.030 (2.438)	-0.033	0.787	-0.070	(-2.03, 3.51)
	Week 12	148	10.939	2.366	10.975	(4.06, 19.76)	148	11.006 (2.440)	-0.067	0.862	-0.120	(-2.82, 3.73)
	Week 16	144	10.752	2.401	10.655	(4.19, 19.77)	144	11.014 (2.469)	-0.262	0.995	-0.255	(-3.43, 4.25)
	Week 20	140	10.844	2.416	10.855	(4.38, 19.72)	140	11.061 (2.471)	-0.217	0.978	-0.205	(-2.32, 4.76)
	Week 24	138	10.844	2.464	10.880	(4.12, 19.09)	138	11.063 (2.472)	-0.220	1.102	-0.135	(-3.23, 4.97)
	Week 28	132	10.766	2.418	10.765	(4.45, 20.10)	132	11.067 (2.476)	-0.302	1.116	-0.270	(-2.94, 3.74)
	Week 32	132	10.713	2.396	10.710	(4.21, 19.54)	132	11.051 (2.484)	-0.338	1.170	-0.255	(-3.76, 3.93)
	Week 36	130	10.632	2.388	10.570	(4.26, 20.21)	130	11.052 (2.502)	-0.420	1.126	-0.330	(-3.59, 2.42)
	Week 40	126	10.627	2.396	10.610	(4.40, 20.00)	126	11.102 (2.498)	-0.475	1.118	-0.500	(-3.35, 2.31)
	Week 44	125	10.754	2.512	10.630	(4.48, 20.29)	125	11.119 (2.500)	-0.365	1.183	-0.330	(-3.49, 3.45)
	Week 48	123	10.834	2.478	10.500	(4.38, 20.81)	123	11.089 (2.508)	-0.255	1.144	-0.240	(-3.38, 3.06)
	Week 52	120	10.914	2.503	10.900	(4.46, 21.11)	120	11.120 (2.518)	-0.206	1.080	-0.090	(-2.88, 2.45)
darbepoetin	Baseline	161	10.846	2.444	11.110	(2.96, 16.62)						
	Week 2	160	10.905	2.495	11.030	(3.10, 16.46)	160	10.869 (2.435)	0.036	0.573	0.040	(-2.71, 2.18)
	Week 4	159	11.026	2.460	11.300	(3.31, 15.83)	159	10.861 (2.441)	0.165	0.601	0.130	(-1.88, 2.34)
	Week 6	159	11.016	2.411	11.440	(3.43, 15.70)	159	10.861 (2.441)	0.155	0.644	0.200	(-2.83, 2.33)
	Week 8	158	11.017	2.482	11.190	(3.88, 16.33)	158	10.850 (2.444)	0.168	0.793	0.190	(-5.37, 2.91)
	Week 10	157	11.032	2.505	11.070	(2.93, 15.78)	157	10.863 (2.446)	0.169	0.800	0.230	(-4.68, 2.70)
	Week 12	157	10.961	2.451	11.220	(2.95, 16.26)	157	10.863 (2.446)	0.118	0.689	0.170	(-2.42, 1.95)
	Week 16	156	10.872	2.409	11.055	(3.00, 15.40)	156	10.876 (2.449)	-0.004	0.883	0.145	(-2.73, 2.75)
	Week 20	154	10.846	2.432	10.960	(3.02, 15.55)	154	10.885 (2.461)	-0.038	0.863	0.035	(-2.31, 2.31)
	Week 24	153	10.918	2.395	11.080	(3.07, 15.68)	153	10.890 (2.468)	0.028	0.844	0.040	(-2.51, 2.03)
	Week 28	150	10.884	2.428	10.935	(3.10, 15.70)	150	10.920 (2.419)	-0.036	0.847	-0.015	(-2.42, 2.27)
	Week 32	147	10.896	2.495	10.880	(2.96, 16.19)	147	10.936 (2.397)	-0.040	0.955	0.000	(-3.17, 2.90)
	Week 36	144	10.921	2.377	10.910	(3.19, 15.46)	144	10.948 (2.399)	-0.027	0.903	0.070	(-2.81, 1.78)
	Week 40	144	10.899	2.411	10.865	(3.04, 15.82)	144	10.968 (2.410)	-0.069	0.925	-0.030	(-2.97, 2.03)
	Week 44	141	11.050	2.459	11.160	(2.76, 16.68)	141	10.953 (2.424)	0.097	0.894	0.070	(-3.00, 2.50)
	Week 48	135	11.149	2.472	11.130	(3.92, 16.64)	135	11.015 (2.391)	0.134	1.044	0.130	(-4.78, 2.67)
	Week 52	135	11.309	2.402	11.370	(4.55, 17.05)	135	11.015 (2.391)	0.294	0.914	0.190	(-3.10, 3.51)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Urate (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	6.86	1.52	6.90	(3.0, 13.2)						
	Week 2	160	6.81	1.58	6.90	(2.8, 11.2)	160	6.87 (1.52)	-0.06	0.94	0.00	(-2.4, 4.0)
	Week 4	157	6.73	1.64	6.90	(2.9, 11.8)	157	6.86 (1.53)	-0.13	1.07	-0.10	(-2.6, 6.7)
	Week 6	155	6.69	1.63	6.90	(2.8, 10.8)	155	6.87 (1.54)	-0.19	1.01	-0.20	(-2.7, 4.5)
	Week 8	152	6.64	1.60	6.80	(2.3, 10.5)	152	6.84 (1.44)	-0.20	0.91	-0.10	(-2.9, 2.6)
	Week 10	150	6.74	1.71	6.95	(3.2, 11.0)	150	6.83 (1.44)	-0.10	1.04	-0.20	(-3.5, 4.3)
	Week 12	148	6.59	1.67	6.70	(3.2, 11.8)	148	6.83 (1.45)	-0.25	0.99	-0.30	(-2.8, 4.7)
	Week 16	144	6.64	1.64	6.80	(2.3, 10.5)	144	6.86 (1.45)	-0.22	0.99	-0.30	(-3.3, 2.6)
	Week 20	140	6.80	1.62	6.90	(3.1, 10.4)	140	6.86 (1.45)	-0.06	1.04	-0.10	(-2.4, 4.7)
	Week 24	138	6.80	1.63	6.90	(3.0, 10.4)	138	6.87 (1.44)	-0.07	1.05	-0.10	(-2.4, 3.3)
	Week 28	132	6.83	1.69	6.90	(2.4, 11.1)	132	6.87 (1.46)	-0.04	1.08	-0.10	(-3.3, 2.9)
	Week 32	132	6.80	1.72	7.05	(2.9, 11.6)	132	6.86 (1.46)	-0.06	1.10	0.00	(-3.3, 2.8)
	Week 36	130	6.90	1.73	7.10	(2.5, 11.4)	130	6.88 (1.46)	0.03	1.02	0.05	(-2.5, 2.9)
	Week 40	126	6.86	1.73	6.95	(2.6, 11.5)	126	6.92 (1.45)	-0.07	1.13	-0.20	(-3.4, 3.5)
	Week 44	125	6.87	1.80	6.80	(3.3, 11.5)	125	6.91 (1.47)	-0.03	1.17	-0.10	(-3.1, 4.3)
	Week 48	123	6.81	1.75	7.00	(3.3, 11.0)	123	6.91 (1.47)	-0.09	1.08	-0.10	(-3.5, 3.7)
	Week 52	120	6.88	1.64	7.00	(3.3, 10.5)	120	6.90 (1.48)	-0.02	1.05	0.00	(-2.9, 3.5)
darbepoetin	Baseline	161	6.76	1.63	6.80	(1.4, 11.6)						
	Week 2	160	6.91	1.65	7.10	(1.3, 10.6)	160	6.78 (1.62)	0.12	0.88	0.10	(-2.6, 3.2)
	Week 4	159	6.91	1.66	7.00	(2.0, 11.5)	159	6.79 (1.62)	0.11	0.80	0.00	(-1.8, 3.9)
	Week 6	159	6.90	1.65	7.10	(2.0, 10.7)	159	6.79 (1.62)	0.10	1.04	0.10	(-2.8, 3.8)
	Week 8	158	6.94	1.63	7.15	(2.0, 11.1)	158	6.81 (1.61)	0.13	1.04	0.20	(-3.0, 3.8)
	Week 10	157	6.83	1.66	7.00	(2.2, 11.2)	157	6.80 (1.61)	0.03	1.00	0.00	(-3.1, 4.7)
	Week 12	157	6.82	1.54	6.90	(3.1, 11.9)	157	6.80 (1.61)	0.02	1.09	0.00	(-2.7, 3.5)
	Week 16	156	6.74	1.57	6.90	(2.0, 10.2)	156	6.78 (1.61)	-0.04	1.04	-0.10	(-2.8, 4.3)
	Week 20	154	6.81	1.58	6.90	(3.1, 11.0)	154	6.78 (1.61)	0.04	1.18	-0.15	(-2.7, 5.5)
	Week 24	153	6.89	1.58	7.10	(3.0, 10.9)	153	6.77 (1.62)	0.11	1.15	0.00	(-2.9, 6.3)
	Week 28	150	6.85	1.57	7.00	(3.2, 10.1)	150	6.78 (1.63)	0.07	1.17	-0.10	(-3.1, 5.5)
	Week 32	147	6.82	1.62	7.00	(2.2, 11.0)	147	6.79 (1.63)	0.03	1.18	-0.10	(-3.9, 5.9)
	Week 36	144	6.83	1.52	7.10	(2.9, 10.5)	144	6.78 (1.64)	0.05	1.06	0.10	(-3.8, 4.7)
	Week 40	144	6.78	1.52	7.00	(3.3, 9.7)	144	6.78 (1.64)	0.00	1.19	0.00	(-3.7, 6.8)
	Week 44	141	6.90	1.50	7.10	(3.3, 10.1)	141	6.75 (1.65)	0.15	1.09	0.20	(-3.0, 4.6)
	Week 48	135	6.85	1.58	7.00	(2.1, 10.6)	135	6.72 (1.65)	0.14	1.08	0.10	(-3.0, 4.4)
	Week 52	135	6.85	1.51	7.00	(3.0, 9.9)	135	6.72 (1.65)	0.13	1.07	0.10	(-2.2, 4.8)

表 2.7.4.9－79 臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Creatine Kinase (U/L)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	112.4	69.6	88.0	(28, 431)						
	Week 2	160	121.1	82.8	98.0	(27, 589)	160	112.3 (69.8)	8.8	56.2	5.0	(-133, 308)
	Week 4	157	123.0	81.0	101.0	(27, 429)	157	113.2 (70.0)	9.9	59.5	8.0	(-246, 330)
	Week 6	155	134.1	92.3	105.0	(32, 642)	155	112.2 (68.5)	21.9	63.8	11.0	(-149, 361)
	Week 8	152	124.0	79.5	101.0	(26, 531)	152	113.1 (68.9)	10.9	57.1	8.5	(-141, 284)
	Week 10	150	128.8	84.7	106.0	(37, 508)	150	113.3 (69.3)	15.5	55.9	11.0	(-155, 261)
	Week 12	148	124.7	82.0	100.0	(37, 491)	148	113.4 (69.7)	11.2	60.8	10.5	(-162, 334)
	Week 16	144	133.9	115.9	109.5	(32, 1188)	144	114.0 (69.8)	19.9	104.1	8.5	(-149, 1078)
	Week 20	140	126.6	73.1	108.0	(40, 485)	140	114.8 (70.3)	11.8	47.5	13.5	(-147, 167)
	Week 24	138	122.7	75.7	98.5	(27, 490)	138	115.2 (70.7)	7.4	55.5	6.5	(-217, 248)
	Week 28	132	123.8	77.7	101.5	(24, 589)	132	114.7 (70.6)	9.2	48.9	10.5	(-137, 158)
	Week 32	132	125.3	74.3	102.0	(24, 509)	132	115.4 (71.8)	9.8	63.7	8.0	(-203, 342)
	Week 36	130	127.7	91.3	103.5	(35, 635)	130	116.5 (71.9)	11.2	76.3	6.5	(-162, 522)
	Week 40	126	121.3	93.8	97.5	(29, 882)	126	118.0 (72.5)	3.4	70.4	2.0	(-223, 451)
	Week 44	125	126.7	117.7	102.0	(32, 1186)	125	118.2 (72.7)	8.5	92.5	2.0	(-244, 755)
	Week 48	123	120.1	64.3	111.0	(26, 436)	123	117.5 (72.3)	2.6	54.3	5.0	(-215, 219)
	Week 52	120	125.8	78.6	103.5	(28, 529)	120	118.4 (72.9)	7.4	63.1	7.0	(-267, 248)
darbepoetin	Baseline	161	115.0	97.3	92.0	(17, 957)						
	Week 2	160	116.9	108.6	88.0	(17, 1049)	160	115.4 (97.4)	1.5	95.6	0.0	(-818, 572)
	Week 4	159	117.3	90.7	90.0	(18, 718)	159	115.7 (97.7)	1.6	89.0	-1.0	(-812, 609)
	Week 6	159	117.1	86.7	93.0	(14, 663)	159	115.7 (97.7)	1.3	82.2	0.0	(-805, 263)
	Week 8	158	118.5	100.7	89.0	(13, 766)	158	116.2 (97.8)	2.3	90.8	1.0	(-694, 679)
	Week 10	157	116.4	103.7	91.0	(16, 965)	157	116.0 (98.1)	0.4	87.4	-1.0	(-793, 488)
	Week 12	157	115.9	84.1	89.0	(16, 530)	157	116.0 (98.1)	0.0	80.3	0.0	(-801, 239)
	Week 16	156	123.4	120.9	89.0	(16, 1186)	156	116.4 (98.3)	7.1	121.0	0.0	(-799, 1021)
	Week 20	154	112.3	69.8	90.5	(18, 362)	154	117.1 (98.7)	-4.8	69.7	1.0	(-693, 221)
	Week 24	153	116.7	87.4	98.0	(18, 789)	153	117.6 (98.8)	-1.0	70.4	0.0	(-662, 312)
	Week 28	150	112.8	77.8	95.0	(12, 680)	150	118.5 (99.5)	-5.8	79.6	-2.0	(-799, 203)
	Week 32	147	108.0	59.5	95.0	(13, 358)	147	116.1 (96.6)	-8.1	72.4	-5.0	(-750, 120)
	Week 36	144	108.8	64.7	96.0	(17, 446)	144	112.9 (92.5)	-4.1	84.4	0.0	(-813, 271)
	Week 40	144	105.4	63.1	90.5	(19, 362)	144	114.2 (93.4)	-8.8	82.2	-5.5	(-809, 232)
	Week 44	141	106.4	59.1	94.0	(19, 332)	141	113.9 (93.9)	-7.5	78.3	-1.0	(-773, 227)
	Week 48	135	119.8	91.2	95.0	(29, 633)	135	114.6 (95.5)	5.2	98.5	-2.0	(-779, 421)
	Week 52	135	110.0	62.0	89.0	(26, 339)	135	114.6 (95.5)	-4.6	82.8	-1.0	(-799, 195)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Bilirubin (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	0.41	0.14	0.40	(0.1, 1.0)						
	Week 2	160	0.39	0.13	0.40	(0.2, 1.0)	160	0.41 (0.14)	-0.02	0.08	0.00	(-0.4, 0.2)
	Week 4	157	0.40	0.14	0.40	(0.2, 1.0)	157	0.41 (0.14)	-0.01	0.10	0.00	(-0.4, 0.3)
	Week 6	155	0.39	0.13	0.40	(0.2, 1.0)	155	0.41 (0.14)	-0.02	0.10	0.00	(-0.4, 0.3)
	Week 8	152	0.41	0.14	0.40	(0.2, 0.9)	152	0.41 (0.14)	0.00	0.10	0.00	(-0.3, 0.3)
	Week 10	150	0.40	0.13	0.40	(0.2, 0.8)	150	0.41 (0.14)	-0.02	0.10	0.00	(-0.4, 0.4)
	Week 12	148	0.41	0.14	0.40	(0.2, 0.8)	148	0.42 (0.14)	-0.01	0.10	0.00	(-0.3, 0.4)
	Week 16	144	0.41	0.13	0.40	(0.2, 0.8)	144	0.42 (0.14)	-0.01	0.10	0.00	(-0.4, 0.3)
	Week 20	140	0.43	0.14	0.40	(0.2, 0.9)	140	0.42 (0.14)	0.01	0.11	0.00	(-0.4, 0.3)
	Week 24	138	0.41	0.14	0.40	(0.2, 1.0)	138	0.42 (0.14)	0.00	0.12	0.00	(-0.5, 0.4)
	Week 28	132	0.43	0.14	0.40	(0.2, 1.0)	132	0.42 (0.14)	0.01	0.12	0.00	(-0.6, 0.4)
	Week 32	132	0.42	0.14	0.40	(0.2, 1.0)	132	0.42 (0.14)	0.00	0.12	0.00	(-0.4, 0.4)
	Week 36	130	0.42	0.15	0.40	(0.2, 1.1)	130	0.42 (0.14)	-0.01	0.11	0.00	(-0.3, 0.5)
	Week 40	126	0.42	0.15	0.40	(0.2, 1.2)	126	0.42 (0.14)	-0.01	0.13	0.00	(-0.3, 0.6)
	Week 44	125	0.42	0.16	0.40	(0.2, 1.3)	125	0.43 (0.14)	0.00	0.13	0.00	(-0.5, 0.7)
	Week 48	123	0.42	0.14	0.40	(0.2, 1.1)	123	0.43 (0.14)	-0.01	0.12	0.00	(-0.3, 0.5)
	Week 52	120	0.43	0.18	0.40	(0.1, 1.4)	120	0.43 (0.14)	0.00	0.14	0.00	(-0.4, 0.7)
darbepoetin	Baseline	161	0.39	0.11	0.40	(0.2, 0.8)						
	Week 2	160	0.39	0.11	0.40	(0.2, 0.7)	160	0.39 (0.11)	0.01	0.09	0.00	(-0.2, 0.3)
	Week 4	159	0.40	0.12	0.40	(0.2, 0.9)	159	0.39 (0.11)	0.01	0.08	0.00	(-0.2, 0.3)
	Week 6	159	0.40	0.12	0.40	(0.2, 0.8)	159	0.39 (0.11)	0.01	0.09	0.00	(-0.3, 0.2)
	Week 8	158	0.40	0.12	0.40	(0.2, 0.8)	158	0.39 (0.11)	0.01	0.09	0.00	(-0.2, 0.3)
	Week 10	157	0.40	0.13	0.40	(0.2, 0.9)	157	0.39 (0.11)	0.01	0.10	0.00	(-0.3, 0.4)
	Week 12	157	0.39	0.12	0.40	(0.2, 0.9)	157	0.39 (0.11)	0.01	0.09	0.00	(-0.3, 0.3)
	Week 16	156	0.40	0.13	0.40	(0.2, 0.8)	156	0.39 (0.11)	0.01	0.10	0.00	(-0.2, 0.3)
	Week 20	154	0.41	0.12	0.40	(0.2, 0.9)	154	0.39 (0.11)	0.02	0.09	0.00	(-0.2, 0.3)
	Week 24	153	0.41	0.12	0.40	(0.2, 0.8)	153	0.39 (0.11)	0.02	0.09	0.00	(-0.3, 0.3)
	Week 28	150	0.40	0.12	0.40	(0.2, 0.8)	150	0.39 (0.11)	0.01	0.09	0.00	(-0.3, 0.2)
	Week 32	147	0.39	0.12	0.40	(0.2, 0.9)	147	0.39 (0.11)	0.00	0.10	0.00	(-0.3, 0.3)
	Week 36	144	0.39	0.12	0.40	(0.2, 0.9)	144	0.39 (0.11)	0.00	0.10	0.00	(-0.3, 0.3)
	Week 40	144	0.39	0.12	0.40	(0.2, 0.9)	144	0.39 (0.11)	0.01	0.11	0.00	(-0.3, 0.5)
	Week 44	141	0.39	0.11	0.40	(0.2, 0.7)	141	0.39 (0.11)	0.00	0.10	0.00	(-0.4, 0.2)
	Week 48	135	0.40	0.11	0.40	(0.2, 0.7)	135	0.39 (0.12)	0.01	0.10	0.00	(-0.3, 0.3)
	Week 52	135	0.39	0.10	0.40	(0.2, 0.7)	135	0.39 (0.12)	-0.01	0.09	0.00	(-0.3, 0.2)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Aspartate Aminotransferase (U/L)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	12.2	6.6	11.0	(3, 64)						
	Week 2	160	11.8	5.9	11.0	(3, 42)	160	12.1 (6.7)	-0.3	5.1	0.0	(-48, 18)
	Week 4	157	11.9	5.6	11.0	(3, 35)	157	12.1 (6.7)	-0.1	5.7	0.0	(-49, 22)
	Week 6	155	11.9	5.7	11.0	(3, 44)	155	12.1 (6.7)	-0.2	5.5	0.0	(-49, 20)
	Week 8	152	11.8	7.2	11.0	(3, 76)	152	12.0 (6.7)	-0.3	6.9	0.0	(-50, 52)
	Week 10	150	11.6	5.1	11.0	(3, 29)	150	12.0 (6.7)	-0.4	5.3	0.0	(-46, 16)
	Week 12	148	11.8	5.2	11.0	(3, 30)	148	12.0 (6.7)	-0.2	5.6	0.0	(-53, 12)
	Week 16	144	12.0	5.5	12.0	(3, 41)	144	11.8 (6.7)	0.1	5.9	0.0	(-47, 33)
	Week 20	140	12.4	6.6	12.0	(3, 62)	140	11.8 (6.8)	0.7	7.1	1.0	(-51, 51)
	Week 24	138	12.4	5.2	12.0	(3, 32)	138	11.8 (6.8)	0.6	5.9	1.0	(-50, 13)
	Week 28	132	13.8	12.4	12.0	(3, 141)	132	11.7 (6.6)	2.1	12.5	1.0	(-48, 127)
	Week 32	132	12.7	5.4	12.5	(4, 35)	132	11.9 (6.9)	0.8	5.8	1.0	(-51, 16)
	Week 36	130	12.8	5.7	12.0	(4, 36)	130	11.9 (7.0)	0.9	5.3	1.0	(-46, 12)
	Week 40	126	12.5	5.4	12.0	(4, 37)	126	12.0 (7.0)	0.5	6.0	1.0	(-49, 26)
	Week 44	125	12.0	5.1	11.0	(3, 35)	125	12.0 (7.1)	0.0	5.9	1.0	(-50, 11)
	Week 48	123	11.8	6.1	12.0	(3, 50)	123	12.0 (7.1)	-0.2	6.3	0.0	(-49, 32)
	Week 52	120	11.8	6.1	11.0	(3, 52)	120	11.9 (7.2)	-0.1	6.0	0.0	(-45, 18)
darbepoetin	Baseline	161	12.4	5.6	12.0	(3, 36)						
	Week 2	160	12.1	4.8	12.0	(3, 29)	160	12.4 (5.6)	-0.3	3.6	0.0	(-22, 11)
	Week 4	159	12.2	5.7	12.0	(2, 45)	159	12.3 (5.5)	-0.1	4.8	0.0	(-18, 33)
	Week 6	159	11.6	4.8	11.0	(3, 29)	159	12.3 (5.5)	-0.7	3.5	0.0	(-17, 7)
	Week 8	158	11.8	5.0	11.5	(3, 36)	158	12.3 (5.5)	-0.5	3.9	0.0	(-23, 15)
	Week 10	157	11.6	4.7	11.0	(3, 30)	157	12.3 (5.5)	-0.7	3.7	0.0	(-17, 12)
	Week 12	157	12.2	5.7	12.0	(3, 39)	157	12.3 (5.5)	-0.1	4.1	0.0	(-17, 17)
	Week 16	156	12.8	5.6	12.0	(3, 35)	156	12.3 (5.5)	0.5	4.5	0.0	(-17, 21)
	Week 20	154	13.3	6.0	12.5	(3, 42)	154	12.3 (5.6)	0.9	5.0	1.0	(-16, 27)
	Week 24	153	14.6	16.1	13.0	(3, 197)	153	12.3 (5.6)	2.3	16.5	1.0	(-18, 193)
	Week 28	150	14.2	7.6	13.0	(3, 55)	150	12.3 (5.6)	2.0	6.8	1.0	(-17, 39)
	Week 32	147	14.0	6.9	13.0	(3, 46)	147	12.2 (5.6)	1.8	5.6	1.0	(-17, 32)
	Week 36	144	13.6	5.9	13.0	(3, 34)	144	12.0 (5.3)	1.7	5.6	1.0	(-18, 25)
	Week 40	144	13.1	6.2	12.0	(3, 47)	144	12.0 (5.3)	1.1	6.0	1.0	(-16, 30)
	Week 44	141	14.3	12.9	12.0	(3, 142)	141	12.0 (5.3)	2.3	12.8	1.0	(-16, 131)
	Week 48	135	12.2	5.4	11.0	(3, 31)	135	11.9 (5.3)	0.3	4.7	0.0	(-23, 17)
	Week 52	135	11.8	5.3	11.0	(3, 33)	135	11.9 (5.3)	-0.2	4.6	0.0	(-23, 21)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Alanine Aminotransferase (U/L)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	10.5	6.2	9.0	(3, 54)						
	Week 2	160	9.5	5.1	8.0	(3, 33)	160	10.5 (6.2)	-1.1	4.9	0.0	(-39, 13)
	Week 4	157	9.6	5.3	9.0	(2, 45)	157	10.6 (6.2)	-1.0	5.2	-1.0	(-42, 18)
	Week 6	155	9.6	6.3	8.0	(2, 50)	155	10.5 (6.2)	-1.0	6.0	-1.0	(-42, 30)
	Week 8	152	8.8	5.0	7.5	(3, 44)	152	10.4 (6.1)	-1.6	5.5	-1.0	(-42, 26)
	Week 10	150	8.5	4.3	7.5	(3, 31)	150	10.3 (6.1)	-1.8	4.8	-1.0	(-36, 13)
	Week 12	148	8.4	4.0	7.5	(3, 25)	148	10.3 (6.1)	-1.9	5.2	-1.0	(-42, 7)
	Week 16	144	8.5	3.9	8.0	(3, 26)	144	10.2 (6.1)	-1.7	5.0	-1.0	(-35, 13)
	Week 20	140	9.0	4.4	8.0	(3, 27)	140	10.3 (6.1)	-1.4	5.8	-1.0	(-44, 20)
	Week 24	138	9.1	4.3	8.0	(1, 31)	138	10.4 (6.2)	-1.3	5.6	0.0	(-41, 18)
	Week 28	132	9.7	5.9	8.0	(2, 53)	132	10.3 (6.1)	-0.6	6.8	0.0	(-37, 44)
	Week 32	132	9.1	4.5	8.0	(3, 34)	132	10.4 (6.3)	-1.3	5.6	-1.0	(-41, 10)
	Week 36	130	9.3	4.8	8.0	(3, 34)	130	10.4 (6.3)	-1.1	5.6	0.0	(-40, 15)
	Week 40	126	9.0	4.4	8.0	(3, 30)	126	10.5 (6.4)	-1.5	5.6	-1.0	(-41, 12)
	Week 44	125	8.6	4.3	8.0	(3, 29)	125	10.5 (6.4)	-1.8	5.7	-1.0	(-39, 11)
	Week 48	123	8.3	4.1	7.0	(3, 26)	123	10.4 (6.4)	-2.1	5.5	-2.0	(-39, 15)
	Week 52	120	8.6	5.1	7.0	(3, 26)	120	10.5 (6.5)	-1.9	5.6	-1.5	(-36, 18)
darbepoetin	Baseline	161	10.2	5.3	9.0	(4, 41)						
	Week 2	160	9.9	4.9	9.0	(3, 28)	160	10.2 (5.4)	-0.3	3.1	0.0	(-17, 10)
	Week 4	159	10.2	5.5	9.0	(3, 38)	159	10.1 (5.3)	0.0	4.3	0.0	(-19, 25)
	Week 6	159	9.8	4.9	9.0	(3, 29)	159	10.1 (5.3)	-0.3	3.8	0.0	(-22, 13)
	Week 8	158	9.8	5.0	9.0	(3, 33)	158	10.1 (5.3)	-0.3	4.3	0.0	(-29, 18)
	Week 10	157	9.8	5.1	9.0	(3, 39)	157	10.1 (5.3)	-0.3	3.9	0.0	(-27, 16)
	Week 12	157	10.3	6.8	9.0	(3, 57)	157	10.1 (5.3)	0.3	4.2	0.0	(-10, 28)
	Week 16	156	10.7	5.8	9.0	(3, 45)	156	10.1 (5.4)	0.7	4.8	0.0	(-17, 35)
	Week 20	154	11.5	7.9	10.0	(3, 77)	154	10.1 (5.4)	1.4	7.1	0.0	(-22, 67)
	Week 24	153	12.6	17.4	10.0	(2, 211)	153	10.1 (5.4)	2.5	17.7	1.0	(-29, 206)
	Week 28	150	12.5	10.7	11.0	(4, 110)	150	10.1 (5.4)	2.4	9.8	1.0	(-32, 84)
	Week 32	147	11.7	7.5	10.0	(4, 55)	147	10.1 (5.4)	1.7	6.4	1.0	(-31, 45)
	Week 36	144	11.3	6.6	10.0	(3, 50)	144	10.0 (5.4)	1.3	6.6	1.0	(-35, 40)
	Week 40	144	11.3	6.6	10.0	(3, 45)	144	10.0 (5.4)	1.3	6.6	0.0	(-33, 35)
	Week 44	141	12.2	10.3	10.0	(3, 76)	141	10.1 (5.5)	2.1	9.5	0.0	(-29, 66)
	Week 48	135	10.6	7.2	9.0	(3, 49)	135	10.1 (5.5)	0.6	6.0	0.0	(-33, 35)
	Week 52	135	10.2	6.2	8.0	(3, 39)	135	10.1 (5.5)	0.1	4.6	0.0	(-16, 22)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Alkaline Phosphatase (U/L)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	239.9	93.8	217.0	(73, 604)						
	Week 2	160	242.1	93.5	220.5	(69, 581)	160	240.1 (94.3)	2.0	39.7	-1.0	(-139, 157)
	Week 4	157	237.8	91.2	221.0	(77, 587)	157	237.8 (89.9)	0.0	40.5	-4.0	(-144, 193)
	Week 6	155	236.6	88.9	220.0	(72, 523)	155	237.9 (90.3)	-1.3	47.1	-2.0	(-237, 156)
	Week 8	152	232.1	89.8	213.5	(78, 573)	152	236.1 (89.5)	-4.0	48.0	-7.5	(-207, 159)
	Week 10	150	232.2	90.3	214.0	(74, 609)	150	237.0 (89.8)	-4.8	50.2	-8.0	(-165, 176)
	Week 12	148	235.8	93.7	216.5	(71, 564)	148	237.0 (89.9)	-1.3	48.0	-2.0	(-181, 156)
	Week 16	144	236.3	93.0	218.5	(78, 576)	144	237.5 (90.9)	-1.2	54.3	-4.5	(-199, 236)
	Week 20	140	228.7	84.6	218.0	(69, 639)	140	233.6 (87.2)	-4.9	55.8	-4.0	(-211, 153)
	Week 24	138	233.1	88.2	215.5	(69, 620)	138	233.2 (87.1)	-0.1	62.4	5.5	(-269, 211)
	Week 28	132	232.1	83.7	211.0	(77, 588)	132	233.0 (87.6)	-0.9	61.7	6.0	(-231, 175)
	Week 32	132	240.7	84.8	220.5	(76, 497)	132	233.7 (88.6)	7.0	63.5	9.0	(-236, 219)
	Week 36	130	242.6	89.4	223.5	(81, 601)	130	234.3 (89.0)	8.3	68.0	12.0	(-210, 216)
	Week 40	126	242.3	91.6	225.5	(76, 583)	126	235.0 (89.8)	7.3	68.6	5.5	(-252, 200)
	Week 44	125	241.3	89.8	227.0	(79, 563)	125	233.6 (89.6)	7.7	72.0	8.0	(-233, 277)
	Week 48	123	236.7	92.7	220.0	(76, 640)	123	233.6 (90.1)	3.0	74.4	2.0	(-230, 244)
	Week 52	120	243.6	102.2	227.0	(92, 684)	120	234.3 (91.0)	9.3	77.4	6.0	(-229, 242)
darbepoetin	Baseline	161	238.2	85.6	226.0	(81, 543)						
	Week 2	160	234.8	79.6	224.0	(74, 492)	160	236.8 (83.9)	-2.0	34.6	-3.0	(-107, 141)
	Week 4	159	231.1	76.3	227.0	(93, 478)	159	235.3 (82.1)	-4.3	31.8	-1.0	(-150, 84)
	Week 6	159	227.6	79.1	217.0	(76, 603)	159	235.3 (82.1)	-7.7	40.0	-7.0	(-167, 108)
	Week 8	158	228.3	79.1	217.0	(81, 488)	158	235.0 (82.3)	-6.7	41.2	-6.0	(-193, 121)
	Week 10	157	228.1	77.1	219.0	(74, 536)	157	235.6 (82.3)	-7.4	42.5	-7.0	(-186, 119)
	Week 12	157	230.1	78.4	217.0	(71, 549)	157	235.6 (82.3)	-5.4	42.2	-2.0	(-163, 90)
	Week 16	156	233.7	89.8	220.0	(77, 625)	156	235.7 (82.5)	-2.0	52.1	-2.0	(-160, 265)
	Week 20	154	234.0	84.4	220.5	(72, 480)	154	235.8 (83.1)	-1.8	51.9	-1.5	(-122, 214)
	Week 24	153	236.2	81.4	227.0	(73, 546)	153	236.1 (83.3)	0.1	47.8	1.0	(-113, 167)
	Week 28	150	244.0	94.3	227.0	(79, 659)	150	236.8 (83.4)	7.1	64.2	8.0	(-131, 424)
	Week 32	147	250.6	94.7	234.0	(80, 688)	147	237.9 (83.7)	12.7	62.0	13.0	(-137, 200)
	Week 36	144	244.9	97.2	222.0	(80, 716)	144	237.4 (84.2)	7.4	62.0	6.0	(-153, 216)
	Week 40	144	245.4	91.1	233.5	(80, 610)	144	237.1 (84.5)	8.3	60.9	6.0	(-136, 150)
	Week 44	141	249.7	100.1	227.0	(82, 712)	141	235.0 (84.0)	14.6	63.4	9.0	(-143, 212)
	Week 48	135	239.4	90.9	222.0	(80, 564)	135	235.8 (85.5)	3.7	59.8	1.0	(-159, 149)
	Week 52	135	238.9	95.6	222.0	(71, 522)	135	235.8 (85.5)	3.2	64.8	3.0	(-141, 228)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Lactate Dehydrogenase (U/L)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	184.3	45.3	176.0	(99, 394)						
	Week 2	160	193.4	43.8	184.5	(116, 401)	160	184.1 (45.4)	9.3	28.3	9.5	(-148, 95)
	Week 4	157	192.6	45.0	184.0	(113, 403)	157	184.0 (45.5)	8.7	30.6	10.0	(-152, 116)
	Week 6	155	193.7	45.0	186.0	(118, 447)	155	183.3 (45.1)	10.4	29.8	10.0	(-138, 82)
	Week 8	152	193.6	56.4	183.5	(119, 614)	152	183.1 (44.3)	10.4	45.8	8.0	(-172, 397)
	Week 10	150	194.6	46.2	188.5	(109, 351)	150	183.2 (44.5)	11.4	33.6	13.5	(-179, 96)
	Week 12	148	195.1	52.8	181.0	(109, 449)	148	183.3 (44.8)	11.8	38.8	12.0	(-167, 199)
	Week 16	144	196.2	49.0	186.5	(113, 394)	144	183.5 (45.3)	12.7	40.6	14.0	(-188, 144)
	Week 20	140	202.4	49.1	196.0	(110, 401)	140	183.5 (45.5)	19.0	41.6	17.5	(-195, 157)
	Week 24	138	195.2	45.6	191.0	(118, 382)	138	183.2 (45.8)	12.0	32.4	13.0	(-127, 110)
	Week 28	132	195.8	41.5	187.5	(108, 299)	132	183.4 (45.0)	12.4	37.2	14.0	(-174, 116)
	Week 32	132	199.0	44.6	194.5	(104, 369)	132	184.0 (46.2)	15.0	38.6	13.5	(-161, 137)
	Week 36	130	195.4	45.5	188.5	(112, 422)	130	184.6 (46.3)	10.8	36.2	10.0	(-151, 116)
	Week 40	126	197.8	43.8	191.5	(117, 338)	126	185.6 (46.5)	12.1	39.7	10.5	(-145, 149)
	Week 44	125	197.5	46.7	192.0	(109, 346)	125	185.9 (46.6)	11.7	36.5	14.0	(-154, 129)
	Week 48	123	193.3	43.3	188.0	(116, 382)	123	184.9 (45.4)	8.3	36.9	9.0	(-172, 142)
	Week 52	120	193.9	49.0	188.0	(99, 475)	120	185.1 (45.9)	8.8	35.2	6.5	(-169, 169)
darbepoetin	Baseline	161	182.8	42.2	176.0	(94, 373)						
	Week 2	160	183.4	44.6	177.5	(94, 426)	160	182.8 (42.3)	0.6	30.9	2.0	(-176, 152)
	Week 4	159	184.4	45.2	178.0	(79, 517)	159	182.7 (42.4)	1.8	34.0	1.0	(-181, 275)
	Week 6	159	182.3	39.7	177.0	(91, 406)	159	182.7 (42.4)	-0.4	30.3	2.0	(-175, 194)
	Week 8	158	182.7	37.8	179.0	(85, 325)	158	182.8 (42.5)	-0.1	29.2	3.5	(-162, 140)
	Week 10	157	181.1	37.4	178.0	(79, 326)	157	182.6 (42.6)	-1.5	26.8	3.0	(-172, 54)
	Week 12	157	180.3	37.3	177.0	(70, 292)	157	182.6 (42.6)	-2.3	26.9	0.0	(-163, 62)
	Week 16	156	182.1	38.1	180.0	(80, 322)	156	182.8 (42.7)	-0.7	30.0	2.0	(-163, 89)
	Week 20	154	183.6	38.2	179.0	(74, 309)	154	183.2 (42.7)	0.4	28.7	1.0	(-132, 79)
	Week 24	153	187.5	41.9	185.0	(79, 423)	153	182.2 (40.8)	5.3	37.0	6.0	(-159, 296)
	Week 28	150	188.3	45.3	184.0	(80, 447)	150	182.5 (41.0)	5.8	26.8	7.5	(-126, 87)
	Week 32	147	188.1	46.7	181.0	(103, 486)	147	182.6 (41.1)	5.5	29.0	6.0	(-147, 113)
	Week 36	144	187.9	43.3	182.5	(80, 336)	144	181.5 (40.6)	6.3	30.4	5.0	(-130, 107)
	Week 40	144	185.7	41.0	179.0	(83, 327)	144	181.8 (40.6)	4.0	29.0	4.0	(-122, 107)
	Week 44	141	187.4	45.8	183.0	(98, 460)	141	182.0 (40.8)	5.4	36.6	3.0	(-112, 256)
	Week 48	135	184.4	42.7	183.0	(71, 387)	135	181.7 (40.9)	2.8	32.5	3.0	(-162, 94)
	Week 52	135	180.3	37.9	176.0	(76, 311)	135	181.7 (40.9)	-1.3	27.6	0.0	(-136, 63)

表 2.7.4.9－79 臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Gamma Glutamyl Transferase (U/L)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	19.9	17.8	15.0	(6, 143)						
	Week 2	160	19.6	18.0	15.0	(6, 132)	160	19.9 (17.9)	-0.3	4.9	0.0	(-19, 45)
	Week 4	157	19.3	19.5	14.0	(5, 187)	157	20.1 (18.0)	-0.8	8.0	-1.0	(-30, 79)
	Week 6	155	19.4	20.1	14.0	(6, 189)	155	20.1 (18.1)	-0.7	8.7	-1.0	(-35, 81)
	Week 8	152	17.8	14.6	13.0	(6, 109)	152	19.5 (16.8)	-1.7	5.3	-1.0	(-34, 16)
	Week 10	150	18.2	15.8	13.0	(7, 113)	150	19.6 (16.9)	-1.4	6.3	-1.0	(-31, 36)
	Week 12	148	18.3	16.8	14.0	(7, 128)	148	19.6 (17.0)	-1.3	6.3	-1.0	(-35, 45)
	Week 16	144	17.7	16.9	13.0	(6, 121)	144	19.2 (16.3)	-1.5	6.8	-1.0	(-22, 54)
	Week 20	140	18.1	17.8	13.0	(6, 127)	140	19.2 (16.4)	-1.1	8.7	-1.0	(-42, 55)
	Week 24	138	17.7	17.4	13.0	(7, 124)	138	19.3 (16.5)	-1.6	8.4	-1.0	(-43, 56)
	Week 28	132	17.9	16.2	13.0	(5, 119)	132	18.7 (12.9)	-0.8	10.6	-1.0	(-46, 62)
	Week 32	132	18.5	20.1	13.0	(5, 152)	132	19.6 (16.8)	-1.1	10.7	-1.0	(-46, 79)
	Week 36	130	18.8	21.5	14.0	(6, 159)	130	19.6 (16.9)	-0.8	13.4	-1.5	(-53, 107)
	Week 40	126	18.9	25.5	13.0	(6, 191)	126	19.8 (17.2)	-0.9	17.3	-1.0	(-52, 137)
	Week 44	125	18.8	23.5	14.0	(6, 190)	125	19.8 (17.2)	-1.0	15.4	-2.0	(-55, 138)
	Week 48	123	19.1	24.1	13.0	(6, 181)	123	19.8 (17.4)	-0.7	15.3	-1.0	(-55, 129)
	Week 52	120	19.4	26.3	13.0	(6, 207)	120	20.0 (17.6)	-0.6	16.6	-1.0	(-57, 141)
darbepoetin	Baseline	161	21.1	15.6	16.0	(7, 121)						
	Week 2	160	20.6	14.7	16.0	(6, 109)	160	21.2 (15.6)	-0.6	4.1	0.0	(-20, 20)
	Week 4	159	19.8	12.1	15.0	(7, 82)	159	20.7 (14.7)	-0.9	6.3	0.0	(-39, 28)
	Week 6	159	19.5	12.5	16.0	(7, 105)	159	20.7 (14.7)	-1.3	5.8	0.0	(-31, 19)
	Week 8	158	19.7	12.4	17.0	(6, 102)	158	20.8 (14.7)	-1.1	6.2	0.0	(-28, 26)
	Week 10	157	20.1	13.7	17.0	(6, 131)	157	20.8 (14.8)	-0.6	6.7	0.0	(-28, 30)
	Week 12	157	20.3	13.5	17.0	(6, 106)	157	20.8 (14.8)	-0.5	7.3	0.0	(-33, 39)
	Week 16	156	21.4	18.4	17.0	(6, 179)	156	20.8 (14.8)	0.7	12.4	0.0	(-27, 128)
	Week 20	154	22.5	16.1	18.0	(6, 97)	154	20.9 (14.8)	1.6	10.1	0.0	(-30, 58)
	Week 24	153	24.5	31.6	18.0	(6, 365)	153	20.8 (14.9)	3.7	29.1	1.0	(-38, 340)
	Week 28	150	23.9	19.6	17.0	(6, 124)	150	20.7 (14.7)	3.2	15.5	0.0	(-24, 108)
	Week 32	147	22.2	16.2	18.0	(6, 100)	147	20.6 (14.9)	1.5	9.7	0.0	(-26, 50)
	Week 36	144	21.8	15.6	17.0	(6, 97)	144	20.6 (14.9)	1.3	11.0	0.0	(-35, 44)
	Week 40	144	22.4	17.9	18.0	(6, 135)	144	20.6 (14.9)	1.8	14.8	0.0	(-56, 119)
	Week 44	141	23.4	19.8	17.0	(7, 167)	141	20.8 (15.0)	2.6	18.1	1.0	(-57, 155)
	Week 48	135	20.9	13.5	16.0	(7, 87)	135	20.2 (12.6)	0.7	10.2	0.0	(-29, 62)
	Week 52	135	21.2	14.2	17.0	(6, 93)	135	20.2 (12.6)	1.0	10.3	0.0	(-32, 77)

表 2.7.4.9－79 臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Sodium (mEq/L)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	139.6	2.8	140.0	(131, 146)						
	Week 2	160	139.6	2.5	140.0	(132, 146)	160	139.6 (2.8)	-0.1	2.4	0.0	(-8, 7)
	Week 4	157	139.8	2.7	140.0	(131, 145)	157	139.6 (2.8)	0.2	2.6	0.0	(-6, 7)
	Week 6	155	139.5	3.0	140.0	(131, 147)	155	139.6 (2.8)	-0.1	2.7	0.0	(-9, 6)
	Week 8	152	139.5	2.6	139.0	(133, 147)	152	139.7 (2.8)	-0.2	2.9	0.0	(-8, 8)
	Week 10	150	139.5	2.7	139.0	(132, 148)	150	139.7 (2.8)	-0.2	2.8	0.0	(-7, 7)
	Week 12	148	139.6	2.8	139.0	(133, 146)	148	139.7 (2.8)	-0.2	2.8	0.0	(-8, 10)
	Week 16	144	140.0	2.7	140.0	(133, 147)	144	139.8 (2.8)	0.2	2.6	0.0	(-7, 10)
	Week 20	140	140.0	2.7	140.0	(133, 147)	140	139.8 (2.8)	0.2	2.7	0.5	(-7, 10)
	Week 24	138	140.2	2.5	140.0	(134, 145)	138	139.7 (2.8)	0.5	2.6	0.0	(-6, 8)
	Week 28	132	140.8	2.8	141.0	(132, 148)	132	139.8 (2.8)	1.1	2.9	1.0	(-7, 8)
	Week 32	132	141.0	2.9	141.0	(131, 148)	132	139.8 (2.8)	1.3	2.9	1.0	(-6, 9)
	Week 36	130	140.9	3.0	141.0	(133, 150)	130	139.8 (2.8)	1.2	3.2	1.0	(-8, 10)
	Week 40	126	140.7	2.8	141.0	(133, 148)	126	139.8 (2.8)	0.9	2.7	1.0	(-7, 8)
	Week 44	125	140.2	2.5	140.0	(134, 146)	125	139.8 (2.8)	0.3	2.8	0.0	(-7, 8)
	Week 48	123	139.7	3.1	140.0	(127, 149)	123	139.8 (2.8)	-0.1	2.8	0.0	(-10, 9)
	Week 52	120	139.7	2.8	140.0	(130, 145)	120	139.8 (2.9)	-0.1	2.6	0.0	(-10, 9)
darbepoetin	Baseline	161	139.3	2.9	139.0	(130, 146)						
	Week 2	160	139.4	2.8	139.0	(132, 147)	160	139.3 (2.9)	0.1	2.7	0.0	(-6, 9)
	Week 4	159	139.3	2.7	139.0	(131, 146)	159	139.3 (2.9)	0.1	2.5	0.0	(-7, 10)
	Week 6	159	139.3	2.8	139.0	(132, 149)	159	139.3 (2.9)	0.0	2.7	0.0	(-5, 9)
	Week 8	158	139.2	2.6	139.0	(127, 146)	158	139.3 (2.9)	-0.1	2.7	0.0	(-7, 10)
	Week 10	157	139.1	2.8	139.0	(131, 148)	157	139.3 (2.9)	-0.2	2.9	0.0	(-8, 11)
	Week 12	157	139.3	2.8	139.0	(132, 146)	157	139.3 (2.9)	0.0	3.0	0.0	(-10, 7)
	Week 16	156	139.3	2.9	139.0	(127, 147)	156	139.3 (2.9)	0.0	3.1	0.0	(-17, 8)
	Week 20	154	139.3	2.8	139.0	(131, 148)	154	139.4 (2.9)	-0.1	2.9	0.0	(-7, 10)
	Week 24	153	139.4	2.6	139.0	(133, 146)	153	139.4 (2.9)	0.1	2.9	0.0	(-8, 8)
	Week 28	150	140.1	2.5	140.0	(133, 147)	150	139.4 (2.9)	0.7	2.6	1.0	(-5, 7)
	Week 32	147	140.2	2.6	140.0	(132, 149)	147	139.4 (2.8)	0.8	2.7	1.0	(-8, 7)
	Week 36	144	139.9	2.8	140.0	(133, 149)	144	139.4 (2.8)	0.5	3.0	1.0	(-7, 8)
	Week 40	144	139.8	2.7	140.0	(132, 146)	144	139.3 (2.9)	0.4	2.8	1.0	(-7, 7)
	Week 44	141	139.5	2.5	140.0	(135, 147)	141	139.3 (2.9)	0.2	2.8	0.0	(-6, 11)
	Week 48	135	139.5	2.6	139.0	(133, 147)	135	139.3 (2.9)	0.2	2.5	0.0	(-5, 7)
	Week 52	135	139.2	2.6	139.0	(132, 148)	135	139.3 (2.9)	-0.1	2.4	0.0	(-6, 7)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Potassium (mEq/L)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	4.86	0.64	4.80	(3.4, 6.7)						
	Week 2	160	4.82	0.66	4.80	(3.4, 7.6)	160	4.86 (0.64)	-0.03	0.49	-0.10	(-1.7, 1.8)
	Week 4	157	4.82	0.59	4.80	(3.4, 6.7)	157	4.86 (0.64)	-0.04	0.55	0.00	(-1.8, 1.6)
	Week 6	155	4.81	0.66	4.70	(3.5, 6.7)	155	4.85 (0.64)	-0.04	0.52	0.00	(-1.7, 1.8)
	Week 8	152	4.76	0.62	4.80	(3.2, 7.3)	152	4.85 (0.64)	-0.09	0.55	-0.10	(-1.5, 1.5)
	Week 10	150	4.76	0.66	4.70	(3.2, 7.2)	150	4.84 (0.63)	-0.08	0.56	-0.10	(-1.7, 1.9)
	Week 12	148	4.74	0.61	4.75	(3.2, 6.4)	148	4.84 (0.63)	-0.10	0.57	-0.10	(-2.0, 1.8)
	Week 16	144	4.69	0.65	4.70	(3.4, 6.9)	144	4.84 (0.64)	-0.14	0.61	-0.10	(-1.7, 2.0)
	Week 20	140	4.75	0.68	4.70	(3.2, 6.9)	140	4.85 (0.64)	-0.11	0.58	-0.10	(-1.5, 2.5)
	Week 24	138	4.80	0.76	4.80	(3.2, 8.0)	138	4.85 (0.64)	-0.05	0.64	-0.10	(-1.6, 2.7)
	Week 28	132	4.77	0.69	4.70	(3.0, 7.3)	132	4.83 (0.64)	-0.07	0.67	-0.10	(-2.2, 2.9)
	Week 32	132	4.84	0.67	4.90	(3.1, 6.7)	132	4.82 (0.63)	0.02	0.59	0.10	(-2.1, 1.6)
	Week 36	130	4.86	0.71	4.80	(3.1, 7.1)	130	4.82 (0.62)	0.04	0.55	0.10	(-1.9, 1.3)
	Week 40	126	4.84	0.63	4.80	(3.4, 6.8)	126	4.83 (0.63)	0.01	0.59	0.00	(-2.0, 1.5)
	Week 44	125	4.90	0.74	4.80	(3.3, 7.0)	125	4.84 (0.62)	0.07	0.60	0.10	(-1.8, 2.2)
	Week 48	123	4.83	0.62	4.80	(3.4, 6.7)	123	4.83 (0.62)	0.00	0.61	0.00	(-1.7, 2.0)
	Week 52	120	4.80	0.69	4.70	(3.3, 6.7)	120	4.84 (0.62)	-0.04	0.65	-0.10	(-1.9, 2.2)
darbepoetin	Baseline	161	4.82	0.64	4.80	(3.3, 6.3)						
	Week 2	160	4.85	0.64	4.80	(3.5, 6.5)	160	4.81 (0.63)	0.04	0.41	0.05	(-1.3, 1.0)
	Week 4	159	4.86	0.68	4.90	(3.3, 7.4)	159	4.81 (0.63)	0.05	0.47	0.00	(-1.3, 2.1)
	Week 6	159	4.79	0.67	4.80	(3.4, 6.6)	159	4.81 (0.63)	-0.02	0.47	0.00	(-1.2, 1.7)
	Week 8	158	4.83	0.69	4.90	(3.2, 6.9)	158	4.82 (0.63)	0.02	0.51	0.00	(-2.1, 2.0)
	Week 10	157	4.80	0.68	4.80	(3.1, 6.8)	157	4.82 (0.64)	-0.02	0.55	0.00	(-1.9, 1.6)
	Week 12	157	4.78	0.66	4.80	(3.2, 6.7)	157	4.82 (0.64)	-0.04	0.53	-0.10	(-1.5, 1.7)
	Week 16	156	4.73	0.63	4.70	(3.4, 6.5)	156	4.82 (0.64)	-0.09	0.50	0.00	(-1.9, 1.5)
	Week 20	154	4.73	0.70	4.70	(3.0, 6.8)	154	4.82 (0.63)	-0.09	0.52	-0.15	(-1.6, 1.5)
	Week 24	153	4.82	0.67	4.80	(3.2, 6.4)	153	4.82 (0.64)	0.00	0.48	0.00	(-1.3, 1.5)
	Week 28	150	4.86	0.69	4.80	(3.4, 6.7)	150	4.82 (0.63)	0.03	0.53	0.00	(-1.6, 1.8)
	Week 32	147	4.88	0.71	4.80	(3.2, 6.9)	147	4.83 (0.63)	0.06	0.58	0.10	(-1.4, 2.1)
	Week 36	144	4.89	0.74	4.80	(3.4, 7.1)	144	4.82 (0.64)	0.07	0.62	0.10	(-1.6, 1.9)
	Week 40	144	4.88	0.67	4.90	(3.4, 6.6)	144	4.81 (0.63)	0.07	0.60	0.00	(-1.6, 2.1)
	Week 44	141	4.83	0.66	4.90	(3.2, 6.5)	141	4.82 (0.64)	0.01	0.62	0.00	(-1.9, 1.9)
	Week 48	135	4.77	0.65	4.80	(3.2, 6.6)	135	4.82 (0.63)	-0.05	0.57	0.00	(-1.6, 1.5)
	Week 52	135	4.76	0.65	4.80	(3.1, 6.4)	135	4.82 (0.63)	-0.07	0.53	0.00	(-1.4, 1.7)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Chloride (mEq/L)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	103.4	3.1	104.0	(93, 112)						
	Week 2	160	103.1	3.0	103.0	(94, 111)	160	103.4 (3.1)	-0.3	2.2	0.0	(-7, 5)
	Week 4	157	103.3	3.1	103.0	(96, 110)	157	103.4 (3.0)	-0.1	2.5	0.0	(-7, 8)
	Week 6	155	103.4	3.5	103.0	(94, 112)	155	103.4 (3.0)	0.0	2.8	0.0	(-8, 9)
	Week 8	152	103.3	3.3	103.0	(93, 115)	152	103.4 (3.0)	-0.2	2.8	0.0	(-8, 7)
	Week 10	150	103.5	3.3	104.0	(92, 112)	150	103.4 (3.0)	0.1	2.7	0.0	(-7, 9)
	Week 12	148	103.4	3.3	103.0	(96, 114)	148	103.4 (3.0)	0.0	2.7	0.0	(-9, 7)
	Week 16	144	103.3	3.3	104.0	(92, 113)	144	103.4 (3.1)	-0.1	2.7	0.0	(-7, 8)
	Week 20	140	103.4	3.1	104.0	(94, 112)	140	103.4 (3.0)	0.0	2.6	0.0	(-8, 6)
	Week 24	138	103.4	3.1	103.0	(95, 111)	138	103.3 (3.0)	0.2	2.6	0.0	(-9, 8)
	Week 28	132	104.0	3.4	104.0	(94, 112)	132	103.3 (3.0)	0.8	3.2	1.0	(-11, 8)
	Week 32	132	103.9	3.2	104.0	(96, 114)	132	103.3 (3.0)	0.6	3.0	1.0	(-10, 8)
	Week 36	130	103.9	3.6	104.0	(94, 113)	130	103.3 (3.0)	0.6	3.4	1.0	(-9, 8)
	Week 40	126	103.8	3.2	104.0	(98, 112)	126	103.3 (3.1)	0.5	2.9	0.0	(-7, 8)
	Week 44	125	103.3	3.2	104.0	(94, 112)	125	103.3 (3.0)	0.0	2.9	0.0	(-7, 7)
	Week 48	123	102.8	3.8	103.0	(91, 112)	123	103.3 (3.1)	-0.5	3.1	0.0	(-13, 5)
	Week 52	120	102.9	3.6	103.0	(92, 111)	120	103.2 (3.1)	-0.3	3.1	0.0	(-12, 8)
darbepoetin	Baseline	161	103.0	3.4	103.0	(90, 113)						
	Week 2	160	102.8	3.1	103.0	(90, 111)	160	102.9 (3.4)	-0.1	2.3	0.0	(-5, 9)
	Week 4	159	102.7	3.3	103.0	(89, 112)	159	102.9 (3.4)	-0.3	2.4	0.0	(-6, 11)
	Week 6	159	102.9	3.6	103.0	(86, 111)	159	102.9 (3.4)	0.0	2.7	0.0	(-5, 11)
	Week 8	158	103.3	3.3	103.0	(89, 112)	158	102.9 (3.4)	0.3	2.7	0.0	(-6, 12)
	Week 10	157	102.9	3.3	103.0	(86, 110)	157	103.0 (3.4)	-0.1	2.9	0.0	(-8, 11)
	Week 12	157	103.0	3.6	103.0	(86, 113)	157	103.0 (3.4)	0.1	3.0	0.0	(-9, 9)
	Week 16	156	103.1	4.1	103.0	(71, 111)	156	103.0 (3.5)	0.2	3.3	0.0	(-19, 10)
	Week 20	154	103.2	3.5	103.0	(85, 113)	154	103.0 (3.5)	0.2	3.0	0.0	(-10, 12)
	Week 24	153	102.9	3.2	103.0	(84, 110)	153	103.0 (3.5)	-0.2	3.0	0.0	(-8, 9)
	Week 28	150	103.8	3.1	104.0	(92, 116)	150	103.0 (3.5)	0.8	2.8	1.0	(-6, 8)
	Week 32	147	103.6	3.3	104.0	(84, 111)	147	103.0 (3.3)	0.5	2.9	0.0	(-7, 7)
	Week 36	144	103.0	3.5	103.0	(82, 112)	144	103.0 (3.3)	0.0	3.0	0.0	(-8, 12)
	Week 40	144	103.0	3.1	103.0	(94, 111)	144	102.9 (3.4)	0.1	2.8	0.0	(-7, 6)
	Week 44	141	102.8	3.2	103.0	(92, 112)	141	102.9 (3.4)	-0.1	3.1	0.0	(-7, 13)
	Week 48	135	102.9	3.5	103.0	(84, 112)	135	102.8 (3.4)	0.1	2.7	0.0	(-7, 11)
	Week 52	135	102.7	3.6	103.0	(81, 115)	135	102.8 (3.4)	-0.2	2.9	0.0	(-9, 11)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Calcium (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	8.54	0.74	8.50	(5.8, 10.4)						
	Week 2	160	8.41	0.71	8.40	(6.2, 10.3)	160	8.53 (0.74)	-0.12	0.47	-0.10	(-1.9, 3.2)
	Week 4	157	8.46	0.72	8.40	(6.4, 10.1)	157	8.54 (0.74)	-0.08	0.54	-0.10	(-1.5, 3.6)
	Week 6	155	8.39	0.67	8.50	(6.3, 9.8)	155	8.54 (0.74)	-0.14	0.52	-0.10	(-2.0, 3.1)
	Week 8	152	8.42	0.73	8.50	(6.4, 11.0)	152	8.52 (0.73)	-0.10	0.59	-0.10	(-1.9, 3.0)
	Week 10	150	8.46	0.70	8.50	(6.6, 10.3)	150	8.52 (0.73)	-0.05	0.57	-0.05	(-2.5, 2.1)
	Week 12	148	8.53	0.69	8.60	(6.7, 10.4)	148	8.51 (0.74)	0.02	0.60	0.00	(-2.3, 2.4)
	Week 16	144	8.54	0.67	8.50	(6.7, 10.4)	144	8.53 (0.71)	0.02	0.66	0.00	(-2.5, 2.4)
	Week 20	140	8.51	0.67	8.50	(6.8, 10.3)	140	8.52 (0.71)	-0.02	0.67	0.00	(-2.1, 3.6)
	Week 24	138	8.67	0.70	8.60	(6.9, 10.8)	138	8.52 (0.72)	0.14	0.66	0.10	(-1.7, 1.9)
	Week 28	132	8.66	0.70	8.60	(7.1, 11.0)	132	8.53 (0.72)	0.13	0.70	0.10	(-2.0, 2.5)
	Week 32	132	8.65	0.69	8.70	(7.1, 10.2)	132	8.52 (0.72)	0.13	0.62	0.10	(-1.8, 1.7)
	Week 36	130	8.65	0.66	8.60	(6.8, 11.0)	130	8.52 (0.73)	0.13	0.62	0.10	(-1.7, 1.8)
	Week 40	126	8.54	0.62	8.50	(7.1, 10.2)	126	8.51 (0.74)	0.02	0.69	0.00	(-1.8, 2.0)
	Week 44	125	8.63	0.70	8.60	(6.8, 10.3)	125	8.53 (0.73)	0.10	0.72	0.10	(-1.8, 3.0)
	Week 48	123	8.63	0.69	8.70	(7.0, 10.4)	123	8.53 (0.73)	0.10	0.72	0.10	(-1.8, 3.3)
	Week 52	120	8.53	0.69	8.50	(7.0, 10.9)	120	8.54 (0.73)	-0.01	0.72	-0.10	(-2.0, 2.7)
darbepoetin	Baseline	161	8.64	0.65	8.70	(6.7, 10.6)						
	Week 2	160	8.55	0.66	8.60	(6.7, 10.4)	160	8.65 (0.65)	-0.10	0.49	-0.10	(-2.4, 1.2)
	Week 4	159	8.58	0.63	8.60	(7.0, 10.3)	159	8.64 (0.65)	-0.06	0.47	0.00	(-2.2, 1.4)
	Week 6	159	8.54	0.65	8.50	(6.7, 10.5)	159	8.64 (0.65)	-0.10	0.51	-0.10	(-2.0, 1.7)
	Week 8	158	8.58	0.63	8.60	(6.2, 10.8)	158	8.64 (0.65)	-0.07	0.51	-0.10	(-1.6, 2.7)
	Week 10	157	8.63	0.66	8.60	(6.7, 11.0)	157	8.64 (0.65)	-0.02	0.58	-0.10	(-1.8, 2.9)
	Week 12	157	8.67	0.66	8.70	(6.8, 11.0)	157	8.64 (0.65)	0.02	0.54	0.00	(-1.7, 2.5)
	Week 16	156	8.67	0.62	8.60	(7.3, 11.1)	156	8.63 (0.64)	0.04	0.54	0.00	(-1.8, 2.0)
	Week 20	154	8.65	0.61	8.60	(6.9, 11.2)	154	8.64 (0.64)	0.01	0.52	-0.05	(-1.8, 1.8)
	Week 24	153	8.71	0.61	8.70	(7.2, 10.3)	153	8.64 (0.65)	0.07	0.58	0.00	(-2.5, 2.3)
	Week 28	150	8.69	0.58	8.70	(6.9, 10.2)	150	8.63 (0.65)	0.06	0.64	0.05	(-3.3, 2.5)
	Week 32	147	8.74	0.63	8.70	(6.9, 11.0)	147	8.64 (0.65)	0.10	0.69	0.10	(-2.6, 1.9)
	Week 36	144	8.68	0.64	8.70	(7.0, 10.5)	144	8.65 (0.65)	0.03	0.71	0.10	(-3.1, 2.0)
	Week 40	144	8.64	0.66	8.70	(7.0, 10.6)	144	8.64 (0.64)	0.00	0.74	0.00	(-3.1, 2.6)
	Week 44	141	8.75	0.66	8.70	(7.0, 10.8)	141	8.65 (0.65)	0.11	0.72	0.10	(-3.1, 2.4)
	Week 48	135	8.73	0.67	8.70	(7.0, 10.9)	135	8.65 (0.63)	0.07	0.68	0.00	(-2.5, 2.3)
	Week 52	135	8.69	0.64	8.70	(6.5, 10.5)	135	8.65 (0.63)	0.03	0.69	0.10	(-3.2, 2.3)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Phosphate (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	5.37	1.17	5.30	(2.7, 9.8)						
	Week 2	160	5.43	1.21	5.40	(1.3, 10.4)	160	5.37 (1.18)	0.06	1.03	0.10	(-2.9, 3.0)
	Week 4	157	5.37	1.12	5.20	(3.0, 8.8)	157	5.38 (1.16)	-0.01	1.08	-0.10	(-3.0, 2.9)
	Week 6	155	5.46	1.38	5.30	(3.4, 11.7)	155	5.39 (1.17)	0.08	1.30	0.00	(-3.3, 3.6)
	Week 8	152	5.38	1.30	5.10	(2.9, 10.0)	152	5.40 (1.16)	-0.02	1.24	-0.10	(-2.5, 3.6)
	Week 10	150	5.27	1.28	5.20	(2.6, 10.1)	150	5.41 (1.16)	-0.14	1.15	-0.20	(-2.8, 4.4)
	Week 12	148	5.27	1.23	5.10	(2.7, 8.7)	148	5.43 (1.16)	-0.16	1.13	-0.20	(-3.4, 4.2)
	Week 16	144	5.17	1.17	5.10	(2.5, 9.3)	144	5.42 (1.17)	-0.25	1.12	-0.30	(-3.4, 2.9)
	Week 20	140	5.18	1.38	5.00	(2.7, 12.9)	140	5.42 (1.18)	-0.24	1.42	-0.40	(-2.8, 9.3)
	Week 24	138	5.28	1.23	5.20	(3.0, 10.3)	138	5.41 (1.18)	-0.13	1.28	-0.15	(-3.1, 3.4)
	Week 28	132	5.38	1.23	5.20	(2.8, 10.1)	132	5.42 (1.19)	-0.04	1.26	-0.10	(-2.6, 6.1)
	Week 32	132	5.42	1.26	5.40	(3.1, 9.5)	132	5.40 (1.20)	0.02	1.27	-0.05	(-3.1, 3.4)
	Week 36	130	5.55	1.28	5.50	(2.5, 9.5)	130	5.42 (1.18)	0.12	1.37	0.10	(-4.1, 3.8)
	Week 40	126	5.44	1.19	5.40	(2.5, 9.5)	126	5.43 (1.19)	0.02	1.36	-0.10	(-4.2, 5.3)
	Week 44	125	5.71	1.28	5.60	(2.1, 9.5)	125	5.44 (1.19)	0.26	1.38	0.30	(-4.0, 3.7)
	Week 48	123	5.52	1.22	5.30	(3.1, 8.7)	123	5.45 (1.19)	0.06	1.40	0.00	(-3.6, 5.3)
	Week 52	120	5.30	1.21	5.35	(2.7, 9.1)	120	5.45 (1.21)	-0.15	1.28	-0.05	(-4.5, 3.2)
darbepoetin	Baseline	161	5.47	1.21	5.50	(2.2, 9.7)						
	Week 2	160	5.48	1.33	5.35	(2.2, 10.5)	160	5.47 (1.21)	0.01	1.01	-0.10	(-2.5, 3.6)
	Week 4	159	5.54	1.27	5.50	(1.8, 9.8)	159	5.46 (1.22)	0.07	0.92	0.00	(-2.3, 2.8)
	Week 6	159	5.37	1.29	5.30	(1.2, 9.6)	159	5.46 (1.22)	-0.09	1.06	0.00	(-2.9, 3.3)
	Week 8	158	5.23	1.19	5.10	(1.5, 8.3)	158	5.46 (1.22)	-0.24	1.15	-0.20	(-4.0, 3.8)
	Week 10	157	5.24	1.33	5.10	(1.8, 8.5)	157	5.47 (1.22)	-0.23	1.22	-0.30	(-4.1, 3.3)
	Week 12	157	5.17	1.24	5.20	(1.3, 9.2)	157	5.47 (1.22)	-0.30	1.16	-0.20	(-3.3, 3.3)
	Week 16	156	5.08	1.25	5.10	(1.3, 8.8)	156	5.46 (1.23)	-0.38	1.16	-0.35	(-3.7, 4.4)
	Week 20	154	5.16	1.30	5.10	(2.2, 9.9)	154	5.45 (1.22)	-0.29	1.15	-0.30	(-3.5, 2.8)
	Week 24	153	5.30	1.24	5.30	(1.7, 10.1)	153	5.45 (1.23)	-0.15	1.17	-0.10	(-3.6, 3.4)
	Week 28	150	5.42	1.37	5.35	(1.4, 11.6)	150	5.45 (1.22)	-0.03	1.18	0.10	(-3.3, 4.0)
	Week 32	147	5.50	1.31	5.50	(1.1, 9.7)	147	5.45 (1.23)	0.05	1.14	0.00	(-2.4, 3.3)
	Week 36	144	5.48	1.26	5.60	(2.1, 11.1)	144	5.47 (1.23)	0.01	1.29	-0.20	(-3.6, 4.6)
	Week 40	144	5.51	1.29	5.50	(2.3, 10.0)	144	5.48 (1.23)	0.04	1.47	0.20	(-4.1, 3.7)
	Week 44	141	5.39	1.25	5.40	(2.1, 9.1)	141	5.48 (1.24)	-0.09	1.40	-0.10	(-4.5, 3.8)
	Week 48	135	5.45	1.33	5.50	(2.3, 10.1)	135	5.49 (1.26)	-0.05	1.46	0.00	(-3.7, 4.2)
	Week 52	135	5.38	1.20	5.30	(2.8, 9.9)	135	5.49 (1.26)	-0.11	1.31	-0.10	(-4.4, 3.8)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Magnesium (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	2.39	0.32	2.40	(1.4, 3.6)						
	Week 2	160	2.31	0.29	2.30	(1.6, 3.3)	160	2.39 (0.32)	-0.08	0.17	-0.10	(-0.9, 0.3)
	Week 4	157	2.30	0.33	2.30	(1.3, 3.4)	157	2.39 (0.33)	-0.09	0.19	-0.10	(-0.7, 0.4)
	Week 6	155	2.29	0.31	2.20	(1.7, 3.2)	155	2.39 (0.33)	-0.10	0.18	-0.10	(-0.6, 0.4)
	Week 8	152	2.28	0.31	2.20	(1.5, 3.1)	152	2.38 (0.32)	-0.10	0.19	-0.10	(-0.7, 0.3)
	Week 10	150	2.30	0.34	2.25	(1.6, 3.9)	150	2.38 (0.32)	-0.08	0.21	-0.10	(-0.6, 0.7)
	Week 12	148	2.30	0.32	2.30	(1.7, 3.5)	148	2.38 (0.32)	-0.08	0.19	-0.10	(-0.7, 0.5)
	Week 16	144	2.28	0.29	2.20	(1.7, 3.1)	144	2.38 (0.33)	-0.10	0.21	-0.10	(-0.7, 0.4)
	Week 20	140	2.29	0.33	2.30	(1.6, 3.2)	140	2.38 (0.33)	-0.09	0.21	-0.10	(-0.7, 0.4)
	Week 24	138	2.31	0.35	2.30	(1.6, 3.6)	138	2.38 (0.33)	-0.07	0.23	-0.10	(-0.7, 0.8)
	Week 28	132	2.37	0.31	2.30	(1.8, 3.2)	132	2.37 (0.33)	-0.01	0.23	0.00	(-0.8, 0.6)
	Week 32	132	2.41	0.32	2.40	(1.7, 3.3)	132	2.37 (0.33)	0.04	0.24	0.10	(-0.7, 0.7)
	Week 36	130	2.41	0.31	2.40	(1.8, 3.4)	130	2.36 (0.32)	0.06	0.23	0.10	(-0.5, 0.8)
	Week 40	126	2.41	0.32	2.35	(1.5, 3.4)	126	2.36 (0.32)	0.05	0.21	0.00	(-0.6, 0.7)
	Week 44	125	2.42	0.33	2.40	(1.8, 3.3)	125	2.36 (0.31)	0.07	0.23	0.10	(-0.7, 0.8)
	Week 48	123	2.40	0.30	2.40	(1.8, 3.2)	123	2.36 (0.31)	0.04	0.24	0.00	(-0.5, 0.7)
	Week 52	120	2.37	0.32	2.30	(1.6, 3.2)	120	2.36 (0.32)	0.01	0.24	0.00	(-0.5, 0.7)
darbepoetin	Baseline	161	2.40	0.34	2.40	(1.6, 3.6)						
	Week 2	160	2.38	0.37	2.40	(1.5, 3.8)	160	2.40 (0.34)	-0.01	0.18	0.00	(-0.5, 0.7)
	Week 4	159	2.41	0.34	2.40	(1.5, 3.6)	159	2.40 (0.34)	0.02	0.18	0.00	(-0.5, 0.5)
	Week 6	159	2.38	0.35	2.40	(1.6, 3.6)	159	2.40 (0.34)	-0.02	0.19	0.00	(-0.5, 0.7)
	Week 8	158	2.38	0.36	2.40	(1.5, 3.8)	158	2.40 (0.34)	-0.01	0.20	0.00	(-0.7, 0.6)
	Week 10	157	2.37	0.37	2.40	(1.5, 3.7)	157	2.39 (0.34)	-0.02	0.20	0.00	(-0.6, 0.8)
	Week 12	157	2.38	0.36	2.30	(1.6, 3.9)	157	2.39 (0.34)	-0.01	0.20	0.00	(-0.5, 0.8)
	Week 16	156	2.34	0.32	2.30	(1.6, 3.5)	156	2.39 (0.33)	-0.05	0.18	0.00	(-0.5, 0.5)
	Week 20	154	2.32	0.33	2.30	(1.5, 3.5)	154	2.39 (0.33)	-0.06	0.21	-0.10	(-0.6, 0.6)
	Week 24	153	2.36	0.32	2.40	(1.6, 3.4)	153	2.39 (0.33)	-0.02	0.19	0.00	(-0.5, 0.5)
	Week 28	150	2.44	0.37	2.50	(1.6, 4.0)	150	2.39 (0.33)	0.05	0.24	0.10	(-0.5, 0.7)
	Week 32	147	2.49	0.37	2.50	(1.6, 4.0)	147	2.40 (0.33)	0.09	0.23	0.10	(-0.6, 0.6)
	Week 36	144	2.51	0.35	2.50	(1.6, 3.7)	144	2.40 (0.32)	0.10	0.21	0.10	(-0.6, 0.9)
	Week 40	144	2.49	0.36	2.50	(1.6, 3.6)	144	2.40 (0.32)	0.09	0.22	0.10	(-0.4, 0.7)
	Week 44	141	2.50	0.36	2.50	(1.6, 3.5)	141	2.40 (0.32)	0.10	0.23	0.10	(-0.6, 0.7)
	Week 48	135	2.47	0.33	2.50	(1.7, 3.6)	135	2.40 (0.32)	0.07	0.23	0.10	(-0.8, 0.8)
	Week 52	135	2.44	0.33	2.40	(1.7, 3.3)	135	2.40 (0.32)	0.04	0.22	0.10	(-0.8, 0.5)

表 2.7.4.9－79 臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Bicarbonate (mmol/L)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	17.02	2.44	16.80	(11.2, 24.6)						
	Week 2	160	16.57	2.20	16.40	(11.1, 23.8)	160	17.04 (2.45)	-0.47	1.91	-0.40	(-4.9, 5.3)
	Week 4	157	16.58	2.05	16.50	(11.1, 23.0)	157	17.04 (2.47)	-0.47	1.84	-0.30	(-5.8, 4.1)
	Week 6	155	16.70	2.25	16.60	(11.3, 22.8)	155	17.04 (2.48)	-0.34	1.88	-0.30	(-5.4, 4.2)
	Week 8	152	16.80	2.14	16.90	(11.9, 22.3)	152	17.04 (2.50)	-0.24	2.12	0.10	(-6.8, 3.8)
	Week 10	150	16.81	2.28	16.65	(10.9, 22.8)	150	17.03 (2.52)	-0.22	2.09	-0.10	(-8.3, 4.9)
	Week 12	148	16.65	2.31	16.75	(10.8, 23.1)	148	17.03 (2.53)	-0.38	2.02	-0.30	(-7.6, 6.4)
	Week 16	144	17.12	2.47	17.35	(10.7, 24.2)	144	17.05 (2.56)	0.07	2.37	-0.10	(-8.4, 6.2)
	Week 20	140	16.77	2.28	16.70	(10.1, 22.3)	140	17.08 (2.58)	-0.31	2.15	0.05	(-8.3, 4.4)
	Week 24	138	17.22	2.26	17.15	(11.4, 23.5)	138	17.08 (2.60)	0.14	2.20	0.00	(-6.0, 6.7)
	Week 28	132	17.49	2.18	17.45	(11.5, 23.6)	132	17.11 (2.60)	0.38	2.27	0.75	(-6.6, 6.0)
	Week 32	132	17.65	2.20	17.50	(13.1, 25.0)	132	17.14 (2.58)	0.51	2.18	0.50	(-6.3, 6.8)
	Week 36	130	17.59	2.09	17.35	(11.8, 25.3)	130	17.11 (2.60)	0.48	2.15	0.60	(-5.9, 7.1)
	Week 40	126	17.51	2.26	17.20	(11.4, 24.5)	126	17.11 (2.63)	0.40	2.25	0.50	(-6.7, 6.3)
	Week 44	125	17.52	2.21	17.40	(12.4, 23.3)	125	17.08 (2.61)	0.44	2.26	0.50	(-7.3, 5.4)
	Week 48	123	17.71	2.38	17.80	(10.9, 25.1)	123	17.10 (2.62)	0.61	2.23	0.70	(-5.6, 6.9)
	Week 52	120	17.99	2.16	18.05	(10.8, 25.3)	120	17.15 (2.62)	0.84	2.43	1.05	(-5.8, 7.1)
darbepoetin	Baseline	161	17.18	2.35	17.10	(12.3, 29.2)						
	Week 2	160	16.93	2.36	16.90	(11.0, 28.9)	160	17.19 (2.35)	-0.26	1.87	-0.20	(-6.0, 4.0)
	Week 4	159	16.71	2.37	16.70	(10.4, 29.8)	159	17.19 (2.36)	-0.48	1.79	-0.40	(-5.6, 3.8)
	Week 6	159	16.94	2.22	16.90	(10.7, 27.4)	159	17.19 (2.36)	-0.26	1.85	-0.20	(-5.0, 5.3)
	Week 8	158	16.75	2.06	16.70	(10.9, 28.3)	158	17.21 (2.36)	-0.46	1.89	-0.45	(-5.9, 5.0)
	Week 10	157	17.12	2.29	17.10	(9.5, 30.9)	157	17.21 (2.36)	-0.09	1.91	-0.20	(-6.6, 4.9)
	Week 12	157	16.91	2.41	17.10	(9.7, 29.9)	157	17.21 (2.36)	-0.30	1.96	-0.30	(-7.6, 3.9)
	Week 16	156	17.15	2.29	17.10	(11.5, 28.4)	156	17.21 (2.37)	-0.06	2.14	0.00	(-6.1, 5.0)
	Week 20	154	16.83	2.48	16.80	(7.1, 29.3)	154	17.20 (2.38)	-0.36	2.10	-0.30	(-9.4, 4.9)
	Week 24	153	17.21	2.23	17.10	(11.3, 27.1)	153	17.18 (2.37)	0.03	1.77	0.10	(-6.0, 5.9)
	Week 28	150	17.16	1.88	17.10	(11.1, 22.5)	150	17.20 (2.37)	-0.04	2.03	-0.10	(-6.7, 6.9)
	Week 32	147	17.39	2.03	17.20	(10.9, 24.1)	147	17.20 (2.38)	0.18	2.09	0.20	(-6.4, 5.8)
	Week 36	144	17.46	2.30	17.20	(13.2, 31.6)	144	17.25 (2.38)	0.22	2.10	0.55	(-8.7, 5.8)
	Week 40	144	17.47	2.11	17.65	(11.5, 24.2)	144	17.27 (2.37)	0.20	2.19	0.30	(-5.2, 6.6)
	Week 44	141	17.89	2.11	17.80	(12.5, 24.2)	141	17.28 (2.39)	0.61	2.13	0.70	(-5.0, 6.4)
	Week 48	135	18.07	2.55	17.90	(13.2, 35.3)	135	17.29 (2.44)	0.78	2.24	0.70	(-5.1, 6.9)
	Week 52	135	17.83	2.61	17.90	(9.6, 34.2)	135	17.29 (2.44)	0.54	2.20	0.60	(-6.8, 5.8)

表 2.7.4.9－79 臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Total Cholesterol (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	159.1	32.3	156.0	(78, 267)						
	Week 2	160	159.0	32.5	157.0	(80, 234)	160	158.8 (32.2)	0.2	14.0	1.0	(-36, 47)
	Week 4	157	157.2	32.5	156.0	(86, 264)	157	158.4 (32.3)	-1.2	16.0	0.0	(-49, 43)
	Week 6	155	159.4	34.5	159.0	(83, 274)	155	158.1 (32.4)	1.3	18.3	1.0	(-53, 48)
	Week 8	152	158.7	35.7	156.5	(82, 284)	152	158.2 (32.6)	0.6	19.4	0.5	(-47, 55)
	Week 10	150	159.1	34.6	160.5	(80, 262)	150	157.7 (32.4)	1.4	19.9	1.0	(-41, 68)
	Week 12	148	161.5	35.3	160.5	(89, 276)	148	158.2 (32.3)	3.3	20.0	4.0	(-48, 57)
	Week 16	144	161.2	36.2	158.5	(87, 260)	144	158.0 (32.6)	3.2	22.3	4.0	(-50, 73)
	Week 20	140	166.6	35.5	164.0	(91, 284)	140	158.2 (32.6)	8.4	21.9	7.0	(-43, 99)
	Week 24	138	166.4	34.8	167.5	(91, 282)	138	158.4 (32.7)	8.0	20.0	8.5	(-41, 73)
	Week 28	132	170.5	35.4	170.0	(93, 272)	132	158.3 (31.8)	12.2	20.9	11.5	(-49, 85)
	Week 32	132	172.1	35.4	168.5	(89, 278)	132	158.3 (31.9)	13.8	23.0	12.5	(-47, 94)
	Week 36	130	172.0	33.8	169.5	(89, 256)	130	158.6 (31.9)	13.4	25.2	12.5	(-46, 96)
	Week 40	126	170.8	36.8	166.5	(88, 266)	126	158.3 (31.8)	12.5	26.5	11.0	(-58, 89)
	Week 44	125	170.4	35.3	170.0	(95, 270)	125	159.1 (31.3)	11.3	26.3	10.0	(-65, 90)
	Week 48	123	167.5	35.0	167.0	(97, 261)	123	159.4 (31.4)	8.0	22.9	9.0	(-43, 89)
	Week 52	120	165.1	35.1	165.0	(97, 267)	120	159.7 (31.7)	5.4	23.7	6.0	(-54, 70)
darbepoetin	Baseline	161	158.5	33.8	153.0	(92, 265)						
	Week 2	160	157.9	33.2	155.5	(98, 299)	160	158.6 (33.9)	-0.7	12.7	0.5	(-34, 34)
	Week 4	159	158.4	33.4	155.0	(94, 295)	159	158.6 (34.0)	-0.3	13.6	0.0	(-41, 34)
	Week 6	159	157.3	34.1	153.0	(92, 300)	159	158.6 (34.0)	-1.4	13.2	-2.0	(-44, 35)
	Week 8	158	156.0	33.2	153.0	(91, 290)	158	158.8 (34.0)	-2.8	15.9	-1.0	(-67, 38)
	Week 10	157	156.0	33.7	152.0	(89, 277)	157	158.7 (34.1)	-2.7	15.5	-3.0	(-60, 45)
	Week 12	157	157.6	35.0	153.0	(90, 273)	157	158.7 (34.1)	-1.1	16.2	-1.0	(-66, 40)
	Week 16	156	157.5	35.2	154.0	(91, 306)	156	158.8 (34.2)	-1.3	17.8	1.0	(-73, 47)
	Week 20	154	158.8	35.4	156.0	(88, 296)	154	159.1 (34.2)	-0.4	18.3	1.0	(-55, 53)
	Week 24	153	162.7	37.0	159.0	(86, 288)	153	159.2 (34.4)	3.5	18.6	6.0	(-56, 64)
	Week 28	150	165.0	37.7	159.0	(89, 294)	150	159.3 (34.4)	5.8	18.3	6.5	(-53, 49)
	Week 32	147	167.7	36.6	167.0	(80, 279)	147	159.4 (34.7)	8.4	18.8	9.0	(-57, 47)
	Week 36	144	165.0	37.0	161.0	(96, 333)	144	159.1 (34.7)	6.0	19.8	6.0	(-58, 68)
	Week 40	144	165.8	36.7	165.5	(92, 313)	144	159.1 (34.8)	6.7	20.9	8.0	(-51, 75)
	Week 44	141	165.3	39.2	161.0	(81, 298)	141	159.2 (35.1)	6.1	21.2	6.0	(-61, 69)
	Week 48	135	162.4	38.5	157.0	(87, 325)	135	158.7 (34.6)	3.7	20.1	2.0	(-65, 65)
	Week 52	135	160.3	37.4	157.0	(96, 278)	135	158.7 (34.6)	1.6	20.0	1.0	(-75, 56)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:LDL Cholesterol (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	88.7	26.3	86.0	(33, 185)						
	Week 2	160	87.0	25.7	88.0	(33, 156)	160	88.4 (26.0)	-1.3	12.7	-1.0	(-52, 36)
	Week 4	157	86.6	26.3	89.0	(32, 171)	157	88.1 (26.0)	-1.5	13.2	-1.0	(-46, 44)
	Week 6	155	87.2	27.8	87.0	(26, 189)	155	87.8 (26.0)	-0.6	16.2	0.0	(-55, 56)
	Week 8	152	86.9	28.1	87.0	(29, 190)	152	87.8 (26.3)	-0.9	15.7	-1.0	(-48, 46)
	Week 10	150	86.7	27.7	86.0	(28, 153)	150	87.3 (25.7)	-0.6	16.6	-0.5	(-38, 69)
	Week 12	148	88.3	28.7	88.0	(31, 159)	148	87.7 (25.6)	0.6	17.2	1.5	(-42, 59)
	Week 16	144	88.7	29.5	87.0	(31, 169)	144	87.5 (25.7)	1.2	18.3	0.5	(-44, 81)
	Week 20	140	91.8	28.1	93.5	(34, 198)	140	87.4 (25.8)	4.4	16.0	4.0	(-37, 53)
	Week 24	138	89.9	27.7	93.5	(35, 164)	138	87.4 (25.9)	2.5	16.0	3.0	(-34, 60)
	Week 28	132	92.5	29.5	93.0	(27, 166)	132	87.6 (25.9)	4.9	17.4	5.0	(-46, 87)
	Week 32	132	94.1	28.7	96.0	(34, 178)	132	87.4 (26.0)	6.7	18.7	6.0	(-33, 85)
	Week 36	130	94.0	27.8	95.0	(27, 172)	130	87.8 (25.9)	6.2	20.8	4.0	(-42, 82)
	Week 40	126	92.4	29.7	92.0	(23, 172)	126	87.3 (25.7)	5.1	20.4	3.0	(-45, 80)
	Week 44	125	93.7	29.9	95.0	(35, 191)	125	87.9 (25.7)	5.8	21.8	3.0	(-67, 85)
	Week 48	123	92.1	27.5	94.0	(33, 166)	123	88.2 (25.9)	4.0	19.2	4.0	(-47, 81)
	Week 52	120	90.2	29.3	92.0	(34, 180)	120	88.3 (26.1)	1.9	19.1	3.5	(-54, 46)
darbepoetin	Baseline	161	86.2	26.0	82.0	(32, 173)						
	Week 2	160	86.1	27.1	85.0	(25, 189)	160	86.2 (28.1)	-0.2	10.7	0.0	(-35, 34)
	Week 4	159	86.2	27.1	85.0	(34, 193)	159	86.4 (28.1)	-0.2	10.9	0.0	(-42, 29)
	Week 6	159	86.2	27.7	84.0	(34, 204)	159	86.4 (28.1)	-0.3	11.6	0.0	(-34, 31)
	Week 8	158	84.4	26.5	83.5	(30, 187)	158	86.5 (28.2)	-2.1	12.3	-1.0	(-59, 25)
	Week 10	157	84.7	27.8	82.0	(27, 186)	157	86.5 (28.3)	-1.7	13.8	-2.0	(-66, 52)
	Week 12	157	85.2	28.0	81.0	(36, 177)	157	86.5 (28.3)	-1.3	13.3	0.0	(-60, 39)
	Week 16	156	85.1	28.3	81.5	(31, 201)	156	86.6 (28.3)	-1.5	14.3	-1.0	(-63, 36)
	Week 20	154	85.5	28.3	85.0	(34, 191)	154	86.9 (28.4)	-1.4	14.2	-1.0	(-59, 31)
	Week 24	153	86.7	29.1	85.0	(31, 190)	153	86.9 (28.5)	-0.2	13.4	0.0	(-49, 32)
	Week 28	150	87.8	30.4	83.0	(31, 189)	150	86.9 (28.6)	0.9	14.7	2.0	(-45, 38)
	Week 32	147	90.0	29.9	85.0	(34, 188)	147	87.1 (28.8)	2.9	15.4	3.0	(-61, 41)
	Week 36	144	88.2	29.9	86.0	(33, 230)	144	86.9 (28.9)	1.2	16.8	1.0	(-60, 57)
	Week 40	144	89.2	30.1	87.5	(36, 210)	144	86.8 (28.8)	2.3	17.3	3.0	(-53, 59)
	Week 44	141	89.9	31.4	90.0	(25, 201)	141	87.2 (28.8)	2.7	17.1	2.0	(-56, 58)
	Week 48	135	88.2	30.7	86.0	(26, 226)	135	86.9 (28.2)	1.3	17.4	1.0	(-66, 59)
	Week 52	135	87.0	29.9	84.0	(33, 207)	135	86.9 (28.2)	0.1	16.7	0.0	(-65, 45)

表 2.7.4.9－79 臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:HDL Cholesterol (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	48.5	15.5	47.0	(23, 103)						
	Week 2	160	45.7	14.6	43.5	(23, 92)	160	48.5 (15.6)	-2.8	5.6	-1.5	(-23, 10)
	Week 4	157	44.4	14.4	42.0	(22, 93)	157	48.3 (15.7)	-3.9	6.4	-3.0	(-27, 11)
	Week 6	155	44.4	15.4	41.0	(21, 107)	155	48.4 (15.7)	-4.0	6.1	-4.0	(-26, 9)
	Week 8	152	44.0	14.4	41.5	(22, 102)	152	48.6 (15.7)	-4.7	6.5	-4.0	(-34, 10)
	Week 10	150	43.8	14.2	41.5	(21, 98)	150	48.7 (15.8)	-4.9	7.0	-4.0	(-28, 9)
	Week 12	148	44.3	14.7	41.0	(21, 101)	148	48.6 (15.9)	-4.3	7.0	-4.0	(-25, 9)
	Week 16	144	45.6	15.6	42.0	(20, 95)	144	48.8 (16.0)	-3.2	7.4	-3.0	(-34, 17)
	Week 20	140	47.0	15.8	44.0	(14, 102)	140	48.8 (16.1)	-1.8	6.7	-1.0	(-21, 18)
	Week 24	138	47.7	17.1	44.5	(21, 110)	138	48.9 (16.0)	-1.2	7.7	-2.0	(-22, 25)
	Week 28	132	48.1	16.0	44.0	(23, 104)	132	48.5 (15.5)	-0.4	7.4	-1.0	(-23, 23)
	Week 32	132	48.5	15.5	46.5	(21, 102)	132	48.7 (15.6)	-0.2	7.0	0.0	(-16, 22)
	Week 36	130	49.4	17.2	45.0	(21, 111)	130	48.6 (15.6)	0.9	8.8	0.0	(-30, 29)
	Week 40	126	48.9	17.7	45.0	(26, 113)	126	48.6 (15.8)	0.3	8.9	0.5	(-26, 27)
	Week 44	125	49.1	17.4	45.0	(22, 117)	125	48.7 (15.6)	0.4	8.9	0.0	(-19, 35)
	Week 48	123	47.3	16.6	45.0	(20, 102)	123	48.7 (15.7)	-1.4	8.9	-2.0	(-46, 19)
	Week 52	120	47.6	17.7	43.0	(19, 113)	120	48.7 (15.8)	-1.1	9.1	-1.0	(-26, 29)
darbepoetin	Baseline	161	51.0	16.0	49.0	(17, 99)						
	Week 2	160	50.7	15.5	50.0	(21, 99)	160	51.0 (16.1)	-0.3	4.7	0.0	(-15, 12)
	Week 4	159	49.9	15.6	48.0	(19, 98)	159	50.8 (16.0)	-1.0	5.0	-1.0	(-17, 15)
	Week 6	159	48.7	15.2	47.0	(18, 93)	159	50.8 (16.0)	-2.1	5.3	-2.0	(-23, 15)
	Week 8	156	49.3	15.2	48.0	(19, 100)	158	51.0 (16.0)	-1.6	6.4	-2.0	(-25, 23)
	Week 10	157	48.7	15.4	47.0	(20, 93)	157	50.8 (15.9)	-2.1	6.0	-2.0	(-31, 20)
	Week 12	157	50.1	16.2	48.0	(19, 100)	157	50.8 (15.9)	-0.8	6.6	-1.0	(-19, 33)
	Week 16	156	50.7	16.1	48.5	(17, 94)	156	50.7 (15.9)	0.0	7.3	0.0	(-26, 30)
	Week 20	154	50.8	15.5	49.0	(19, 100)	154	50.7 (15.9)	0.1	7.2	0.5	(-36, 20)
	Week 24	153	52.7	16.8	50.0	(22, 106)	153	50.8 (15.9)	2.0	7.7	2.0	(-18, 31)
	Week 28	150	53.6	16.8	52.0	(23, 97)	150	50.8 (16.0)	2.8	8.1	2.0	(-21, 28)
	Week 32	147	53.8	17.2	52.0	(21, 105)	147	50.6 (16.1)	3.1	8.3	2.0	(-19, 29)
	Week 36	144	53.1	16.2	52.0	(23, 96)	144	50.3 (16.0)	2.8	7.2	3.0	(-21, 28)
	Week 40	144	53.8	17.1	51.0	(26, 110)	144	50.4 (15.9)	3.3	7.8	3.0	(-19, 29)
	Week 44	141	52.7	16.4	51.0	(20, 101)	141	50.1 (15.7)	2.6	8.1	2.0	(-19, 33)
	Week 48	135	51.9	16.2	51.0	(21, 101)	135	50.3 (15.9)	1.6	7.2	1.0	(-17, 23)
	Week 52	135	50.4	15.8	48.0	(20, 103)	135	50.3 (15.9)	0.2	7.1	0.0	(-21, 21)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Triglycerides (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	115.123	69.077	94.000	(29.00, 415.00)						
	Week 2	160	141.631	105.338	113.000	(21.00, 708.00)	160	115.475 (69.367)	26.156	66.893	12.000	(-91.00, 383.00)
	Week 4	157	138.605	88.507	112.000	(28.00, 723.00)	157	116.223 (69.761)	22.382	45.524	17.000	(-76.00, 308.00)
	Week 6	155	144.465	114.085	116.000	(34.00, 900.00)	155	115.600 (69.992)	28.865	70.359	18.000	(-156.00, 563.00)
	Week 8	152	146.507	109.412	123.000	(27.00, 1070.00)	152	113.803 (67.197)	32.704	72.861	22.000	(-162.00, 655.00)
	Week 10	150	148.633	100.721	118.000	(28.00, 616.00)	150	113.287 (66.815)	35.347	60.510	23.000	(-100.00, 279.00)
	Week 12	148	153.115	93.692	127.500	(44.00, 592.00)	148	114.284 (66.696)	38.831	57.719	34.000	(-143.00, 243.00)
	Week 16	144	140.618	95.982	121.500	(29.00, 795.00)	144	114.000 (66.954)	26.618	64.979	17.500	(-142.00, 458.00)
	Week 20	140	143.707	92.564	120.000	(36.00, 677.00)	140	114.536 (67.412)	29.171	70.844	19.500	(-128.00, 475.00)
	Week 24	138	141.362	101.656	115.000	(29.00, 695.00)	138	114.906 (67.631)	26.457	74.411	11.000	(-141.00, 352.00)
	Week 28	132	142.636	86.677	127.500	(37.00, 626.00)	132	117.129 (68.164)	25.508	65.277	19.000	(-175.00, 247.00)
	Week 32	132	145.220	88.002	125.000	(33.00, 620.00)	132	116.894 (68.377)	28.326	65.637	22.500	(-153.00, 424.00)
	Week 36	130	137.892	71.905	122.000	(23.00, 448.00)	130	117.162 (68.728)	20.731	62.435	18.500	(-127.00, 312.00)
	Week 40	126	143.992	77.883	128.000	(38.00, 449.00)	126	117.643 (69.648)	26.349	63.792	17.000	(-109.00, 343.00)
	Week 44	125	137.392	86.173	119.000	(25.00, 702.00)	125	117.600 (69.796)	19.792	62.207	18.000	(-155.00, 287.00)
	Week 48	123	140.537	83.039	120.000	(32.00, 494.00)	123	118.488 (69.913)	22.049	66.966	20.000	(-158.00, 359.00)
	Week 52	120	136.825	80.270	120.500	(27.00, 557.00)	120	119.242 (70.618)	17.583	63.249	10.000	(-152.00, 301.00)
darbepoetin	Baseline	161	111.708	67.298	95.000	(33.00, 451.00)						
	Week 2	160	112.363	64.355	95.000	(26.00, 346.00)	160	112.013 (67.398)	0.350	40.263	3.500	(-141.00, 166.00)
	Week 4	159	116.654	66.497	100.000	(30.00, 467.00)	159	112.233 (67.553)	4.421	46.016	4.000	(-252.00, 225.00)
	Week 6	159	117.862	66.682	94.000	(31.00, 418.00)	159	112.233 (67.553)	5.629	49.466	9.000	(-166.00, 160.00)
	Week 8	158	117.196	66.309	98.500	(32.00, 432.00)	158	112.361 (67.749)	4.835	45.778	5.500	(-191.00, 190.00)
	Week 10	157	122.242	72.033	107.000	(23.00, 446.00)	157	112.471 (67.951)	9.771	53.679	7.000	(-266.00, 209.00)
	Week 12	157	118.439	69.918	100.000	(28.00, 456.00)	157	112.471 (67.951)	5.968	51.365	4.000	(-190.00, 200.00)
	Week 16	156	115.519	67.566	95.000	(25.00, 406.00)	156	112.737 (68.088)	2.782	55.798	3.500	(-208.00, 247.00)
	Week 20	154	115.156	62.976	96.000	(38.00, 371.00)	154	113.461 (68.184)	1.695	45.058	6.000	(-252.00, 111.00)
	Week 24	153	111.288	60.866	92.000	(26.00, 318.00)	153	113.033 (68.200)	-1.745	53.162	5.000	(-288.00, 161.00)
	Week 28	150	111.053	63.375	91.000	(32.00, 363.00)	150	113.847 (68.625)	-2.793	50.921	-4.000	(-179.00, 174.00)
	Week 32	147	116.054	65.234	93.000	(33.00, 391.00)	147	113.830 (67.627)	2.224	54.100	3.000	(-251.00, 184.00)
	Week 36	144	114.799	65.987	96.000	(30.00, 371.00)	144	114.583 (67.923)	0.215	48.334	1.500	(-261.00, 133.00)
	Week 40	144	111.993	65.011	93.000	(38.00, 381.00)	144	115.021 (68.689)	-3.028	54.339	3.000	(-243.00, 240.00)
	Week 44	141	110.220	60.687	93.000	(37.00, 332.00)	141	115.418 (69.323)	-5.199	55.709	-2.000	(-256.00, 150.00)
	Week 48	135	110.274	60.443	92.000	(31.00, 295.00)	135	113.659 (68.931)	-3.385	50.957	-1.000	(-220.00, 137.00)
	Week 52	135	113.304	61.543	96.000	(33.00, 373.00)	135	113.659 (68.931)	-0.356	53.825	0.000	(-285.00, 157.00)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:C Reactive Protein (mg/dL)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	0.2749	0.9101	0.0600	(0.009, 10.400)						
	Week 24	138	0.2803	0.6844	0.0600	(0.009, 5.830)	138	0.2819 (0.9733)	-0.0016	1.0498	0.0000	(-9.600, 4.570)
	Week 52	120	0.3513	0.9963	0.0750	(0.010, 7.590)	120	0.2817 (1.0162)	0.0696	1.3843	0.0100	(-9.820, 7.550)
darbepoetin	Baseline	161	0.3152	0.8515	0.0500	(0.010, 7.130)						
	Week 24	153	0.3055	0.7072	0.0600	(0.010, 6.580)	153	0.3033 (0.8546)	0.0022	0.9239	0.0100	(-6.730, 3.430)
	Week 52	135	0.2386	0.5089	0.0700	(0.010, 3.240)	135	0.3113 (0.9015)	-0.0727	0.8476	0.0000	(-6.760, 3.050)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Vascular Endothelial Growth Factor (pg/mL)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	50.359	22.659	46.200	(15.59, 176.00)						
	Week 12	148	58.723	55.680	47.800	(15.59, 581.00)	148	50.546 (22.577)	8.177	51.423	0.250	(-78.50, 484.70)
	Week 24	138	53.845	41.236	46.450	(15.59, 458.00)	138	50.462 (22.374)	3.383	38.607	0.250	(-75.10, 386.50)
	Week 36	130	56.551	26.361	49.350	(15.59, 183.00)	130	50.956 (22.769)	5.595	23.793	3.150	(-84.60, 121.10)
	Week 52	120	48.933	26.000	43.850	(15.59, 243.00)	120	50.186 (22.400)	-1.253	24.875	-1.300	(-49.70, 171.80)
darbepoetin	Baseline	161	52.274	34.753	45.300	(15.59, 329.00)						
	Week 12	157	48.097	26.921	42.200	(15.59, 261.00)	157	52.178 (34.990)	-4.081	39.624	-3.200	(-291.00, 170.90)
	Week 24	153	46.171	17.704	41.500	(15.59, 119.00)	153	52.410 (35.386)	-6.238	34.912	-3.700	(-264.90, 75.00)
	Week 36	144	52.026	23.220	46.650	(19.90, 196.00)	144	53.187 (36.198)	-1.161	40.526	-0.350	(-287.70, 146.80)
	Week 52	135	47.032	25.822	41.200	(15.59, 235.00)	135	51.553 (28.549)	-4.521	35.429	-5.000	(-259.70, 195.30)

表 2.7.4.9－79　臨床検査値：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Dehydroepiandrosterone Sulfate (ug/dL)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	117.46	87.05	98.00	(3.0, 614.0)						
	Week 12	148	100.34	73.80	82.00	(4.0, 434.0)	148	116.81 (88.24)	-16.47	29.71	-9.00	(-180.0, 58.0)
	Week 24	138	99.32	74.25	80.50	(1.9, 420.0)	138	119.53 (90.57)	-20.21	35.96	-12.00	(-194.0, 81.0)
	Week 36	130	103.50	76.90	86.00	(5.0, 425.0)	130	119.12 (92.12)	-15.62	31.25	-8.00	(-189.0, 62.0)
	Week 52	120	102.98	74.23	82.50	(3.0, 370.0)	120	123.48 (94.22)	-20.50	39.02	-11.00	(-244.0, 48.0)
darbepoetin	Baseline	161	132.25	104.46	103.00	(10.0, 817.0)						
	Week 12	157	135.51	111.68	110.00	(6.0, 955.0)	157	133.92 (105.14)	1.59	34.15	0.00	(-162.0, 138.0)
	Week 24	153	139.07	108.37	113.00	(8.0, 696.0)	153	135.31 (106.13)	3.76	31.66	3.00	(-124.0, 131.0)
	Week 36	144	141.98	111.14	115.00	(22.0, 761.0)	144	135.74 (106.66)	6.24	35.50	3.00	(-109.0, 157.0)
	Week 52	135	135.04	101.26	112.00	(9.0, 654.0)	135	137.99 (108.20)	-2.95	32.61	0.00	(-163.0, 93.0)

Data Source: Listing 16.2.6.1, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.3, Listing 16.2.6.4
Source: t_14_3_2_1_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.2.1.1 より引用

表 2.7.4.9－80　規定した基準（臨床検査値）に該当した被験者数及び割合（MT-6548-J03 試験／52 週）

Criteria	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Uric Acid		
Any post-baseline value		
25% increase and >7.0 mg/dL	0 (0.0)	0 (0.0)
Potassium		
Any post-baseline value		
>6.0 - 7.0 mmol/L	33 (20.4)	34 (21.1)
>7.0 mmol/L	5 (3.1)	2 (1.2)
VEGF		
Any post-baseline value		
>= 2 x baseline and 200 pg/mL	5 (3.1)	2 (1.3)
Hb		
Any post-baseline value		
HD: >= 12 g/dL	41 (25.3)	48 (29.8)
HD: >= 13 g/dL	6 (3.7)	5 (3.1)
AST, ALT		
Any post-baseline value		
AST >3.0 x ULN	1 (0.6)	2 (1.2)
AST >5.0 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT >3.0 x ULN	0 (0.0)	1 (0.6)
ALT >5.0 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
AST >3.0 x ULN + T-bil > 2.0 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT >3.0 x ULN + T-bil > 2.0 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
AST or ALT >3.0 x ULN + ALP < 2.0 x ULN + T-bil > 2.0 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)

Note(s): Percentages are calculated using the number of subjects with post-baseline values as the denominator.
Source: t_14_3_5_1_1_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.5.1.1.2 より引用

表 2.7.4.9－81　規定した基準（臨床検査値）に該当した被験者数及び割合（ISS-1／52 週）

Criteria	MT-6548 NDD (N=202) n (%)	MT-6548 HD (N=237) n (%)	MT-6548 PD (N=42) n (%)	MT-6548 Total (N=481) n (%)
Uric Acid				
Any post-baseline value				
25% increase and >7.0 mg/dL	10 (5.0)	8 (3.4)	0 (0.0)	18 (3.7)
Potassium				
Any post-baseline value				
>6.0 - 7.0 mmol/L	19 (9.4)	38 (16.0)	1 (2.4)	58 (12.1)
>7.0 mmol/L	0 (0.0)	5 (2.1)	0 (0.0)	5 (1.0)
VEGF				
Any post-baseline value				
>= 2 x baseline and 200 pg/mL	4 (2.0)	5 (2.1)	0 (0.0)	9 (1.9)
Hb				
Any post-baseline value				
NDD, PD: >= 13 g/dL HD: >= 12 g/dL	50 (24.8)	58 (24.5)	13 (31.0)	121 (25.2)
NDD, PD: >= 14 g/dL HD: >= 13 g/dL	4 (2.0)	11 (4.6)	3 (7.1)	18 (3.7)
NDD, PD: change from baseline > 2 g/dL and >= 13 g/dL HD: change from baseline > 2 g/dL and >= 12 g/dL	44 (21.8)	26 (11.0)	7 (16.7)	77 (16.0)
NDD, PD: change from baseline > 2 g/dL and >= 14 g/dL HD: change from baseline > 2 g/dL and >= 13 g/dL	4 (2.0)	7 (3.0)	2 (4.8)	13 (2.7)
eGFR				
Any post-baseline value				
NDD：30% decrease from BL	48 (23.8)	-	-	48 (23.8)
AST, ALT				
Any post-baseline value				
AST >3.0 x ULN	2 (1.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)
AST >5.0 x ULN	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ALT >3.0 x ULN	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
ALT >5.0 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST >3.0 x ULN + T-bil > 2.0 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT >3.0 x ULN + T-bil > 2.0 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST or ALT >3.0 x ULN + ALP < 2.0 x ULN + T-bil > 2.0 x ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note(s): Percentages are calculated using the number of subjects with post-baseline values as the denominator.
Source: t_14_3_5_1_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.5.1.2 より引用

表 2.7.4.9－82 バイタルサイン：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J01 試験／52 週）

Parameter:Systolic Blood Pressure (mmHg)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	151	132.6	15.6	132.0	(91, 175)						
	Week 2	151	129.0	16.3	128.0	(80, 171)	151	132.6 (15.6)	-3.6	13.6	-4.0	(-39, 40)
	Week 4	149	129.8	17.2	128.0	(90, 198)	149	132.8 (15.6)	-3.1	15.2	-5.0	(-43, 50)
	Week 6	148	127.9	18.1	128.5	(79, 198)	148	132.9 (15.6)	-4.9	15.0	-4.5	(-38, 56)
	Week 8	145	129.2	17.2	128.0	(81, 189)	145	133.0 (15.6)	-3.8	17.2	-6.0	(-50, 67)
	Week 10	145	128.8	16.8	128.0	(94, 201)	145	133.0 (15.5)	-4.2	16.0	-5.0	(-40, 65)
	Week 12	145	129.3	16.7	128.0	(94, 194)	145	133.2 (15.6)	-3.9	17.0	-5.0	(-52, 51)
	Week 16	143	130.0	18.0	128.0	(90, 217)	143	133.0 (15.6)	-3.0	18.4	-6.0	(-46, 75)
	Week 20	140	131.3	17.0	130.5	(93, 187)	140	133.0 (15.4)	-1.7	16.5	-3.5	(-45, 51)
	Week 24	132	133.2	16.1	133.5	(93, 180)	132	133.2 (14.8)	0.0	15.9	0.0	(-44, 41)
	Week 28	126	131.2	16.8	130.5	(82, 192)	126	132.5 (14.7)	-1.3	15.7	-1.5	(-40, 42)
	Week 32	120	131.0	16.1	130.5	(93, 170)	120	131.7 (14.5)	-0.8	13.2	0.0	(-38, 33)
	Week 36	119	132.2	17.2	133.0	(90, 194)	119	131.9 (14.6)	0.3	17.2	0.0	(-40, 42)
	Week 40	115	130.6	16.9	129.0	(84, 184)	115	132.4 (14.4)	-1.8	16.1	-3.0	(-41, 37)
	Week 44	114	131.6	16.5	131.0	(92, 214)	114	132.0 (14.5)	-0.4	16.8	-2.5	(-39, 85)
	Week 48	112	131.2	15.2	130.5	(88, 170)	112	132.0 (14.6)	-0.8	15.9	-1.5	(-45, 40)
	Week 52	111	128.7	14.6	129.0	(80, 171)	111	132.4 (14.5)	-3.6	15.0	-3.0	(-48, 36)
darbepoetin	Baseline	153	133.3	17.9	133.0	(90, 179)						
	Week 2	153	132.6	18.0	133.0	(91, 175)	153	133.3 (17.9)	-0.7	12.5	-1.0	(-46, 42)
	Week 4	153	133.2	19.1	133.0	(85, 189)	153	133.3 (17.9)	-0.2	14.2	-1.0	(-45, 63)
	Week 6	152	130.4	17.3	130.0	(88, 178)	152	133.0 (17.7)	-2.6	12.3	-2.0	(-38, 30)
	Week 8	151	132.8	20.6	134.0	(83, 205)	151	133.0 (17.7)	-0.2	15.3	-1.0	(-62, 47)
	Week 10	150	132.3	19.8	131.0	(82, 185)	150	132.9 (17.4)	-0.6	15.9	-1.0	(-50, 41)
	Week 12	148	131.4	19.7	129.5	(82, 183)	148	133.0 (17.3)	-1.6	16.2	0.0	(-51, 68)
	Week 16	148	132.9	18.7	134.0	(89, 185)	148	132.6 (17.5)	0.3	16.2	0.0	(-38, 50)
	Week 20	145	132.9	19.3	133.0	(87, 188)	145	132.5 (17.5)	0.4	16.5	0.0	(-39, 44)
	Week 24	140	134.4	18.0	133.5	(92, 192)	140	132.4 (17.7)	2.0	15.6	2.0	(-36, 52)
	Week 28	137	133.8	18.7	133.0	(88, 184)	137	132.5 (17.4)	1.3	16.1	0.0	(-42, 48)
	Week 32	133	134.8	17.7	135.0	(92, 196)	133	132.1 (17.5)	2.7	17.0	0.0	(-38, 63)
	Week 36	130	133.5	18.1	133.5	(94, 187)	130	131.7 (17.3)	1.7	17.1	1.0	(-46, 50)
	Week 40	129	133.0	16.0	132.0	(92, 188)	129	131.9 (17.3)	1.0	15.8	1.0	(-43, 50)
	Week 44	125	132.2	17.2	133.0	(83, 174)	125	131.5 (17.3)	0.8	16.4	0.0	(-44, 36)
	Week 48	125	132.5	18.4	134.0	(83, 174)	125	131.5 (17.3)	1.0	14.7	2.0	(-36, 34)
	Week 52	123	131.1	19.2	132.0	(80, 174)	123	131.2 (17.2)	0.0	17.3	0.0	(-44, 50)

表 2.7.4.9－82　バイタルサイン：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J01 試験／52 週）（続き）

Parameter:Diastolic Blood Pressure (mmHg)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	151	71.0	11.2	71.0	(40, 102)						
	Week 2	151	68.9	11.9	68.0	(41, 100)	151	71.0 (11.2)	-2.2	9.2	-3.0	(-40, 28)
	Week 4	149	69.0	11.1	70.0	(41, 98)	149	71.0 (11.3)	-2.1	8.9	-2.0	(-38, 30)
	Week 6	148	68.7	11.9	67.5	(39, 99)	148	71.1 (11.3)	-2.4	8.9	-2.0	(-35, 30)
	Week 8	145	68.1	11.7	69.0	(30, 96)	145	71.1 (11.4)	-3.0	9.1	-3.0	(-33, 23)
	Week 10	145	69.1	10.9	69.0	(44, 97)	145	71.1 (11.4)	-2.0	7.9	-2.0	(-17, 25)
	Week 12	145	69.3	11.7	70.0	(40, 98)	145	71.1 (11.4)	-1.8	8.9	-2.0	(-25, 26)
	Week 16	143	69.9	12.0	69.0	(46, 104)	143	71.1 (11.4)	-1.2	10.5	-2.0	(-30, 52)
	Week 20	140	70.8	12.5	72.0	(43, 99)	140	71.3 (11.5)	-0.5	10.0	-2.0	(-27, 33)
	Week 24	132	71.4	12.0	71.5	(41, 104)	132	71.5 (11.4)	-0.1	10.9	0.0	(-31, 39)
	Week 28	126	70.0	12.4	70.0	(45, 98)	126	71.2 (11.6)	-1.3	10.2	-2.0	(-24, 22)
	Week 32	120	70.4	12.2	70.0	(43, 101)	120	71.2 (11.7)	-0.7	9.3	-1.0	(-31, 25)
	Week 36	119	71.5	12.9	71.0	(40, 102)	119	71.3 (11.5)	0.2	10.5	1.0	(-30, 31)
	Week 40	115	71.1	12.1	72.0	(43, 94)	115	71.5 (11.6)	-0.3	10.4	-1.0	(-29, 23)
	Week 44	114	71.0	12.2	70.0	(43, 98)	114	71.2 (11.5)	-0.2	10.8	-1.0	(-29, 27)
	Week 48	112	70.2	11.6	69.0	(42, 96)	112	71.2 (11.5)	-1.0	9.4	-0.5	(-22, 27)
	Week 52	111	70.7	11.9	72.0	(45, 96)	111	71.5 (11.5)	-0.8	9.4	-1.0	(-29, 23)
darbepoetin	Baseline	153	71.1	11.4	71.0	(43, 108)						
	Week 2	153	70.8	12.2	70.0	(43, 104)	153	71.1 (11.4)	-0.3	8.6	0.0	(-27, 21)
	Week 4	153	70.2	11.5	70.0	(45, 106)	153	71.1 (11.4)	-0.9	9.2	-1.0	(-31, 27)
	Week 6	152	70.8	11.8	70.0	(40, 106)	152	70.9 (11.3)	-0.1	9.3	0.5	(-33, 21)
	Week 8	151	72.0	12.0	70.0	(40, 106)	151	70.9 (11.3)	1.1	9.6	2.0	(-38, 27)
	Week 10	150	73.1	12.3	72.0	(44, 109)	150	70.8 (11.3)	2.3	9.4	2.0	(-25, 34)
	Week 12	148	72.0	12.0	71.0	(43, 106)	148	70.9 (11.3)	1.1	10.9	0.0	(-39, 33)
	Week 16	148	71.8	11.1	71.0	(47, 98)	148	70.8 (11.3)	1.0	10.5	0.0	(-26, 29)
	Week 20	145	71.8	12.6	71.0	(43, 106)	145	70.7 (11.4)	1.1	10.7	1.0	(-29, 27)
	Week 24	140	72.2	11.7	72.5	(46, 106)	140	70.7 (11.4)	1.5	10.1	1.0	(-29, 23)
	Week 28	137	72.3	11.7	73.0	(44, 109)	137	70.8 (11.3)	1.5	10.2	1.0	(-29, 31)
	Week 32	133	72.3	11.5	73.0	(47, 101)	133	70.6 (11.2)	1.7	10.9	2.0	(-31, 39)
	Week 36	130	72.8	11.4	72.5	(49, 106)	130	70.5 (11.3)	2.3	9.5	2.0	(-24, 24)
	Week 40	129	72.4	11.5	72.0	(44, 108)	129	70.5 (11.3)	1.9	9.4	3.0	(-23, 26)
	Week 44	125	71.4	12.0	72.0	(45, 106)	125	70.1 (11.2)	1.3	10.2	2.0	(-34, 25)
	Week 48	125	71.2	11.9	71.0	(44, 100)	125	70.1 (11.2)	1.1	9.8	2.0	(-26, 30)
	Week 52	123	71.5	12.6	71.0	(46, 102)	123	70.0 (11.2)	1.5	11.0	3.0	(-27, 32)

表 2.7.4.9－82　バイタルサイン：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J01 試験／52 週）（続き）

Parameter:Pulse Rate (beats/min)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	151	75.4	11.9	75.0	(52, 116)						
	Week 2	151	77.1	13.1	76.0	(42, 114)	151	75.4 (11.9)	1.7	8.5	2.0	(-24, 29)
	Week 4	149	76.2	11.9	75.0	(45, 114)	149	75.4 (12.0)	0.7	7.2	0.0	(-22, 18)
	Week 6	148	76.1	11.6	76.0	(44, 104)	148	75.5 (12.0)	0.6	8.8	1.0	(-38, 26)
	Week 8	145	75.3	11.5	74.0	(46, 105)	145	75.2 (11.5)	0.1	8.0	0.0	(-26, 23)
	Week 10	145	75.9	11.5	75.0	(51, 107)	145	75.2 (11.5)	0.8	7.6	1.0	(-17, 26)
	Week 12	145	75.4	12.3	74.0	(40, 110)	145	75.1 (11.5)	0.3	9.0	1.0	(-28, 26)
	Week 16	143	75.8	10.9	75.0	(52, 104)	143	75.1 (11.6)	0.7	8.4	0.0	(-27, 25)
	Week 20	140	75.7	12.4	76.0	(48, 117)	140	74.8 (11.5)	1.0	9.0	1.0	(-26, 28)
	Week 24	132	74.3	11.7	74.0	(40, 106)	132	74.5 (11.5)	-0.2	8.6	0.0	(-31, 23)
	Week 28	126	75.3	11.1	76.0	(44, 98)	126	74.8 (11.6)	0.6	9.3	0.0	(-28, 25)
	Week 32	120	75.6	11.6	75.5	(46, 102)	120	75.0 (11.7)	0.6	8.9	1.0	(-34, 23)
	Week 36	119	76.4	11.6	77.0	(42, 99)	119	75.5 (11.6)	1.0	9.4	1.0	(-25, 33)
	Week 40	115	76.3	11.6	77.0	(47, 107)	115	75.4 (11.8)	0.9	10.7	0.0	(-25, 51)
	Week 44	114	75.5	11.0	76.0	(44, 106)	114	75.6 (11.8)	0.0	8.4	0.0	(-23, 22)
	Week 48	112	77.2	12.0	78.0	(42, 107)	112	75.3 (11.7)	1.9	8.3	2.0	(-25, 26)
	Week 52	111	75.8	11.6	76.0	(50, 110)	111	75.5 (11.8)	0.4	8.9	0.0	(-22, 25)
darbepoetin	Baseline	153	74.7	11.0	75.0	(49, 106)						
	Week 2	153	74.5	11.1	75.0	(44, 106)	153	74.7 (11.0)	-0.2	6.6	0.0	(-22, 20)
	Week 4	153	73.5	11.4	72.0	(44, 110)	153	74.7 (11.0)	-1.2	8.8	-1.0	(-36, 21)
	Week 6	152	74.4	11.6	74.5	(45, 121)	152	74.6 (10.9)	-0.2	8.8	-1.0	(-23, 44)
	Week 8	151	74.0	12.6	71.0	(51, 128)	151	74.5 (10.9)	-0.5	9.4	0.0	(-30, 51)
	Week 10	150	73.3	11.9	73.0	(46, 128)	150	74.5 (11.0)	-1.3	9.3	-2.0	(-33, 51)
	Week 12	148	73.4	10.1	73.0	(52, 101)	148	74.7 (10.9)	-1.3	8.2	-2.0	(-25, 20)
	Week 16	148	73.2	10.8	73.0	(49, 104)	148	74.7 (11.0)	-1.5	8.6	-2.0	(-36, 18)
	Week 20	145	74.5	11.1	74.0	(51, 109)	145	74.6 (11.1)	0.0	9.0	0.0	(-30, 32)
	Week 24	140	74.6	10.8	73.0	(48, 101)	140	74.5 (11.1)	0.1	8.9	1.0	(-21, 24)
	Week 28	137	74.5	10.9	74.0	(50, 101)	137	74.5 (11.1)	0.0	8.9	1.0	(-30, 25)
	Week 32	133	74.9	10.8	74.0	(49, 107)	133	74.6 (11.3)	0.3	9.0	1.0	(-31, 21)
	Week 36	130	74.4	10.7	74.5	(45, 100)	130	74.5 (11.4)	-0.1	8.9	0.0	(-27, 27)
	Week 40	129	75.0	11.9	75.0	(47, 102)	129	74.5 (11.4)	0.5	9.4	0.0	(-32, 22)
	Week 44	125	73.4	10.3	73.0	(52, 100)	125	74.4 (11.5)	-1.0	9.1	-1.0	(-30, 24)
	Week 48	125	73.7	11.0	73.0	(49, 108)	125	74.4 (11.5)	-0.6	8.5	0.0	(-28, 20)
	Week 52	123	73.8	12.4	74.0	(36, 103)	123	74.2 (11.5)	-0.4	9.6	0.0	(-32, 21)

Data Source: Listing 16.2.7.3
Source: t_14_3_5_1_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.5.1.1 より引用

表 2.7.4.9－83　規定した基準（バイタルサイン）に該当した被験者数及び割合（MT-6548-J01 試験／52 週）

Criteria	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
SBP		
Any post-baseline value		
NDD: change from baseline >20 mmHg and > 180 mmHg	6 (4.0)	11 (7.2)
DBP		
Any post-baseline value		
Change from baseline > 15 mmHg and > 110 mmHg	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: t_14_3_5_2_1_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.5.2.1.1 より引用

表 2.7.4.9－84 バイタルサイン：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）

Parameter:Systolic Blood Pressure (mmHg)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	148.6	19.7	149.0	(95, 187)						
	Week 2	160	145.6	18.5	147.0	(102, 201)	160	148.6 (19.8)	-3.0	17.4	-3.0	(-58, 61)
	Week 4	157	144.6	19.2	145.0	(98, 185)	157	148.5 (19.9)	-3.9	18.3	-5.0	(-56, 55)
	Week 6	155	145.1	20.7	146.0	(95, 201)	155	148.5 (19.9)	-3.5	18.1	-4.0	(-50, 71)
	Week 8	152	144.1	19.6	142.5	(97, 197)	152	148.4 (19.9)	-4.3	18.2	-5.0	(-49, 44)
	Week 10	150	143.0	20.6	141.5	(95, 208)	150	148.4 (20.0)	-5.4	17.6	-5.5	(-56, 52)
	Week 12	148	145.2	21.0	143.0	(93, 207)	148	148.4 (20.1)	-3.2	20.2	-5.0	(-56, 84)
	Week 16	144	143.5	19.2	143.0	(101, 199)	144	148.0 (20.1)	-4.6	19.0	-5.0	(-63, 40)
	Week 20	140	146.9	19.4	145.0	(97, 198)	140	147.8 (20.1)	-0.9	19.9	-1.0	(-57, 71)
	Week 24	138	148.5	21.8	146.5	(97, 226)	138	147.9 (20.0)	0.6	22.8	-1.0	(-48, 61)
	Week 28	132	148.4	21.3	145.0	(105, 212)	132	147.9 (20.2)	0.5	23.0	0.5	(-56, 68)
	Week 32	132	148.6	22.3	148.5	(91, 216)	132	147.7 (20.1)	0.9	23.7	-1.5	(-52, 77)
	Week 36	130	146.4	20.7	145.0	(98, 212)	130	148.1 (20.0)	-1.7	20.9	-3.0	(-44, 49)
	Week 40	126	147.1	19.1	146.0	(106, 208)	126	147.6 (19.7)	-0.5	20.7	-1.0	(-55, 66)
	Week 44	125	147.3	21.6	148.0	(100, 216)	125	148.2 (19.9)	-0.9	23.4	-3.0	(-71, 66)
	Week 48	123	144.1	19.7	142.0	(96, 223)	123	148.1 (19.9)	-4.0	22.9	-3.0	(-54, 62)
	Week 52	120	144.8	17.6	145.0	(106, 184)	120	148.3 (20.1)	-3.6	21.0	-4.5	(-57, 56)
darbepoetin	Baseline	161	146.4	18.3	147.0	(88, 180)						
	Week 2	160	145.8	19.7	147.0	(84, 196)	160	146.4 (18.4)	-0.6	15.2	-1.0	(-48, 35)
	Week 4	159	144.7	21.5	145.0	(84, 241)	159	146.4 (18.5)	-1.6	17.4	-2.0	(-48, 66)
	Week 6	159	143.8	20.7	144.0	(91, 190)	159	146.4 (18.5)	-2.5	15.6	-3.0	(-63, 35)
	Week 8	158	146.1	20.3	144.5	(86, 197)	158	146.4 (18.5)	-0.3	17.5	0.5	(-56, 44)
	Week 10	157	144.1	20.8	144.0	(90, 190)	157	146.3 (18.5)	-2.2	18.0	-2.0	(-53, 38)
	Week 12	157	145.2	19.5	145.0	(100, 186)	157	146.3 (18.5)	-1.1	16.5	-1.0	(-47, 45)
	Week 16	156	145.8	20.5	144.5	(88, 218)	156	146.3 (18.6)	-0.5	19.1	-1.0	(-49, 94)
	Week 20	154	147.8	20.8	147.0	(99, 225)	154	146.2 (18.7)	1.5	18.8	-1.0	(-42, 67)
	Week 24	153	150.1	21.1	148.0	(97, 211)	153	146.3 (18.7)	3.8	21.0	3.0	(-49, 65)
	Week 28	150	149.9	20.5	148.5	(99, 218)	150	146.4 (18.8)	3.5	19.1	5.0	(-49, 92)
	Week 32	147	148.8	19.5	150.0	(85, 200)	147	146.7 (18.9)	2.1	18.7	2.0	(-49, 49)
	Week 36	144	148.1	21.6	147.0	(77, 205)	144	146.4 (18.8)	1.6	19.3	2.5	(-49, 68)
	Week 40	144	147.9	20.2	148.0	(73, 205)	144	146.1 (18.8)	1.8	18.1	0.5	(-38, 63)
	Week 44	141	148.0	19.9	148.0	(77, 196)	141	146.0 (18.8)	2.0	19.8	0.0	(-40, 59)
	Week 48	135	146.3	20.0	146.0	(76, 202)	135	146.1 (18.2)	0.2	19.6	1.0	(-51, 46)
	Week 52	135	144.7	19.9	144.0	(71, 189)	135	146.1 (18.2)	-1.4	18.5	1.0	(-44, 58)

表 2.7.4.9－84　バイタルサイン：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Diastolic Blood Pressure (mmHg)

		Absolute					Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	81.3	11.8	82.0	(52, 108)						
	Week 2	160	78.7	12.6	79.0	(39, 110)	160	81.4 (11.8)	-2.7	10.5	-1.0	(-49, 30)
	Week 4	157	78.0	11.9	80.0	(50, 107)	157	81.1 (11.6)	-3.1	10.1	-2.0	(-35, 22)
	Week 6	155	77.8	11.7	77.0	(52, 106)	155	81.1 (11.6)	-3.2	10.4	-4.0	(-36, 25)
	Week 8	152	77.1	11.6	77.5	(49, 116)	152	80.9 (11.6)	-3.7	10.7	-4.0	(-32, 35)
	Week 10	150	77.0	12.1	77.5	(47, 123)	150	80.9 (11.6)	-3.8	11.1	-4.5	(-37, 41)
	Week 12	148	78.6	13.6	77.5	(47, 132)	148	80.9 (11.5)	-2.4	13.5	-3.5	(-46, 66)
	Week 16	144	77.8	10.9	78.0	(51, 114)	144	80.9 (11.6)	-3.0	11.3	-4.0	(-30, 30)
	Week 20	140	78.8	10.9	79.0	(53, 106)	140	80.7 (11.7)	-1.9	11.0	-1.0	(-42, 23)
	Week 24	138	79.9	11.9	79.0	(52, 114)	138	80.9 (11.6)	-1.0	12.1	-2.0	(-23, 29)
	Week 28	132	79.1	11.7	78.0	(51, 111)	132	80.8 (11.6)	-1.7	13.3	-2.0	(-27, 41)
	Week 32	132	79.9	13.5	79.0	(50, 121)	132	80.7 (11.6)	-0.8	13.8	-2.0	(-39, 40)
	Week 36	130	79.3	12.5	80.0	(48, 109)	130	80.9 (11.6)	-1.5	12.7	-2.5	(-30, 33)
	Week 40	126	79.0	12.1	80.0	(50, 105)	126	80.8 (11.6)	-1.8	11.7	-2.0	(-39, 36)
	Week 44	125	78.7	12.7	77.0	(49, 119)	125	81.0 (11.5)	-2.3	12.7	-2.0	(-30, 52)
	Week 48	123	77.1	11.6	76.0	(45, 111)	123	80.7 (11.4)	-3.6	12.4	-4.0	(-36, 41)
	Week 52	120	76.6	12.3	77.5	(45, 105)	120	81.0 (11.5)	-4.3	12.2	-4.0	(-33, 45)
darbepoetin	Baseline	161	78.8	12.6	79.0	(43, 107)						
	Week 2	160	78.5	12.3	78.0	(47, 108)	160	78.9 (12.6)	-0.4	8.3	-1.0	(-23, 25)
	Week 4	159	78.1	13.1	79.0	(48, 107)	159	78.8 (12.6)	-0.7	9.2	0.0	(-34, 24)
	Week 6	159	78.2	12.5	76.0	(44, 109)	159	78.8 (12.6)	-0.6	8.5	0.0	(-24, 24)
	Week 8	158	79.2	12.5	80.0	(50, 113)	158	79.0 (12.4)	0.3	9.4	1.0	(-29, 26)
	Week 10	157	77.7	13.8	78.0	(50, 114)	157	79.0 (12.5)	-1.3	9.9	-2.0	(-39, 20)
	Week 12	157	78.8	12.2	79.0	(51, 108)	157	79.0 (12.5)	-0.1	8.8	0.0	(-32, 29)
	Week 16	156	78.7	13.3	77.5	(55, 120)	156	78.9 (12.5)	-0.2	10.1	-1.0	(-27, 25)
	Week 20	154	79.4	12.8	80.0	(47, 108)	154	78.9 (12.5)	0.6	10.5	0.0	(-27, 38)
	Week 24	153	80.6	12.8	81.0	(51, 114)	153	78.8 (12.5)	1.8	10.7	2.0	(-22, 31)
	Week 28	150	80.5	12.9	80.0	(52, 123)	150	79.0 (12.6)	1.5	10.2	1.0	(-22, 33)
	Week 32	147	80.5	12.8	80.0	(47, 115)	147	79.4 (12.1)	1.2	11.4	0.0	(-29, 30)
	Week 36	144	80.0	12.7	81.0	(43, 107)	144	79.3 (12.1)	0.7	9.8	1.0	(-24, 24)
	Week 40	144	79.4	11.9	80.0	(46, 108)	144	79.1 (12.5)	0.3	10.1	1.5	(-22, 28)
	Week 44	141	78.7	12.6	80.0	(44, 110)	141	78.9 (12.6)	-0.2	11.4	-1.0	(-31, 38)
	Week 48	135	78.9	12.4	80.0	(30, 122)	135	79.2 (12.5)	-0.3	11.4	-1.0	(-36, 34)
	Week 52	135	78.0	12.5	79.0	(46, 110)	135	79.2 (12.5)	-1.3	10.1	-1.0	(-28, 26)

表 2.7.4.9－84　バイタルサイン：実測値及びベースラインからの変化量（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

Parameter:Pulse Rate (beats/min)

		Absolute					Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	N	Mean at Baseline (SD)	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum
MT-6548	Baseline	162	74.3	12.0	74.0	(33, 108)						
	Week 2	160	76.5	11.8	76.0	(52, 114)	160	74.3 (12.0)	2.2	10.5	2.0	(-34, 58)
	Week 4	157	75.3	11.3	76.0	(52, 109)	157	74.0 (11.9)	1.3	9.2	2.0	(-37, 35)
	Week 6	155	75.9	10.7	76.0	(51, 110)	155	74.1 (12.0)	1.9	9.4	2.0	(-34, 37)
	Week 8	152	76.3	10.7	76.5	(56, 104)	152	73.9 (12.0)	2.4	8.6	1.0	(-32, 24)
	Week 10	150	76.7	11.4	77.0	(53, 109)	150	73.9 (12.1)	2.8	8.7	3.0	(-32, 34)
	Week 12	148	76.4	12.3	76.0	(48, 112)	148	73.9 (12.2)	2.5	8.4	2.0	(-17, 29)
	Week 16	144	75.6	12.2	74.0	(43, 127)	144	74.0 (12.2)	1.6	10.7	2.0	(-38, 36)
	Week 20	140	75.6	11.0	75.0	(52, 107)	140	73.8 (12.1)	1.8	8.5	1.0	(-26, 42)
	Week 24	138	76.1	13.2	74.0	(30, 112)	138	73.9 (12.0)	2.2	9.0	1.5	(-38, 31)
	Week 28	132	75.8	11.9	76.0	(53, 107)	132	74.3 (11.9)	1.6	9.9	1.0	(-25, 35)
	Week 32	132	75.9	11.0	75.0	(55, 113)	132	74.1 (11.9)	1.9	9.3	2.0	(-34, 45)
	Week 36	130	75.7	10.7	75.0	(54, 100)	130	74.0 (11.5)	1.7	9.2	1.5	(-31, 38)
	Week 40	126	75.1	11.4	75.0	(42, 106)	126	73.8 (11.5)	1.3	10.3	1.0	(-32, 49)
	Week 44	125	75.3	11.3	75.0	(52, 108)	125	74.1 (11.7)	1.2	9.1	1.0	(-28, 33)
	Week 48	123	75.3	11.9	74.0	(38, 123)	123	73.8 (11.6)	1.5	11.3	2.0	(-34, 67)
	Week 52	120	75.0	10.4	74.5	(53, 102)	120	73.8 (11.6)	1.2	9.9	1.0	(-29, 37)
darbepoetin	Baseline	161	74.0	10.5	73.0	(53, 109)						
	Week 2	160	74.3	10.6	74.0	(47, 102)	160	74.1 (10.5)	0.2	7.2	0.0	(-18, 23)
	Week 4	159	74.1	10.4	74.0	(49, 104)	159	74.1 (10.6)	-0.1	7.6	1.0	(-24, 25)
	Week 6	159	74.4	10.9	74.0	(49, 110)	159	74.1 (10.6)	0.3	7.9	0.0	(-24, 29)
	Week 8	158	74.7	11.3	74.5	(50, 104)	158	74.2 (10.6)	0.5	8.7	0.0	(-28, 34)
	Week 10	157	74.4	11.2	73.0	(46, 111)	157	74.3 (10.5)	0.1	8.3	0.0	(-27, 26)
	Week 12	157	75.2	10.6	75.0	(51, 104)	157	74.3 (10.5)	1.0	7.6	1.0	(-22, 31)
	Week 16	156	73.9	10.8	73.0	(51, 110)	156	74.3 (10.6)	-0.3	9.1	0.0	(-24, 33)
	Week 20	154	74.4	11.0	74.0	(51, 104)	154	74.2 (10.6)	0.3	8.5	0.0	(-34, 24)
	Week 24	153	74.5	11.6	73.0	(45, 113)	153	74.1 (10.6)	0.4	8.2	0.0	(-24, 24)
	Week 28	150	74.9	11.6	73.5	(50, 112)	150	74.1 (10.6)	0.8	9.1	0.0	(-26, 33)
	Week 32	147	74.0	11.0	73.0	(53, 109)	147	74.2 (10.6)	-0.2	8.8	0.0	(-30, 24)
	Week 36	144	75.1	11.4	75.5	(49, 104)	144	74.3 (10.7)	0.8	9.2	1.5	(-27, 26)
	Week 40	144	75.0	11.3	74.0	(52, 106)	144	74.4 (10.6)	0.6	9.0	0.0	(-33, 31)
	Week 44	141	74.4	10.9	75.0	(45, 109)	141	74.1 (10.5)	0.3	8.9	1.0	(-35, 30)
	Week 48	135	74.3	11.0	74.0	(53, 116)	135	74.2 (10.5)	0.1	8.5	0.0	(-29, 39)
	Week 52	135	74.0	11.8	74.0	(49, 110)	135	74.2 (10.5)	-0.2	8.8	0.0	(-29, 25)

Data Source: Listing 16.2.7.3
Source: t_14_3_5_1_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.5.1.1 より引用

表 2.7.4.9－85　規定した基準（バイタルサイン）に該当した被験者数及び割合（MT-6548-J03 試験／52 週）

Criteria	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
SBP		
Any post-baseline value		
HD: change from baseline >20 mmHg and > 190 mmHg	22 (13.6)	24 (14.9)
DBP		
Any post-baseline value		
Change from baseline > 15 mmHg and > 110 mmHg	9 (5.6)	4 (2.5)

Source: t_14_3_5_2_1_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.5.2.1.2 より引用

表 2.7.4.9－86　規定した基準（バイタルサイン）に該当した被験者数及び割合（ISS-1／52 週）

Criteria	MT-6548 NDD (N=202) n (%)	HD (N=237) n (%)	PD (N=42) n (%)	Total (N=481) n (%)
SBP				
Any post-baseline value				
NDD, PD: change from baseline >20 mmHg and > 180 mmHg HD: change from baseline >20 mmHg and > 190 mmHg	6 (3.0)	26 (11.0)	4 (9.5)	36 (7.5)
DBP				
Any post-baseline value				
Change from baseline > 15 mmHg and > 110 mmHg	0 (0.0)	9 (3.8)	1 (2.4)	10 (2.1)

Source: t_14_3_5_2_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.5.2.2 より引用

表 2.7.4.9－87 眼底検査所見（MT-6548-J01 試験／52 週）

	MT-6548(N=151)										darbepoetin(N=153)									
		Normal	Abnormal, NCS	Abnormal, CS								Normal	Abnormal, NCS	Abnormal, CS						
					Retinal Hemorrhage			Retinal Edema							Retinal Hemorrhage			Retinal Edema		
Visit	N*	n (%)	n (%)	Total n (%)	Yes n (%)	No n (%)	uneval uable n (%)	Yes n (%)	No n (%)	uneval uable n (%)	N*	n (%)	n (%)	Total n (%)	Yes n (%)	No n (%)	uneval uable n (%)	Yes n (%)	No n (%)	uneval uable n (%)
Screening	151	81 (53.6)	49 (32.5)	21 (13.9)	11 (7.3)	10 (6.6)	0 (0.0)	4 (2.6)	17 (11.3)	0 (0.0)	153	87 (56.9)	45 (29.4)	21 (13.7)	10 (6.5)	11 (7.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	20 (13.1)	0 (0.0)
Week 20 - Week 24	137	76 (55.5)	42 (30.7)	19 (13.9)	10 (7.3)	9 (6.6)	0 (0.0)	4 (2.9)	15 (10.9)	0 (0.0)	145	82 (56.6)	45 (31.0)	18 (12.4)	13 (9.0)	5 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (12.4)	0 (0.0)
Week 48 - Week 52	113	64 (56.6)	36 (31.9)	13 (11.5)	7 (6.2)	6 (5.3)	0 (0.0)	3 (2.7)	10 (8.8)	0 (0.0)	125	71 (56.8)	38 (30.4)	16 (12.8)	8 (6.4)	8 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (12.8)	0 (0.0)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Data Source: Listing 16.2.7.4
Source: t_14_3_6_1_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.6.1.1 より引用

表 2.7.4.9－88　眼底検査所見のシフトテーブル（MT-6548-J01 試験／52 週）

Visit	Screening Category	MT-6548(N=151) Total N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)	darbepoetin(N=153) Total N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)
Screening		151	81	49	21	153	87	45	21
Week 20 - Week 24		137				145			
	Normal		68(49.6)	5(3.6)	0(0.0)		76(52.4)	8(5.5)	1(0.7)
	Abnormal, NCS		6(4.4)	35(25.5)	3(2.2)		5(3.4)	34(23.4)	2(1.4)
	Abnormal, CS		2(1.5)	2(1.5)	16(11.7)		1(0.7)	3(2.1)	15(10.3)
Week 48 - Week 52		113				125			
	Normal		57(50.4)	8(7.1)	0(0.0)		65(52.0)	7(5.6)	2(1.6)
	Abnormal, NCS		6(5.3)	27(23.9)	1(0.9)		5(4.0)	29(23.2)	3(2.4)
	Abnormal, CS		1(0.9)	1(0.9)	12(10.6)		1(0.8)	2(1.6)	11(8.8)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Data Source: Listing 16.2.7.4
Source: t_14_3_6_2_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.6.2.1 より引用

表 2.7.4.9－89　網膜出血のシフトテーブル（MT-6548-J01 試験／52 週）

		MT-6548(N=151)					darbepoetin(N=153)				
			Screening					Screening			
Visit	Category	Total	Normal or Abnormal, NCS	Abnormal, CS Yes	Abnormal, CS No	Abnormal, CS unevaluable	Total	Normal or Abnormal, NCS	Abnormal, CS Yes	Abnormal, CS No	Abnormal, CS unevaluable
		N*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Screening		151	130	11	10	0	153	132	10	11	0
Week 20 - Week 24		137					145				
	Normal or Abnormal, NCS		114(83.2)	2(1.5)	2(1.5)	0(0.0)		123(84.8)	1(0.7)	3(2.1)	0(0.0)
	Abnormal, CS Yes		2(1.5)	8(5.8)	0(0.0)	0(0.0)		3(2.1)	8(5.5)	2(1.4)	0(0.0)
	Abnormal, CS No		1(0.7)	0(0.0)	8(5.8)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	5(3.4)	0(0.0)
	Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Week 48 - Week 52		113					125				
	Normal or Abnormal, NCS		98(86.7)	1(0.9)	1(0.9)	0(0.0)		106(84.8)	1(0.8)	2(1.6)	0(0.0)
	Abnormal, CS Yes		1(0.9)	6(5.3)	0(0.0)	0(0.0)		4(3.2)	4(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
	Abnormal, CS No		0(0.0)	0(0.0)	6(5.3)	0(0.0)		1(0.8)	0(0.0)	7(5.6)	0(0.0)
	Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Source: t_14_3_3_3_1_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.3.3.1.1 より引用

表 2.7.4.9－90　網膜浮腫のシフトテーブル（MT-6548-J01 試験／52 週）

Visit	Category	MT-6548(N=151) Total N*	Screening Normal or Abnormal, NCS n (%)	Screening Abnormal, CS Yes n (%)	Screening Abnormal, CS No n (%)	Screening Abnormal, CS unevaluable n (%)	darbepoetin(N=153) Total N*	Screening Normal or Abnormal, NCS n (%)	Screening Abnormal, CS Yes n (%)	Screening Abnormal, CS No n (%)	Screening Abnormal, CS unevaluable n (%)
Screening		151	130	4	17	0	153	132	1	20	0
Week 20 - Week 24		137					145				
	Normal or Abnormal, NCS		114(83.2)	0(0.0)	4(2.9)	0(0.0)		123(84.8)	0(0.0)	4(2.8)	0(0.0)
	Abnormal, CS Yes		1(0.7)	3(2.2)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Abnormal, CS No		2(1.5)	1(0.7)	12(8.8)	0(0.0)		3(2.1)	1(0.7)	14(9.7)	0(0.0)
	Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Week 48 - Week 52		113					125				
	Normal or Abnormal, NCS		98(86.7)	0(0.0)	2(1.8)	0(0.0)		106(84.8)	0(0.0)	3(2.4)	0(0.0)
	Abnormal, CS Yes		0(0.0)	3(2.7)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Abnormal, CS No		1(0.9)	1(0.9)	8(7.1)	0(0.0)		5(4.0)	0(0.0)	11(8.8)	0(0.0)
	Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Source: t_14_3_3_4_1_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.3.4.1.1 より引用

表 2.7.4.9－91 眼底検査所見（MT-6548-J03 試験／52 週）

	MT-6548(N=162)										darbepoetin(N=161)									
		Normal	Abnormal, NCS	Abnormal, CS								Normal	Abnormal, NCS	Abnormal, CS						
					Retinal Hemorrhage			Retinal Edema							Retinal Hemorrhage			Retinal Edema		
Visit	N*	n (%)	n (%)	Total n (%)	Yes n (%)	No n (%)	uneval uable n (%)	Yes n (%)	No n (%)	uneval uable n (%)	N*	n (%)	n (%)	Total n (%)	Yes n (%)	No n (%)	uneval uable n (%)	Yes n (%)	No n (%)	uneval uable n (%)
Screening	162	93 (57.4)	43 (26.5)	26 (16.0)	8 (4.9)	18 (11.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	24 (14.8)	1 (0.6)	161	81 (50.3)	47 (29.2)	33 (20.5)	19 (11.8)	14 (8.7)	0 (0.0)	2 (1.2)	31 (19.3)	0 (0.0)
Week 20 - Week 24	140	73 (52.1)	43 (30.7)	24 (17.1)	13 (9.3)	11 (7.9)	0 (0.0)	2 (1.4)	22 (15.7)	0 (0.0)	154	72 (46.8)	45 (29.2)	37 (24.0)	23 (14.9)	14 (9.1)	0 (0.0)	3 (1.9)	33 (21.4)	1 (0.6)
Week 48 - Week 52	122	65 (53.3)	36 (29.5)	21 (17.2)	13 (10.7)	8 (6.6)	0 (0.0)	2 (1.6)	19 (15.6)	0 (0.0)	136	60 (44.1)	45 (33.1)	31 (22.8)	18 (13.2)	13 (9.6)	0 (0.0)	3 (2.2)	28 (20.6)	0 (0.0)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Data Source: Listing 16.2.7.4
Source: t_14_3_6_1_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.6.1.1 より引用

表 2.7.4.9－92　眼底検査所見のシフトテーブル（MT-6548-J03 試験／52 週）

Visit	Screening Category	MT-6548(N=162) Total N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)	darbepoetin(N=161) Total N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)
Screening		162	93	43	26	161	81	47	33
Week 20 - Week 24		140				154			
	Normal		67(47.9)	10(7.1)	6(4.3)		64(41.6)	8(5.2)	4(2.6)
	Abnormal, NCS		4(2.9)	30(21.4)	3(2.1)		7(4.5)	34(22.1)	4(2.6)
	Abnormal, CS		2(1.4)	3(2.1)	15(10.7)		1(0.6)	3(1.9)	29(18.8)
Week 48 - Week 52		122				136			
	Normal		58(47.5)	7(5.7)	7(5.7)		51(37.5)	10(7.4)	6(4.4)
	Abnormal, NCS		6(4.9)	25(20.5)	3(2.5)		8(5.9)	29(21.3)	2(1.5)
	Abnormal, CS		1(0.8)	4(3.3)	11(9.0)		1(0.7)	6(4.4)	23(16.9)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Data Source: Listing 16.2.7.4
Source: t_14_3_6_2_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.6.2.1 より引用

表 2.7.4.9－93　網膜出血のシフトテーブル（MT-6548-J03 試験／52 週）

Visit	Category	MT-6548(N=162) Total N*	Screening Normal or Abnormal, NCS n (%)	Screening Abnormal, CS Yes n (%)	Screening Abnormal, CS No n (%)	Screening Abnormal, CS unevaluable n (%)	darbepoetin(N=161) Total N*	Screening Normal or Abnormal, NCS n (%)	Screening Abnormal, CS Yes n (%)	Screening Abnormal, CS No n (%)	Screening Abnormal, CS unevaluable n (%)
Screening		162	136	8	18	0	161	128	19	14	0
Week 20 - Week 24		140					154				
	Normal or Abnormal, NCS		111(79.3)	1(0.7)	4(2.9)	0(0.0)		113(73.4)	2(1.3)	2(1.3)	0(0.0)
	Abnormal, CS Yes		8(5.7)	5(3.6)	0(0.0)	0(0.0)		8(5.2)	15(9.7)	0(0.0)	0(0.0)
	Abnormal, CS No		1(0.7)	0(0.0)	10(7.1)	0(0.0)		0(0.0)	2(1.3)	12(7.8)	0(0.0)
	Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Week 48 - Week 52		122					136				
	Normal or Abnormal, NCS		96(78.7)	3(2.5)	2(1.6)	0(0.0)		98(72.1)	5(3.7)	2(1.5)	0(0.0)
	Abnormal, CS Yes		9(7.4)	3(2.5)	1(0.8)	0(0.0)		7(5.1)	10(7.4)	1(0.7)	0(0.0)
	Abnormal, CS No		1(0.8)	0(0.0)	7(5.7)	0(0.0)		1(0.7)	2(1.5)	10(7.4)	0(0.0)
	Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Source: t_14_3_3_3_1_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.3.3.1.2 より引用

表 2.7.4.9－94　網膜浮腫のシフトテーブル（MT-6548-J03 試験／52 週）

Visit	Category	MT-6548(N=162) Screening Total N*	Normal or Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS Yes n (%)	Abnormal, CS No n (%)	Abnormal, CS unevaluable n (%)	darbepoetin(N=161) Screening Total N*	Normal or Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS Yes n (%)	Abnormal, CS No n (%)	Abnormal, CS unevaluable n (%)
Screening		162	136	1	24	1	161	128	2	31	0
Week 20 - Week 24		140					154				
	Normal or Abnormal, NCS		111(79.3)	0(0.0)	4(2.9)	1(0.7)		113(73.4)	1(0.6)	3(1.9)	0(0.0)
	Abnormal, CS Yes		1(0.7)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)		2(1.3)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
	Abnormal, CS No		8(5.7)	0(0.0)	14(10.0)	0(0.0)		5(3.2)	0(0.0)	28(18.2)	0(0.0)
	Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Week 48 - Week 52		122					136				
	Normal or Abnormal, NCS		96(78.7)	0(0.0)	4(3.3)	1(0.8)		98(72.1)	0(0.0)	7(5.1)	0(0.0)
	Abnormal, CS Yes		2(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		2(1.5)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
	Abnormal, CS No		8(6.6)	0(0.0)	11(9.0)	0(0.0)		6(4.4)	0(0.0)	22(16.2)	0(0.0)
	Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Source: t_14_3_3_4_1_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.3.4.1.2 より引用

表 2.7.4.9－95　眼底検査所見（ISS-1／52 週）

			MT-6548								
			Normal	Abnormal, NCS	Abnormal, CS						
						Retinal Hemorrhage			Retinal Edema		
	Visit	N1	n (%)	n (%)	Total n (%)	Yes n (%)	No n (%)	unevaluable n (%)	Yes n (%)	No n (%)	unevaluable n (%)
NDD(N=151)	Screening	151	81 (53.6)	49 (32.5)	21 (13.9)	11 (7.3)	10 (6.6)	0 (0.0)	4 (2.6)	17 (11.3)	0 (0.0)
	Week 20 - Week 24	137	76 (55.5)	42 (30.7)	19 (13.9)	10 (7.3)	9 (6.6)	0 (0.0)	4 (2.9)	15 (10.9)	0 (0.0)
	Week 48 - Week 52	113	64 (56.6)	36 (31.9)	13 (11.5)	7 (6.2)	6 (5.3)	0 (0.0)	3 (2.7)	10 (8.8)	0 (0.0)
HD(N=186)	Screening	186	101 (54.3)	50 (26.9)	35 (18.8)	14 (7.5)	21 (11.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	32 (17.2)	1 (0.5)
	Week 20 - Week 24	161	81 (50.3)	50 (31.1)	30 (18.6)	17 (10.6)	13 (8.1)	0 (0.0)	3 (1.9)	27 (16.8)	0 (0.0)
	Week 48 - Week 52	122	65 (53.3)	36 (29.5)	21 (17.2)	13 (10.7)	8 (6.6)	0 (0.0)	2 (1.6)	19 (15.6)	0 (0.0)
PD(N=42)	Screening	42	31 (73.8)	7 (16.7)	4 (9.5)	2 (4.8)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.5)	0 (0.0)
	Week 20 - Week 24	37	22 (59.5)	10 (27.0)	5 (13.5)	3 (8.1)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (13.5)	0 (0.0)
Total(N=379)	Screening	379	213 (56.2)	106 (28.0)	60 (15.8)	27 (7.1)	33 (8.7)	0 (0.0)	6 (1.6)	53 (14.0)	1 (0.3)
	Week 20 - Week 24	335	179 (53.4)	102 (30.4)	54 (16.1)	30 (9.0)	24 (7.2)	0 (0.0)	7 (2.1)	47 (14.0)	0 (0.0)
	Week 48 - Week 52	235	129 (54.9)	72 (30.6)	34 (14.5)	20 (8.5)	14 (6.0)	0 (0.0)	5 (2.1)	29 (12.3)	0 (0.0)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects at each visit in each disease stage (N1).
Note(s): Clinical Findings of Ophthalmic Test is measured only in MT-6548-J01, MT-6548-J02, MT-6548-J03 and MT-6548-J04.
Source: t_14_3_3_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.3.1 より引用

表 2.7.4.9－96　眼底検査所見のシフトテーブル（ISS-1／52 週）

				MT-6548		
				Screening		
	Visit	Category	Total N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)
NDD(N=151)	Screening		151	81	49	21
	Week 20 - Week 24		137			
		Normal		68(49.6)	6(4.4)	2(1.5)
		Abnormal, NCS		5(3.6)	35(25.5)	2(1.5)
		Abnormal, CS		0(0.0)	3(2.2)	16(11.7)
	Week 48 - Week 52		113			
		Normal		57(50.4)	6(5.3)	1(0.9)
		Abnormal, NCS		8(7.1)	27(23.9)	1(0.9)
		Abnormal, CS		0(0.0)	1(0.9)	12(10.6)
HD(N=186)	Screening		186	101	50	35
	Week 20 - Week 24		161			
		Normal		74(46.0)	4(2.5)	3(1.9)
		Abnormal, NCS		10(6.2)	37(23.0)	3(1.9)
		Abnormal, CS		6(3.7)	3(1.9)	21(13.0)
	Week 48 - Week 52		122			
		Normal		58(47.5)	6(4.9)	1(0.8)
		Abnormal, NCS		7(5.7)	25(20.5)	4(3.3)
		Abnormal, CS		7(5.7)	3(2.5)	11(9.0)
PD(N=42)	Screening		42	31	7	4
	Week 20 - Week 24		37			
		Normal		22(59.5)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, NCS		3(8.1)	7(18.9)	0(0.0)
		Abnormal, CS		1(2.7)	0(0.0)	4(10.8)
Total(N=379)	Screening		379	213	106	60
	Week 20 - Week 24		335			
		Normal		164(49.0)	10(3.0)	5(1.5)
		Abnormal, NCS		18(5.4)	79(23.6)	5(1.5)
		Abnormal, CS		7(2.1)	6(1.8)	41(12.2)
	Week 48 - Week 52		235			
		Normal		115(48.9)	12(5.1)	2(0.9)
		Abnormal, NCS		15(6.4)	52(22.1)	5(2.1)
		Abnormal, CS		7(3.0)	4(1.7)	23(9.8)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Note(s): Clinical Findings of Ophthalmic Test is measured only in MT-6548-J01, MT-6548-J02, MT-6548-J03 and MT-6548-J04.
Source: t_14_3_3_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.3.2 より引用

表 2.7.4.9－97　網膜出血のシフトテーブル（ISS-1／52 週）

				MT-6548 Screening			
	Visit	Category	Total N*	Normal or Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS Yes n (%)	Abnormal, CS No n (%)	Abnormal, CS unevaluable n (%)
NDD(N=151)	Screening		151	130	11	10	0
	Week 20 - Week 24		137				
		Normal or Abnormal, NCS		114(83.2)	2(1.5)	2(1.5)	0(0.0)
		Abnormal, CS Yes		2(1.5)	8(5.8)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		1(0.7)	0(0.0)	8(5.8)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Week 48 - Week 52		113				
		Normal or Abnormal, NCS		98(86.7)	1(0.9)	1(0.9)	0(0.0)
		Abnormal, CS Yes		1(0.9)	6(5.3)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		0(0.0)	0(0.0)	6(5.3)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
HD(N=186)	Screening		186	151	14	21	0
	Week 20 - Week 24		161				
		Normal or Abnormal, NCS		125(77.6)	1(0.6)	5(3.1)	0(0.0)
		Abnormal, CS Yes		8(5.0)	9(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		1(0.6)	0(0.0)	12(7.5)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Week 48 - Week 52		122				
		Normal or Abnormal, NCS		96(78.7)	3(2.5)	2(1.6)	0(0.0)
		Abnormal, CS Yes		9(7.4)	3(2.5)	1(0.8)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		1(0.8)	0(0.0)	7(5.7)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
PD(N=42)	Screening		42	38	2	2	0
	Week 20 - Week 24		37				
		Normal or Abnormal, NCS		32(86.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS Yes		1(2.7)	2(5.4)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.9－97　網膜出血のシフトテーブル（ISS-1／52 週）（続き）

				MT-6548 Screening			
	Visit	Category	Total N*	Normal or Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS Yes n (%)	Abnormal, CS No n (%)	Abnormal, CS unevaluable n (%)
Total(N=379)	Screening		379	319	27	33	0
	Week 20 - Week 24		335				
		Normal or Abnormal, NCS		271(80.9)	3(0.9)	7(2.1)	0(0.0)
		Abnormal, CS Yes		11(3.3)	19(5.7)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		2(0.6)	0(0.0)	22(6.6)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Week 48 - Week 52		235				
		Normal or Abnormal, NCS		194(82.6)	4(1.7)	3(1.3)	0(0.0)
		Abnormal, CS Yes		10(4.3)	9(3.8)	1(0.4)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		1(0.4)	0(0.0)	13(5.5)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Note(s): Clinical Findings of Ophthalmic Test is measured only in MT-6548-J01, MT-6548-J02, MT-6548-J03 and MT-6548-J04.
Source: t_14_3_3_3_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.3.3.2 より引用

表 2.7.4.9－98　網膜浮腫のシフトテーブル（ISS-1／52 週）

				MT-6548 Screening			
	Visit	Category	Total N*	Normal or Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS Yes n (%)	Abnormal, CS No n (%)	Abnormal, CS unevaluable n (%)
NDD(N=151)	Screening		151	130	4	17	0
	Week 20 - Week 24		137				
		Normal or Abnormal, NCS		114(83.2)	0(0.0)	4(2.9)	0(0.0)
		Abnormal, CS Yes		1(0.7)	3(2.2)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		2(1.5)	1(0.7)	12(8.8)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Week 48 - Week 52		113				
		Normal or Abnormal, NCS		98(86.7)	0(0.0)	2(1.8)	0(0.0)
		Abnormal, CS Yes		0(0.0)	3(2.7)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		1(0.9)	1(0.9)	8(7.1)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
HD(N=186)	Screening		186	151	2	32	1
	Week 20 - Week 24		161				
		Normal or Abnormal, NCS		125(77.6)	0(0.0)	5(3.1)	1(0.6)
		Abnormal, CS Yes		1(0.6)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		8(5.0)	0(0.0)	19(11.8)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Week 48 - Week 52		122				
		Normal or Abnormal, NCS		96(78.7)	0(0.0)	4(3.3)	1(0.8)
		Abnormal, CS Yes		2(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		8(6.6)	0(0.0)	11(9.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
PD(N=42)	Screening		42	38	0	4	0
	Week 20 - Week 24		37				
		Normal or Abnormal, NCS		32(86.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS Yes		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		1(2.7)	0(0.0)	4(10.8)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.9－98　網膜浮腫のシフトテーブル（ISS-1／52 週）（続き）

				MT-6548 Screening			
	Visit	Category	Total	Normal or Abnormal, NCS	Abnormal, CS Yes	Abnormal, CS No	Abnormal, CS unevaluable
			N*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total(N=379)	Screening		379	319	6	53	1
	Week 20 - Week 24		335				
		Normal or Abnormal, NCS		271(80.9)	0(0.0)	9(2.7)	1(0.3)
		Abnormal, CS Yes		2(0.6)	5(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		11(3.3)	1(0.3)	35(10.4)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Week 48 - Week 52		235				
		Normal or Abnormal, NCS		194(82.6)	0(0.0)	6(2.6)	1(0.4)
		Abnormal, CS Yes		2(0.9)	3(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
		Abnormal, CS No		9(3.8)	1(0.4)	19(8.1)	0(0.0)
		Abnormal, CS unevaluable		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Note(s): Clinical Findings of Ophthalmic Test is measured only in MT-6548-J01, MT-6548-J02, MT-6548-J03 and MT-6548-J04.
Source: t_14_3_3_4_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.3.4.2 より引用

表 2.7.4.9－99　安静時標準 12 誘導心電図所見（MT-6548-J01 試験／52 週）

Visit	MT-6548(N=151)				darbepoetin(N=153)			
	N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)	N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)
Baseline	151	89(58.9)	60(39.7)	2(1.3)	153	88(57.5)	62(40.5)	3(2.0)
Week 24	132	70(53.0)	61(46.2)	1(0.8)	140	82(58.6)	55(39.3)	3(2.1)
Week 52	111	71(64.0)	40(36.0)	0(0.0)	123	71(57.7)	50(40.7)	2(1.6)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Data Source: Listing 16.2.7.1
Source: t_14_3_3_1_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.3.1.1 より引用

表 2.7.4.9－100　QT 延長に関連する有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) n(%)	darbepoetin (N=153) n(%)
Subjects with at least one adverse event related to QT prolongation		1(0.7)	1(0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	1(0.7)
Loss of consciousness	意識消失	0(0.0)	1(0.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1(0.7)	0(0.0)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1(0.7)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_23_1_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.23.1.1 より引用

表 2.7.4.9－101　安静時標準 12 誘導心電図所見（MT-6548-J03 試験／52 週）

Visit	MT-6548(N=162)				darbepoetin(N=161)			
	N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)	N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)
Baseline	162	82(50.6)	76(46.9)	4(2.5)	161	77(47.8)	82(50.9)	2(1.2)
Week 24	138	72(52.2)	62(44.9)	4(2.9)	153	69(45.1)	81(52.9)	3(2.0)
Week 52	120	65(54.2)	52(43.3)	3(2.5)	135	68(50.4)	65(48.1)	2(1.5)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Data Source: Listing 16.2.7.1
Source: t_14_3_3_1_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.3.1.1 より引用

表 2.7.4.9－102　QT 延長に関連する有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) n(%)	darbepoetin (N=161) n(%)
Subjects with at least one adverse event related to QT prolongation		0(0.0)	4(2.5)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	2(1.2)
Loss of consciousness	意識消失	0(0.0)	2(1.2)
Investigations	臨床検査	0(0.0)	2(1.2)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0(0.0)	2(1.2)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_23_1_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.23.1.2 より引用

表 2.7.4.9－103 安静時標準 12 誘導心電図所見（ISS-1／52 週）

	Visit		MT-6548		
		N1	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)
NDD(N=151)	Baseline	151	89(58.9)	60(39.7)	2(1.3)
	Week 24	132	70(53.0)	61(46.2)	1(0.8)
	Week 52	111	71(64.0)	40(36.0)	0(0.0)
HD(N=186)	Baseline	186	91(48.9)	90(48.4)	5(2.7)
	Week 24	159	79(49.7)	76(47.8)	4(2.5)
	Week 52	120	65(54.2)	52(43.3)	3(2.5)
PD(N=42)	Baseline	42	21(50.0)	20(47.6)	1(2.4)
	Week 24	36	20(55.6)	16(44.4)	0(0.0)
Total(N=379)	Baseline	379	201(53.0)	170(44.9)	8(2.1)
	Week 24	327	169(51.7)	153(46.8)	5(1.5)
	Week 52	231	136(58.9)	92(39.8)	3(1.3)

Note(s): The subjects in CI-0021 and CI-0022 were not included in this table.
Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects at each visit in each disease stage (N1).
Source: t_14_3_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.2 より引用

表 2.7.4.9－104　QT 延長に関連する有害事象の内訳（ISS-1／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	 HD (N=237) n(%)	 PD (N=42) n(%)	 Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event related to QT prolongation		2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Nervous system disorders	神経系障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Loss of consciousness	意識消失	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_23_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.23.2 より引用

表 2.7.4.9－105　胸部 X 線検査所見（MT-6548-J01 試験／52 週）

Visit	MT-6548(N=151) N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)	darbepoetin(N=153) N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)
Screening	151	123(81.5)	27(17.9)	1(0.7)	153	114(74.5)	37(24.2)	2(1.3)
Week 20 - Week 24	139	105(75.5)	29(20.9)	5(3.6)	144	106(73.6)	35(24.3)	3(2.1)
Week 48 - Week 52	113	88(77.9)	25(22.1)	0(0.0)	125	95(76.0)	28(22.4)	2(1.6)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Data Source: Listing 16.2.7.5
Source: t_14_3_7_1_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.7.1.1 より引用

表 2.7.4.9－106　胸部 X 線検査所見（MT-6548-J03 試験／52 週）

Visit	MT-6548(N=162) N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)	darbepoetin(N=161) N*	Normal n (%)	Abnormal, NCS n (%)	Abnormal, CS n (%)
Screening	162	134(82.7)	28(17.3)	0(0.0)	161	129(80.1)	31(19.3)	1(0.6)
Week 20 - Week 24	139	114(82.0)	24(17.3)	1(0.7)	154	125(81.2)	28(18.2)	1(0.6)
Week 48 - Week 52	123	99(80.5)	23(18.7)	1(0.8)	137	107(78.1)	29(21.2)	1(0.7)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Data Source: Listing 16.2.7.5
Source: t_14_3_7_1_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.7.1.1 より引用

表 2.7.4.9－107　胸部 X 線検査所見（ISS-1／52 週）

	Visit	N1	MT-6548 Normal n (%)	MT-6548 Abnormal, NCS n (%)	MT-6548 Abnormal, CS n (%)
NDD(N=151)	Screening	151	123(81.5)	27(17.9)	1(0.7)
	Week 20 - Week 24	139	105(75.5)	29(20.9)	5(3.6)
	Week 48 - Week 52	113	88(77.9)	25(22.1)	0(0.0)
HD(N=186)	Screening	186	151(81.2)	35(18.8)	0(0.0)
	Week 20 - Week 24	160	129(80.6)	30(18.8)	1(0.6)
	Week 48 - Week 52	123	99(80.5)	23(18.7)	1(0.8)
PD(N=42)	Screening	42	31(73.8)	10(23.8)	1(2.4)
	Week 20 - Week 24	37	29(78.4)	7(18.9)	1(2.7)
Total(N=379)	Screening	379	305(80.5)	72(19.0)	2(0.5)
	Week 20 - Week 24	336	263(78.3)	66(19.6)	7(2.1)
	Week 48 - Week 52	236	187(79.2)	48(20.3)	1(0.4)

Note(s): Abnormal, NCS: abnormal not clinically significant; Abnormal, CS: abnormal clinically significant.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects at each visit in each disease stage (N1).
Note(s): Clinical Findings of chest X-ray test is measured only in MT-6548-J01, MT-6548-J02, MT-6548-J03 and MT-6548-J04.
Source: t_14_3_4.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.4 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
2.7.5　参考文献

田辺三菱製薬株式会社

目次

2.7.5　参考文献.....3

2.7.5　参考文献

(1) 日本透析医学会. 2015 年版慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌. 2016;49(2):89-158.（資料番号：5.4―4）

(2) 日本腎臓学会. 日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社; 2012.（資料番号：5.4―42）

(3) Costa E, Pereira BJ, Rocha-Pereira P, Rocha S, Reis F, Castro E, et al. Role of prohepcidin, inflammatory markers and iron status in resistance to rhEPO therapy in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2008;28:677-83.（資料番号：5.4―35）

(4) Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2016;27:1225–33.（資料番号：5.4―36）

(5) Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. Am J Kidney Dis. 2008;51:S63-S80.（資料番号：5.4―37）

(6) Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009;169(12):1156-62.（資料番号：5.4―43）

(7) JCS. Guidelines for the primary prevention of ischemic heart disease revised version [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 13]. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_shimamoto_h.pdf（資料番号：5.4―44）

(8) Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. Cardiovasc Res. 2010;86:236-42.（資料番号：5.4―45）

(9) Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. J Appl Physiol. 2000;88:1474-80.（資料番号：5.4―46）

(10) Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. Nat Rev Nephrol. 2016;12:157-68.（資料番号：5.4―47）

(11) Acker T, Diez-Juan A, Aragones J, Tjwa M, Brusselmans K, Moons L, et al. Genetic evidence for a tumor suppressor role of HIF-2α. Cancer cell. 2005;8:131-41.（資料番号：5.4―48）

(12) Ziello JE, Jovin IS, Huang Y. Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. Yale J Biol Med. 2007;80:51-60.（資料番号：5.4―49）

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
2.7.6　個々の試験のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.7.6　個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1　錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（CI-0006 試験） 12
2.7.6.2　治験製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験（CI-0013 試験） 23
2.7.6.3　2 種類の Vadadustat 150 mg 錠の生物学的同等性試験（CI-0027 試験） 41
2.7.6.4　Vadadustat 150 mg 錠と 450 mg 錠の生物学的同等性試験／食事の影響試験（CI-0028 試験） 54
2.7.6.5　健康成人を対象とした単回投与試験（CI-0001 試験） 77
2.7.6.6　健康成人を対象とした反復投与試験（CI-0002 試験） 111
2.7.6.7　マスバランス試験（CI-0008 試験） 145
2.7.6.8　第 II 相 NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験（CI-0003 試験） 158
2.7.6.9　エスノブリッジング試験（CI-0020 試験） 171
2.7.6.10　肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（CI-0024 試験） 223
2.7.6.11　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） 247
2.7.6.12　血液透析前後の薬物動態試験（CI-0009 試験） 271
2.7.6.13　硫酸第一鉄との薬物相互作用試験（CI-0012 試験） 293
2.7.6.14　セレコキシブとの薬物相互作用試験（CI-0019 試験） 313
2.7.6.15　プロベネシド，シクロスポリン及びリファンピシンとの薬物相互作用試験（CI-0029 試験） 323
2.7.6.16　ロスバスタチン，スルファサラジン，プラバスタチン，アトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験（CI-0030 試験） 352
2.7.6.17　ジゴキシン，アデホビル及びフロセミドとの薬物相互作用試験（CI-0031 試験） 405
2.7.6.18　ラベプラゾールとの薬物相互作用試験（CI-0033 試験） 434
2.7.6.19　Thorough QT／QTc 試験（CI-0010 試験） 450
2.7.6.20　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） 498
2.7.6.21　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） 620
2.7.6.22　第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした反復投与試験（CI-0005 試験） 743

2.7.6.23　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）.....779
2.7.6.24　第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験（CI-0011 試験）.....823
2.7.6.25　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）.....869
2.7.6.26　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）.....1722
2.7.6.27　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）.....2396
2.7.6.28　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）.....2567
2.7.6.29　第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたパイロット試験（CI-0004 試験）.....2693

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
Ae	urinary excretion amount of drug	尿中排泄量
Ae%	urinary excretion ratio of drug	尿中排泄率
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUCd	area under the (plasma) concentration−time curve during the dialysis treatment	透析中の(血漿中)濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the (plasma) concentration−time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの(血漿中)濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-t}}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to t hour	投与開始から t 時間後までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to at the end of a dosing interval	投与間隔の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the (plasma) concentration−time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した(血漿中)濃度-時間曲線下面積
$AUC\%_{ex}$	area under the (plasma) concentration-time curve extrapolated from the last quantifiable concentration time point to infinity in % of the total $AUC_{0\text{-}\infty}$	最終濃度定量可能時点から無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積の $AUC_{0\text{-}\infty}$に対する割合（%）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BMI	body mass index	ボディマス指数
CHr	reticulocyte Hb content	網状赤血球ヘモグロビン含量
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CLd	dialysis clearance	透析クリアランス
CL/F	apparent oral clearance	見かけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
%CV	coefficient of variation	変動係数
CRO	contract research organization	医薬品開発業務受託機関

略語・略号一覧（続き）

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DHEA-S	dehydroepiandrosterone sulfate	デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EM	extensive metabolizer	-
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子
ESRD	end stage renal disease	末期腎不全
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GFR	glomerular filtration rate	糸球体ろ過量
HD-CKD	hemodialysis dependent chronic kidney disease	血液透析を実施中の慢性腎臓病
HIF-PH	hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase	低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素
HR	heart rate	心拍数
ITT	intent-to-treat	-
IV	intravenous	静脈内
k_{el}	terminal elimination rate constant	末端消失相の消失速度定数
Kt/V	-	標準化透析量
LSMean	least squares mean	最小二乗平均
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	国際医薬用語集日本語版
MITT	modified intent-to-treat	-
MMRM	mixed model repeated measures	反復測定混合モデル
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NDD-CKD	nondialysis dependent chronic kidney disease	保存期慢性腎臓病
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポータ
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OR	odds ratio	オッズ比
P450	cytochrome P450	シトクロム P450
PD	pharmacodynamics	薬力学
PD-CKD	peritoneal dialysis chronic kidney disease	腹膜透析を実施中の慢性腎臓病
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質

略語・略号一覧（続き）

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PP	per protocol	-
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
Q12h	every 12 hours	12 時間ごと
QOL	quality of life	生活の質
QTcF	Fridericia's correction to the QT interval	Fridericia 法で補正した QT 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TIBC	total iron binding capacity	総鉄結合能
TIW	three times per week	週 3 回
TSAT	transferrin saturation	トランスフェリン飽和度
UGT	uridine-5’-diphospho-α-D-glucuronosyltransferase	ウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
V_z/F	apparent volume of distribution during terminal phase	末端消失相における見かけの分布容積

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6－1　治験一覧

試験番号	地域	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量 (投与方法)	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料番号
CI-0006	海外	錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人男性	単施設 ランダム化 非盲検 2 期 2 剤クロスオーバー	・MT-6548 錠 315 mg (単回投与) ・MT-6548 カプセル 315 mg (単回投与)	BA, PK, 安全性	8 名	単回	5.3.1.2—1 (参考)
CI-0013	海外	治験製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験	健康成人	単施設 ランダム化 非盲検 3 期 6 群クロスオーバー	・MT-6548 被験製剤 150 mg (絶食下又は食後, 単回) ・MT-6548 対照製剤 150 mg (絶食下, 単回)	BA, PK, 安全性	18 名	単回	5.3.1.2—2 (参考)
CI-0027	海外	2 種類の Vadadustat 150 mg 錠の生物学的同等性試験	健康成人	単施設 ランダム化 非盲検 2 期 2 剤クロスオーバー	・MT-6548 150 mg ([redacted] フィルムコーティング錠) (単回) ・MT-6548 150 mg ([redacted] フィルムコーティング錠) (単回)	BE, PK, 安全性	50 名	単回	5.3.1.2—3 (参考)
CI-0028	海外	Vadadustat 150 mg 錠と 450 mg 錠の生物学的同等性試験／食事の影響試験	健康成人	単施設 ランダム化 非盲検 3 期 6 群クロスオーバー	・MT-6548 150 mg 3 錠(85F フィルムコーティング錠) (絶食下, 単回) ・MT-6548 450 mg 1 錠(85F フィルムコーティング錠) (絶食下又は食後, 単回)	BE, PK, 安全性	54 名	単回	5.3.1.2—4 (参考)
CI-0001	海外	健康成人を対象とした単回投与試験	健康成人男性	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	・MT-6548 80, 160, 300, 600, 900, 1200 mg (単回投与) ・プラセボ (単回投与)	安全性, PK, PD	MT-6548 群 36 名 プラセボ群 12 名	単回	5.3.3.1—1 (参考)
CI-0002	海外	健康成人を対象とした反復投与試験	健康成人男性	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	・MT-6548 500, 700, 900 mg (1 日 1 回) ・プラセボ (1 日 1 回)	安全性, PK, PD	MT-6548 群 25 名 プラセボ群 9 名	10 日	5.3.3.1—2 (参考)
CI-0008	海外	マスバランス試験	健康成人男性	単施設 非盲検	・[^{14}C] 標識 MT-6548 充填カプセル 650 mg (単回投与)	尿/糞中累積排泄率, PK, 安全性	6 名	単回	5.3.3.1—3 (参考)
CI-0003	海外	第 II 相 NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験	NDD-CKD	多施設共同 非盲検	・MT-6548 500 mg (単回投与)	PK, 安全性, PD	22 名	単回	5.3.3.2—1 (参考)

表 2.7.6－1　治験一覧（続き）

試験番号	地域	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量 (投与方法)	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料番号
CI-0020	海外	エスノブリッジング試験	健康成人	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	・MT-6548 150 mg, 300 mg, 600 mg (1 日 1 回) ・プラセボ (1 日 1 回)	日本人及び白人健康成人における PK, PD, 安全性	MT-6548 群 36 名 プラセボ群 12 名	10 日	5 3 3 3—1 (評価)
CI-0024	海外	肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験	中等度肝機能障害患者, 肝機能正常者	多施設共同 非盲検 並行群間比較	・MT-6548 450 mg (単回)	PK, 安全性	16 名	単回	5 3 3 3—2 (参考)
MT-6548-J05	国内	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	健康成人男性	単施設 ランダム化 非盲検 2 期又は 3 期クロスオーバー	[コホート 1: 3 期 3 剤クロスオーバー] ・MT-6548 150 mg を単独投与 (単回) ・MT-6548 150 mg (単回) 及びクエン酸第一鉄ナトリウム製剤 (単回) を併用投与 ・MT-6548 150 mg (単回) 及びクエン酸第二鉄水和物錠 (1 日 3 回) を併用投与 [コホート 2: 2 期 2 剤クロスオーバー] ・MT-6548 150 mg を単独投与 (単回) ・MT-6548 150 mg (単回) 及びスクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠 (1 日 3 回) を併用投与 [コホート 3: 2 期 2 剤クロスオーバー] ・MT-6548 150 mg を単独投与 (単回) ・MT-6548 150 mg (単回) 及び硫酸鉄徐放錠 (単回) を併用投与	MT-6548 と経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を併用したときの PK, 安全性	61 名	単回	5 3 3.4—1 (評価)
CI-0009	海外	血液透析前後の薬物動態試験	HD-CKD	単施設 ランダム化 非盲検 2 期 2 群クロスオーバー	・MT-6548 450 mg (血液透析前又は血液透析後, 単回)	PK, 安全性	12 名	単回	5 3 3.4—2 (参考)
CI-0012	海外	硫酸第一鉄との薬物相互作用試験	健康成人男性	単施設 ランダム化 非盲検 2 期 2 群クロスオーバー	・MT-6548 450 mg を単独投与 (単回) ・MT-6548 450 mg 及び硫酸第一鉄 325 mg を併用投与 (単回)	BA, PK, 安全性	10 名	単回	5 3 3.4—3 (参考)
CI-0019	海外	セレコキシブとの薬物相互作用試験	健康成人男性	単施設 非盲検 上乗せ	・Day 3-9 に MT-6548 600 mg (1 日 1 回) 及び Day 1, 8 にセレコキシブカプセル 200 mg (単回)	PK, 安全性	12 名	7 日	5 3 3.4—4 (参考)

表 2.7.6－1　治験一覧（続き）

試験番号	地域	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量 (投与方法)	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料番号
CI-0029	海外	プロベネシド，シクロスポリン及びリファンピシンとの薬物相互作用試験	健康成人	単施設 非盲検	[パート 1，アーム 1:2 期 2 群クロスオーバー] ・MT-6548 300 mg を単独投与 (単回) ・MT-6548 300 mg 及びシクロスポリン 500 mg を併用投与 (単回) [パート 1，アーム 2: 上乗せ] ・Day 1, 5 に MT-6548 300 mg (単回)及び Day 3-6 にプロベネシド 500 mg (1 日 2 回)	PK，安全性	40 名	単回	5.3.3.4—5 (参考)
CI-0030	海外	ロスバスタチン，スルファサラジン,プラバスタチン，アトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験	健康成人	単施設 非盲検 上乗せ	[パート 1] ・Day 7-14 に MT-6548 600 mg (1 日 1 回) 及び Day 1, 10 にロスバスタチン 20 mg (単回) [パート 2，アーム 1] ・Day 6-12 に MT-6548 600 mg (1 日 1 回) 及び Day 1, 9 にスルファサラジン 500 mg (単回) [パート 2，アーム 2] ・Day 3-6 に MT-6548 600 mg (1 日 1 回) 及び Day 1, 6 にプラバスタチン 40 mg (単回) [パート 3，アーム 1] ・Day 5-8 に MT-6548 600 mg (1 日 1 回) 及び Day 1-8 にアトルバスタチン 40 mg (1 日 1 回) [パート 3，アーム 2] ・Day 2-5 に MT-6548 600 mg (1 日 1 回) 及び Day 1, 5 にシンバスタチン 40 mg (単回)	PK，安全性	134 名	8 日又は 7 日又は 4 日	5.3.3.4—6 (参考)
CI-0031	海外	ジゴキシン，アデホビル及びフロセミドとの薬物相互作用試験	健康成人	単施設 非盲検 上乗せ	[アーム 1] ・Day 13-19 に MT-6548 600 mg (1 日 1 回) 及び Day 1, 16 にジゴキシン 0.5 mg (単回) [アーム 2] ・Day 4-8 に MT-6548 600 mg (1 日 1 回) 及び Day 1, 7 にアデホビル 10 mg (単回) [アーム 3] ・Day 3-6 に MT-6548 600 mg (1 日 1 回) 及び Day 1, 6 にフロセミド 40 mg (単回)	PK，安全性	62 名	7 日又は 5 日又は 4 日	5.3.3.4—7 (参考)
CI-0033	海外	ラベプラゾールとの薬物相互作用試験	健康成人	単施設 非盲検 上乗せ	・Day 1, 6 に MT-6548 300 mg (単回) 及び Day 2-6 にラベプラゾール 20 mg (1 日 2 回)	PK，安全性	20 名	単回	5.3.3.4—8 (参考)

表 2.7.6－1　治験一覧（続き）

試験番号	地域	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量 (投与方法)	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料番号
CI-0010	海外	Thorough QT／QTc 試験	健康成人	単施設 ランダム化 一部二重盲検 プラセボ及び陽性対照 4 期 4 剤クロスオーバー	・MT-6548 600 mg, 1200 mg (単回) ・モキシフロキサシン 400 mg (単回) ・プラセボ (単回)	MT-6548 の QT/QTc に与える影響, PK, 安全性	50 名	単回	5.3.4.1—1 (評価)
CI-0021	国内	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	NDD-CKD (Correction 集団)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定	[主要有効性評価期間 (Week 1-6)] ・MT-6548 150 mg, 300 mg, 600 mg (1 日 1 回) ・プラセボ (1 日 1 回) [用量調節維持期間 (Week 7-16)][b] ・MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回)	有効性, 安全性, PK, PD	MT-6548 群 37 名 プラセボ群 14 名	16 週 (主要有効性評価期間 6 週, 用量調節維持期間 10 週)	5.3.5.1—1 (評価)
CI-0022	国内	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	HD-CKD (Correction 集団)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定	[主要有効性評価期間 (Week 1-6)] ・MT-6548 150 mg, 300 mg, 600 mg (1 日 1 回) ・プラセボ (1 日 1 回) [用量調節維持期間 (Week 7-16)][b] ・MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回)	有効性, 安全性, PK, PD	MT-6548 群 45 名 プラセボ群 15 名	16 週 (主要有効性評価期間 6 週, 用量調節維持期間 10 週)	5.3.5.1—2 (評価)
CI-0005	海外	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした反復投与試験	NDD-CKD	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	・MT-6548 240 mg, 370 mg, 500 mg, 630 mg (1 日 1 回) ・プラセボ (1 日 1 回)	有効性, PD, PK, 安全性	MT-6548 群 72 名 プラセボ群 19 名	42 日	5.3.5.1—3 (参考)
CI-0007	海外	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	NDD-CKD	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	・MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回) ・プラセボ (1 日 1 回)	有効性, PD, 安全性	MT-6548 群 138 名 プラセボ群 72 名	20 週	5.3.5.1—4 (参考)
CI-0011	海外	第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験	HD-CKD	多施設共同 非盲検	・MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回又は週 3 回)	有効性, PD, 安全性	94 名	16 週	5.3.5.1—5 (参考)
MT-6548-J01	国内	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	NDD-CKD (Conversion 集団, Correction 集団)	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	・MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回) ・ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 15-180 μg (1 週若しくは 2 週若しくは 4 週に 1 回, 皮下)	有効性, 安全性	MT-6548 群 151 名 darbepoetin 群 153 名	52 週 (治療期間 I 期 24 週, 治療期間 II 期 28 週)	5.3.5.1—6 5.3.5.1—8 (評価)

表 2.7.6－1　治験一覧（続き）

試験番号	地域	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量 (投与方法)	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料番号
MT-6548-J03	国内	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	HD-CKD (Conversion 集団)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	・MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回) ・ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 5-180 μg (1 週若しくは 2 週若しくは 4 週に 1 回, 静脈内)	有効性, 安全性	MT-6548 群 162 名 darbepoetin 群 161 名	52 週 (治療期間 I 期 24 週, 治療期間 II 期 28 週)	5 3 5 1—7 5 3 5 1—9 (評価)
MT-6548-J02	国内	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	PD-CKD (Conversion 集団, Correction 集団)	多施設共同 非盲検 非対照	・MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回)	有効性, 安全性	42 名	24 週	5 3 5 2—1 (評価)
MT-6548-J04	国内	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	HD-CKD (Correction 集団)	多施設共同 非盲検 非対照	・MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回)	有効性, 安全性	24 名	24 週	5 3 5 2—2 (評価)
CI-0004	海外	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたパイロット試験	NDD-CKD	多施設共同 非盲検 パイロット試験	・CKD ステージ 3 の被験者: MT-6548 200-700 mg (1 日 1 回) ・CKD ステージ 4 の被験者: MT-6548 200-600 mg (1 日 1 回)	PD, PK, 安全性	10 名	28 日	5 3 5 2—3 (参考)

[a] MT-6548 とシクロスポリンの間に薬物相互作用が認められなかったことから，リファンピシンとの薬物相互作用試験は実施しなかった．
[b] プラセボ群は用量調節維持期間の開始時から全例 MT-6548 の投与に切替えた．

2.7.6.1　錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（CI-0006 試験）

添付資料：5.3.1.2—1　参考資料

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1—1 に示した.

表 2.7.6.1—1　試験方法

項目	内容
試験課題名	Open-Label Single-Dose Assessment of Relative Bioavailability of 315 mg Tablet Formulation and Capsule Formulation Administered to Healthy Volunteers Under Fasting Conditions
試験番号	AKB-6548-CI-0006
試験実施国，実施施設数	アメリカ，1 施設
試験実施期間	20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（最初の被験者の同意）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 健康成人を対象に，MT-6548 錠 315 mg と MT-6548 カプセル 315 mg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを評価する. (2) 副次目的 MT-6548 錠及び MT-6548 カプセルを単回投与したときの薬物動態（以下，PK）パラメータを明らかにする．また，MT-6548 単回投与時の安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，2 期 2 剤クロスオーバー 被験者は以下のいずれかの投与群にランダムに割り付けられた. - MT-6548 錠投与先行群 - MT-6548 カプセル投与先行群
被験者数	［計画時］8 名 ［解析時］PK 解析対象集団；8 名，安全性解析対象集団；8 名
対象（主な選択基準）	- 重大な疾患の既往歴がない健康成人男性 - 年齢が 18 歳以上 55 歳以下 - BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下 - 推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）が 65 mL/min/1.73m^2 超
被験製剤及び対照製剤（ロット番号）用量及び投与方法	被験製剤：MT-6548 錠 315 mg（ロット番号；[redacted]） 対照製剤：MT-6548 カプセル 315 mg（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法： MT-6548 の用量は 315 mg とし，絶食下経口投与した．被験製剤又は対照製剤のいずれかを，第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 1 に投与した.
試験期間	スクリーニング期間：治験薬投与前 21 日以内 それぞれの投与の間の Wash-out 期間：少なくとも 3 日 第 2 期の治験薬投与 24 時間後の PK 血液検体を採取した後，治験終了の手続きを行った.

表 2.7.6.1－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	(1) PK - MT-6548 投与前及び投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，12，16 及び 24 時間後の血漿中 MT-6548 濃度 - 経過実時間を用いた MT-6548 の $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC\%_{ex}$，C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F. (2) 安全性及び忍容性 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図及び身体検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.1－2 に示した.
統計手法	特記しない場合，得られた結果は製剤又は投与群ごとに集計表を作成した．すべての試験結果は症例一覧表に示した．また，欠測値は補完しなかった. (1) 人口統計学的特性 安全性解析対象集団を対象として解析した．計量値（年齢，身長，体重及び BMI）は，製剤又は投与群ごとに要約統計量（被験者数，平均値，SD，最小値，中央値及び最大値）を算出した．計数値（性別，人種及び民族）は，製剤又は投与群ごとに被験者数及び割合を示した. (2) 安全性及び忍容性 有害事象は国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 14.0 を用いて，コーディングした．製剤ごとに治験薬投与後に発現したすべての有害事象の全体的な要約を示した．加えて，治験薬投与後に発現したすべての有害事象の発現割合を器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）別に，また SOC，PT 及び程度別に製剤ごとに示した. バイタルサインは，投与群ごとに要約統計量（被験者数，平均値，SD，最小値，中央値及び最大値）及びベースライン（第 1 期の Day 1 の投与前値）からの変化量を示した. (3) PK 投与 24 時間後までの血漿中 MT-6548 濃度及び PK パラメータは，製剤ごとに要約統計量｛被験者数，平均値，SD，変動係数（以下，%CV），最小値，中央値及び最大値｝を算出した．また，PK パラメータについて，幾何平均値及びその%CV も算出した. (4) バイオアベイラビリティの評価 自然対数変換した $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} について，SAS の MIXED プロシージャを用いて分散分析（以下，ANOVA）を行った．投与群，被験者（投与群），試験期及び製剤を要因として，モデルに組み込んだ．$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} について，対数変換値の ANOVA により，幾何平均値の比（MT-6548 錠／MT-6548 カプセル）及び 90%CI を算出した.

表 2.7.6.1－2　検査，観察スケジュール

Activity	Screen Visit[6]	Admission Day -1	Dosing Day 1	Discharge Day 2
Informed Consent	X			
Physical Exam	X		X[2]	X[5]
Height and Weight	X			
Medical History	X			
Concomitant medication use		X	X	X
Randomized to Tablet or Capsule			X	
Dose under observation			X	
Serum Chemistry and Hematology	X	X[8]		X[5]
Urinalysis	X			
HBsAg, HIV and HCV	X			
Drug, Alcohol, Cotinine Screen[1]	X	X		
Vital Signs	X		X[7]	X
12-lead Electrocardiogram[3]	X			
Pharmacokinetic Blood Draws[4]			X	X
AE monitoring			X	X

[1] Drug, alcohol, and cotinine screen were done on saliva samples.
[2] Physical exams may have been performed as needed for clinical assessment on the Dosing Day.
[3] ECG was to be performed at Screening visit only.
[4] PK blood draws were to be performed prior to dosing (baseline) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, and 24 hours post dosing.
[5] At study discharge in Period 2 only
[6] Screening visit could have been up to 21 days prior to admission.
[7] Heart rate, respiratory rate, body temperature and blood pressure were to be assessed in the sitting position (at rest for at least 5 minutes) at Screening visit, before dosing, and at 4 and 24 hours after dosing in each period. Vital signs were to be measured prior to blood draws if possible.
[8] Only in Period 1.
5.3.1.2—1 Table 1 より引用

2.7.6.1.2　結果の要約

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

MT-6548 315 mg を少なくとも 1 回投与された被験者の内訳を表 2.7.6.1－3 に示した．計 8 名の被験者が MT-6548 錠及び MT-6548 カプセルの両方の投与を受け，治験を完了した．8 名すべての被験者が，PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.1－3　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Vadadustat Treatment Sequence Given in Crossover n (%)		
Variable	Tablet/Capsule N = 4	Capsule/Tablet N = 4	Total N = 8
Subjects Treated	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
Subjects completed all study activities	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
Subjects did not complete all study activities	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Abbreviations: N = Number of subjects; n = Number of observations.
Vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—1 Table 5 より引用

2.7.6.1.2.2　被験者背景

MT-6548 の単回投与を受けた被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性を，投与群ごとに表 2.7.6.1－4 に示した．

すべての被験者は健康成人男性で，年齢は 20～54 歳であった．被験者の人種は，白人｛87.5%（7／8 名）｝，黒人又はアフリカ系アメリカ人｛12.5%（1／8 名）｝であった．

すべての被験者が，本治験の選択除外基準をすべて満たしていた．既往歴又は身体検査で，臨床的に問題となる（除外基準に該当するような）所見を有した被験者はいなかった．

表 2.7.6.1－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性（安全性解析対象集団）

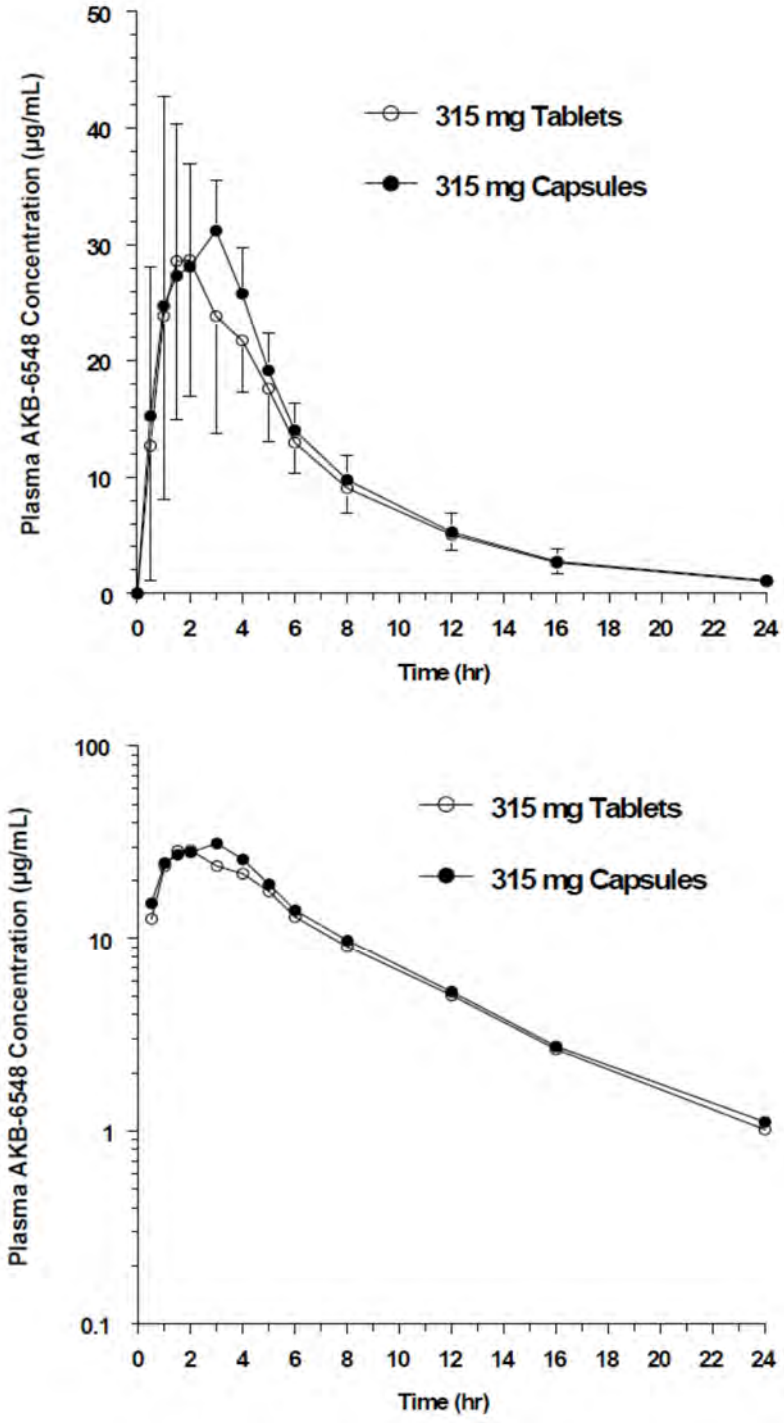
	Vadadustat 315 mg		
Variable	Tablet /Capsule N = 4	Capsule/Tablet N = 4	Total N = 8
Age (years)			
Mean	27.25	34.25	30.75
Standard Deviation	6.652	15.196	11.486
Minimum, Maximum	21, 33	20, 54	20, 54
Sex, n (%)			
Male	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race, n (%)			
Black or African American	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (12.5)
White	4 (100.0)	3 (75.0)	7 (87.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Not Hispanic or Latino	3 (75.0)	4 (100.0)	7 (87.5)
Height (cm)			
Mean	181.64	176.05	178.85
Standard Deviation	5.930	4.956	5.875
Weight (kg)			
Mean	79.72	80.09	79.90
Standard Deviation	14.113	8.219	10.693
Body Mass Index (kg/m^2)			
Mean	24.02	25.86	24.94
Standard Deviation	2.836	2.706	2.748

Abbreviations: N = Number of subjects; n = number meeting a given criteria.
Vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—1 Table 6 より引用

2.7.6.1.2.3　薬物動態

(1)　血漿中 MT-6548 濃度

絶食下の健康被験者に，クロスオーバー法で MT-6548 錠 315 mg 又は MT-6548 カプセル 315 mg を単回投与したときの血漿中 MT-6548 濃度の平均値（±SD）を図 2.7.6.1－1 に示した．錠剤では投与約 2 時間後，カプセル剤では投与約 3 時間後に血漿中濃度の平均値は最高値に達した．いずれの投与群でも，すべての被験者で 24 時間の検体採取期間を通して血漿中濃度は検出可能であった．



SD (standard deviation) shown on linear plot only.
Abbreviation: hr = hour.
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.1－1　MT-6548 錠又は MT-6548 カプセル 315 mg を絶食下単回投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度推移｛上；リニアスケール（平均値±標準偏差），下；片対数スケール｝（薬物動態解析対象集団）

5.3.1.2—1 Figure 1 より引用

(2)　血漿中 MT-6548 の PK パラメータ

血漿中 MT-6548 の PK パラメータの要約を，製剤ごとに表 2.7.6.1－5 に示した．絶食下投与したとき，AUC 及び C_{max} で評価した吸収量は両製剤で同程度であった．AUC 及び C_{max} の平均値の MT-6548 錠投与時と MT-6548 カプセル投与時の差は，すべて 10%以下であった．t_{max} は MT-6548 錠投与時で MT-6548 カプセル投与時と比較してわずかに早く，ばらつきが大きかった．

表 2.7.6.1－5　MT-6548 錠又は MT-6548 カプセル 315 mg を絶食下単回投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Crossover (N=8)	
Pharmacokinetic Parameter	Vadadustat Tablets (Test Treatment)	Vadadustat Capsules (Reference Treatment)
AUC(0-t) (hr·µg/mL)	204 (39.2)	223 (43.4)
AUC(0-inf) (hr·µg/mL)	211 (42.5)	232 (49.2)
fext (%)	3.43 (1.60)	3.41 (1.73)
Cmax (µg/mL)	35.2 (6.18)	37.6 (8.06)
Tmax (hr)[a]	1.75 (1.00 – 5.00)	2.50 (1.00 – 3.00)
t ½ (hr)	4.84 (0.743)	4.95 (0.913)
CL/F (L/hr)	1.54 (0.286)	1.41 (0.255)
Vd/F (L)	10.6 (2.03)	9.76 (0.656)

Abbreviations: hr = hour; N = number of subjects, SD = standard deviation.
[a] Median (range).
$AUC_{(0-t)}$: AUC_{0-last}, $AUC_{(0-inf)}$: $AUC_{0-\infty}$, f_{ext}: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}, Vd/F: V_z/F, Vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—1 Table 9 より引用

(3)　MT-6548 錠と MT-6548 カプセルの相対的バイオアベイラビリティの評価

AUC_{0-last}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} について，幾何平均値，幾何平均値の比（錠剤／カプセル）及びその 90%CI を表 2.7.6.1－6 に示した．AUC_{0-last}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} のパラメータの比の推定値はすべて 0.91 を上回り，これらの 90%CI は生物学的同等性の許容範囲である 0.80～1.25 の範囲内であった．また，いずれのパラメータにも投与群又は試験期の有意な影響は認められなかった．

表 2.7.6.1－6　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 錠（被験製剤）と MT-6548 カプセル（対照製剤）の相対的バイオアベイラビリティの比較（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Geometric LS Mean Tablets N=8	Geometric LS Mean Capsules N=8	Geometric Mean Ratio (Tablets/Capsules)	90% Confidence Interval for Ratio of Least-Squares Means
Geometric $AUC_{0\text{-last}}$ (µg·h/mL)	200.767	219.769	0.9135	0.8148-1.0242
Geometric $AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·h/mL)	207.913	227.570	0.9136	0.8150-1.0242
Geometric C_{max} (µg/mL)	34.6669	36.9683	0.9377	0.8173-1.0759

LS = least squares; N = number of subjects
5.3.1.2—1 Table 10，Table 14.2.3，Table 14.2.5 及び Table 14.2.7 より引用（一部改変）

2.7.6.1.2.4　安全性

(1) 有害事象

1) 有害事象の簡潔な要約

本治験で MT-6548 の投与を受けた被験者において，死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった．

製剤ごとの有害事象の要約を表 2.7.6.1－7 に示した．治験中に計 9 件の有害事象が認められ，そのうち 6 件は治験薬との関連ありと判断された．有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．

表 2.7.6.1－7　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Variable	Vadadustat 315 mg Tablet N = 8	Vadadustat 315 mg Capsule N = 8
Number of Subjects with AEs, n (%)	3 (37.5)	3 (37.5)
Total Number of AEs	4	5
Number of Subjects with Drug-Related AEs, n (%)	1 (12.5)	3 (37.5)
Total Number of Drug-Related AEs[a]	1	5
Number of Subjects Withdrawn due to AEs, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with Severe AEs n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event, N = Number of Subjects, n = Number of Observations, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Adverse event mapping was based on the MedDRA version 14.0 thesaurus
[a] Drug related AEs include possibly related and probably related events.
Vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—1 Table 7 より引用

2) 有害事象の表示

治験薬投与後に発現した SOC 及び PT 別有害事象を，製剤ごとに表 2.7.6.1－8 に示した．最も多く認められた有害事象（SOC）は，「胃腸障害」及び「神経系障害」であった．「胃腸障害」の発現割合は，MT-6548 カプセル群で 25%（2／8 名）であった．「神経系障害」の発現割合は，MT-6548 錠群で 12.5%（1／8 名），MT-6548 カプセル群で 25%（2／8 名）であった．「胃腸障害」の内訳は悪心が 2 名，「神経系障害」の内訳は頭痛及び浮動性めまいがいずれの投与群でも 1 名ずつであった．その他の有害事象として，経口投与合併症，鼻咽頭炎及び口腔咽頭痛が各 1 名に認められた．

有害事象の程度は，軽度が 6 件，中等度が 3 件で，高度の事象は認められなかった．中等度と判断された事象は，悪心（2 件）及び頭痛（1 件）であった．

治験薬との関連ありと判断された有害事象の件数及びそれらを認めた被験者数を表 2.7.6.1－7 に示した．治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された有害事象は 9 件中 6 件で，MT-6548 カプセル群の 3 名及び MT-6548 錠群の 1 名で報告された．治験薬との関連ありと判断された 6 件の有害事象のうち 5 件は，SOC が「胃腸障害」又は「神経系障害」であった．

表 2.7.6.1－8　器官別大分類及び基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

		Vadadustat 315 mg	
MedDRA SOC Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Tablet** **N=8**	**Capsule** **N=8**
Total Number (%) of Subjects with AEs		3 (37.5)	3 (37.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	0 (0.0)	2 (25.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	2 (25.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	1 (12.5)	2 (25.0)
Headache	頭痛	1 (12.5)	1 (12.5)
Dizziness	浮動性めまい	1 (12.5)	1 (12.5)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	0 (0.0)	1 (12.5)
Oral administration complication	経口投与合併症	0 (0.0)	1 (12.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	1 (12.5)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (12.5)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	1 (12.5)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (12.5)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class

Although a subject may have 2 episodes of an event, the subject was counted only once within a category. A subject may be reported in more than 1 category.

Vadadustat: MT-6548

MedDRA version, MedDRA/J version: 14.0

5.3.1.2—1 Table 8 より引用（一部改変）

3) 死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

治験中に，死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は報告されなかった．

(2) 臨床検査値，バイタルサイン

治験中，臨床検査値又はバイタルサインに注目すべき変化は認められなかった．

2.7.6.1.3　結論

- MT-6548 の錠剤とカプセル剤は，315 mg の用量で絶食下単回投与されたとき，生物学的に同等であることが示された．
- 概して，両剤形で忍容性は良好であった．重篤な有害事象は報告されなかった．

2.7.6.2　治験製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験／食事の影響試験（CI-0013 試験）

添付資料：5.3.1.2—2　参考資料

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2—1 に示した．

表 2.7.6.2—1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Period Crossover Study in Healthy Adults to Assess the Relative Bioavailability of Test and Reference Formulations of AKB-6548 Tablets and to Evaluate the Effect of Food on the Bioavailability of AKB-6548
試験番号	AKB-6548-CI-0013
試験実施国，実施施設数	アメリカ，1 施設
試験実施期間	2015 年 4 月 2 日（最初の被験者の最初の来院）～2015 年 4 月 25 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 MT-6548 錠（被験製剤）150 mg と MT-6548 錠（対照製剤）150 mg を絶食下単回投与したときのバイオアベイラビリティを評価する．また，MT-6548 錠（被験製剤）150 mg を単回投与したときのバイオアベイラビリティに対する高脂肪食の影響を検討する． (2) 副次目的 MT-6548 錠の被験製剤及び対照製剤を食後（被験製剤）及び絶食下（被験製剤及び対照製剤）単回投与したときの薬物動態（以下，PK）パラメータを明らかにする．また，MT-6548 錠単回投与時の安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，3 期 6 群クロスオーバー 被験者は以下の 6 群のいずれかにランダムに割り付けられた．

群	被験者数	各試験期の投与条件*		
		第 1 期	第 2 期	第 3 期
1	3	A	B	C
2	3	B	C	A
3	3	C	A	B
4	3	A	C	B
5	3	B	A	C
6	3	C	B	A

*投与条件 A：対照製剤 150 mg を絶食下投与
投与条件 B：被験製剤 150 mg を絶食下投与
投与条件 C：被験製剤 150 mg を食後投与

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験者数	［計画時］18 名 ［解析時］PK 解析対象集団；18 名，安全性解析対象集団；18 名
対象（主な選択基準）	- 重大な疾患の既往歴がない健康成人男女 - 年齢が 18 歳以上 55 歳以下 - BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下 - 推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）が 65 mL/min/1.73 m^2 以上
被験製剤及び対照製剤（ロット番号） 用量及び投与方法	被験製剤：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号；[redacted]） 対照製剤：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法： 絶食下又は高脂肪食摂取後に，MT-6548 錠 150 mg（被験製剤又は対照製剤）を 1 錠経口投与した．
試験期間	以下の期間を含む約 34 日間 - スクリーニング期間：治験薬投与前 21 日以内 - 治験実施施設入院期間：各試験期の投与の少なくとも 20 時間前から投与 24 時間後の血液検体採取まで - 各試験期の投与の間の Wash-out 期間：5 日
評価項目	(1) PK - MT-6548 投与前及び投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，12，16 及び 24 時間後の血漿中 MT-6548 濃度 - 経過実時間を用いた MT-6548 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，t_{max}，$AUC\%_{ex}$，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F (2) 安全性及び忍容性 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び身体検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.2－2 に示した．
統計手法	特記しない場合，得られた結果は投与条件又は投与群ごとに集計表を作成した．すべての試験結果は症例一覧表に示した．また，欠測値は補完しなかった． (1) 人口統計学的特性 安全性解析対象集団を対象として，被験者の人口統計学的特性を投与群ごとに要約した． (2) PK 投与 24 時間後までの血漿中 MT-6548 濃度及び PK パラメータは，投与条件ごとに記述統計量｛被験者数，平均値，SD，変動係数（以下，%CV），最小値，中央値及び最大値｝を算出した．また，PK パラメータについて，幾何平均値及びその%CV も算出した． $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は元の測定結果（ng/mL）から μg/mL に変換して推定した．測定された血漿中濃度から値を丸めずに算出した後，有効数字 3 桁で表示した． 自然対数変換した $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} について，SAS の MIXED プロシージャを用いて分散分析（以下，ANOVA）を行った．要因は，投与群，試験期及び投与条件を固定効果として，被験者（投与群）を変量効果としてモデルに組み込んだ．

表 2.7.6.2－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(3) 相対的バイオアベイラビリティ $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} について，対数変換値の ANOVA により，幾何平均値の比（MT-6548 被験製剤の絶食下投与／MT-6548 対照製剤の絶食下投与）及び 90%CI を算出した． (4) 食事の影響 $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} について，対数変換値の ANOVA により，幾何平均値の比（MT-6548 被験製剤の食後投与／MT-6548 被験製剤の絶食下投与）及び 90%CI を算出した． (5) 有害事象 有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 17.1 を用いてコーディングした．

表 2.7.6.2－2　検査，観察スケジュール

Activity	Period 1, 2, and 3 unless specified otherwise			
	Screen Visit[1]	Admission Day -1	Dosing Day 1	Discharge Day 2
Informed Consent	X			
Physical Exam	X		X[2]	X[3]
Height and weight	X			
Medical History	X			
Drug/Alcohol/Cotinine Screen[4]	X	X		
HBsAg, HIV and HCV	X			
Pregnancy Test	X[5]	X[6]		
Concomitant medication use	X	X	X	X
Randomized to treatment			X	
High-fat breakfast[7]			X	
Dose under observation			X	
Serum Chemistry and hematology	X[8]	X[8]		X[3]
Urinalysis	X			
Vital Signs[9]	X		X	X
12-lead Electrocardiogram[10]	X			
PK Blood Draws[11]			X	X
AE monitoring			X	X

[1] Subjects were required to be screened for the study within 21 days prior to admission for Period 1.
[2] Physical exams may have been performed as needed for clinical assessment on the dosing day.
[3] At study discharge in Period 3 only, following at least an 8-hour fast.
[4] Urine drug, alcohol, and cotinine screen.
[5] In females of child-bearing potential – Serum pregnancy test at screening.
[6] In females of child-bearing potential – Urine pregnancy test on Day -1 at all admission visits.
[7] Subjects assigned to Treatment C consumed a standard FDA high-fat breakfast beginning 30 minutes prior to dosing, and consumed the meal within 25 minutes, finishing approximately 5 minutes prior to receiving the study drug dose.
[8] Collected at Screening visit and Period 1, following at least an 8-hour fast.
[9] Heart rate, respiratory rate, body temperature and blood pressure were assessed in the sitting position (at rest for at least 5 minutes) at Screening visit, before dosing, and at 4 and 24 hours after dosing in each period. Vital signs were measured prior to blood draws if possible.
[10] ECG was performed at Screening visit only.
[11] PK blood draws were performed prior to dosing (baseline) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, and 24 hours post dosing.
5.3.1.2—2 Table 2 より引用

2.7.6.2.2　結果の要約

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳

計 18 名の被験者が 3 種類の投与条件で MT-6548 の投与を受け，全被験者が治験を完了した．すべての被験者が，PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた．

2.7.6.2.2.2　被験者背景

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.2－3 に要約した. MT-6548 の投与を受けた計 18 名（男性 12 名，女性 6 名）の被験者はすべて健康成人で，年齢は 22～53 歳であった．人種は，12 名（66.7%）が白人，4 名（22.2%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人，1 名（5.6%）がハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系，1 名（5.6%）がアメリカ先住民又はアラスカ先住民であった．

すべての被験者が, 本治験の選択基準及び除外基準を満たしていた. 既往歴又は身体検査で, 臨床的に問題となる（除外基準に該当するような）所見を有した被験者はいなかった．

表 2.7.6.2－3　人口統計学的特性及びベースラインの特性

Variable	All Subjects N = 18
Age (years)	
Mean	31.9
Minimum, Maximum	22, 53
Sex, n (%)	
Male	12 (66.7)
Female	6 (33.3)
Race, n (%)	
Black or African American	4 (22.2)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (5.6)
American Indian or Alaska Native	1 (5.6)
White	12 (66.7)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (11.1)
Not Hispanic or Latino	16 (88.9)
Height (cm)	
Mean	171.96
Standard Deviation	9.544
Weight (kg)	
Mean	72.94
Standard Deviation	12.734
Body Mass Index (kg/m^2)	
Mean	24.57
Standard Deviation	3.005

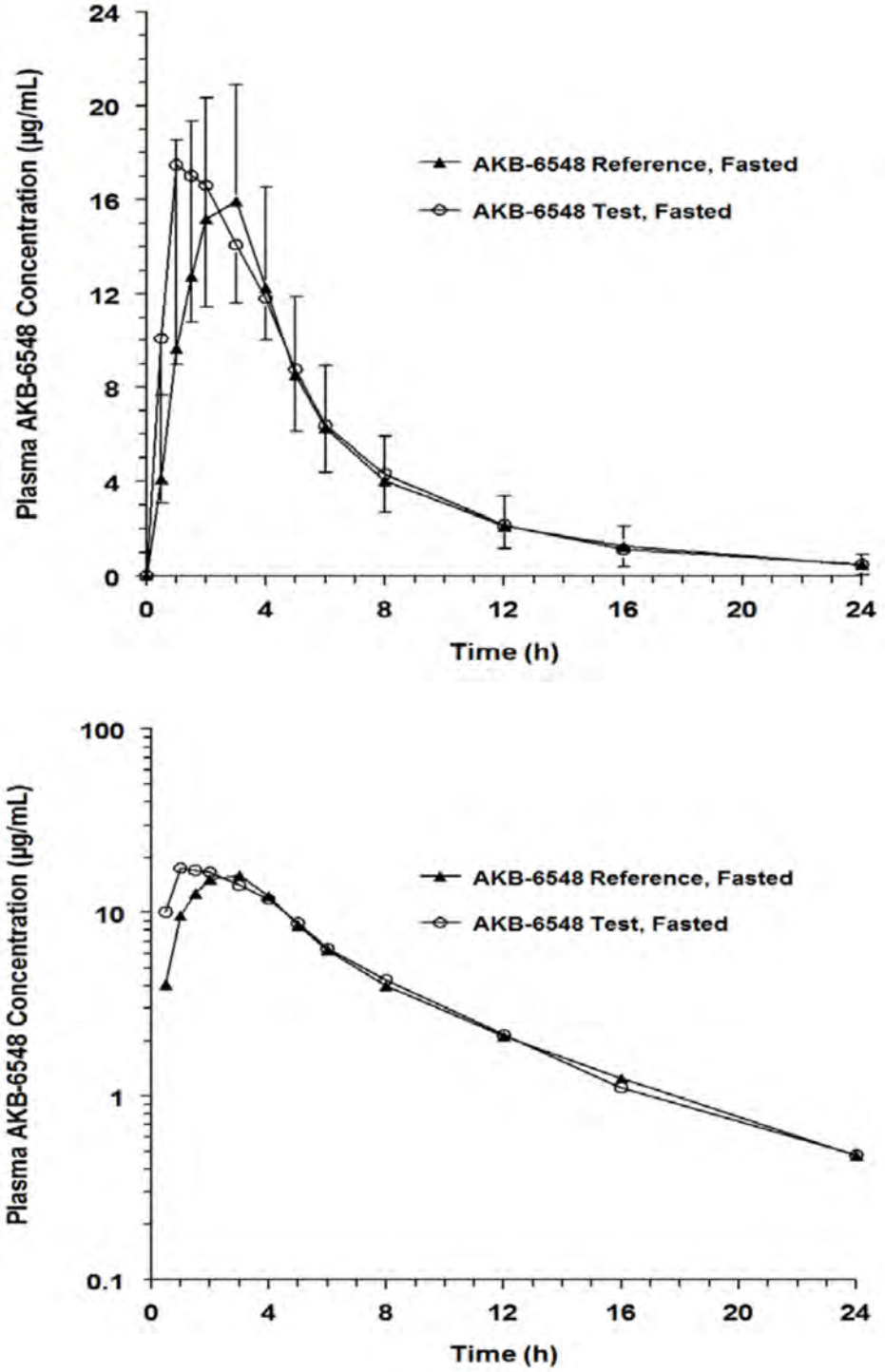
Abbreviations: N = Number of subjects; n (%) = number and percent of subjects meeting a given criteria.
5.3.1.2—2 Table 6 より引用（一部改変）

2.7.6.2.2.3　薬物動態

(1) 相対的バイオアベイラビリティ

1) 血漿中 MT-6548 濃度

クロスオーバー法にて，健康被験者に MT-6548 錠の被験製剤又は対照製剤を 150 mg の用量で絶食下単回投与したときの平均（±SD）血漿中 MT-6548 濃度推移を図 2.7.6.2－1 に示した．MT-6548 の t_{max} は，対照製剤では投与後 1.0～4.0 時間，被験製剤では投与後 1.0～5.0 時間であった．いずれの投与でも，すべての被験者で 24 時間の検体採取期間を通して血漿中濃度は検出可能であり，C_{max} 到達後徐々に低下した．



AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.2－1　健康被験者 18 名に MT-6548 被験製剤又は対照製剤 150 mg を絶食下単回投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度推移｛上；リニアスケール（平均値±標準偏差），下；片対数スケール｝

5.3.1.2―2 Figure 1 より引用

2)　血漿中 MT-6548 の PK パラメータ

MT-6548 を絶食下投与したときの PK パラメータは，被験製剤と対照製剤で同程度であった（表 2.7.6.2－4）.

被験製剤又は対照製剤を絶食下単回投与したときの MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の平均値及び被験者ごとのデータを図 2.7.6.2－2 に示した．大部分の被験者で，個々の被験者の MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$は製剤間でほぼ同等の値を示した．また，C_{max} の上昇又は低下に明らかな傾向は認められなかった.

被験製剤又は対照製剤を絶食下投与したときの $AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-last} 及び C_{max} を統計解析した結果を表 2.7.6.2－5 に示した．$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比（被験製剤の絶食下投与／対照製剤の絶食下投与の比）の推定値は 111%，C_{max} の幾何平均値の比の推定値は 108%であった．また，AUC_{0-last}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内であり，被験製剤と対照製剤の生物学的同等性が確認された．なお，いずれのパラメータにも群又は試験期の有意な影響は認められなかった.

表 2.7.6.2－4　健康被験者 18 名に MT-6548 被験製剤又は対照製剤 150 mg を絶食下単回投与したときの MT-6548 の PK パラメータ

PK Parameter	150 mg Ref, Fasted	150 mg Test, Fasted
$AUC_{(0-t)}$ (h·µg /mL)	101 (32.3)	109 (26.9)
$AUC_{(0-inf)}$ (h·µg /mL)	105 (36.1)	113 (30.9)
$\%AUC_{extrap}$	3.27 (3.18)	3.18 (3.91)
C_{max} (µg/mL)	19.7 (5.75)	21.1 (5.12)
T_{max}[a] (h)	2.00 (1.00 – 4.00)	1.50 (1.00 – 5.00)
t ½ (h)	5.09 (1.27)	4.88 (1.79)
CL (L/h)	1.60 (0.577)	1.41 (0.367)
V_z/F (L)	11.2 (3.25)	9.40 (2.08)

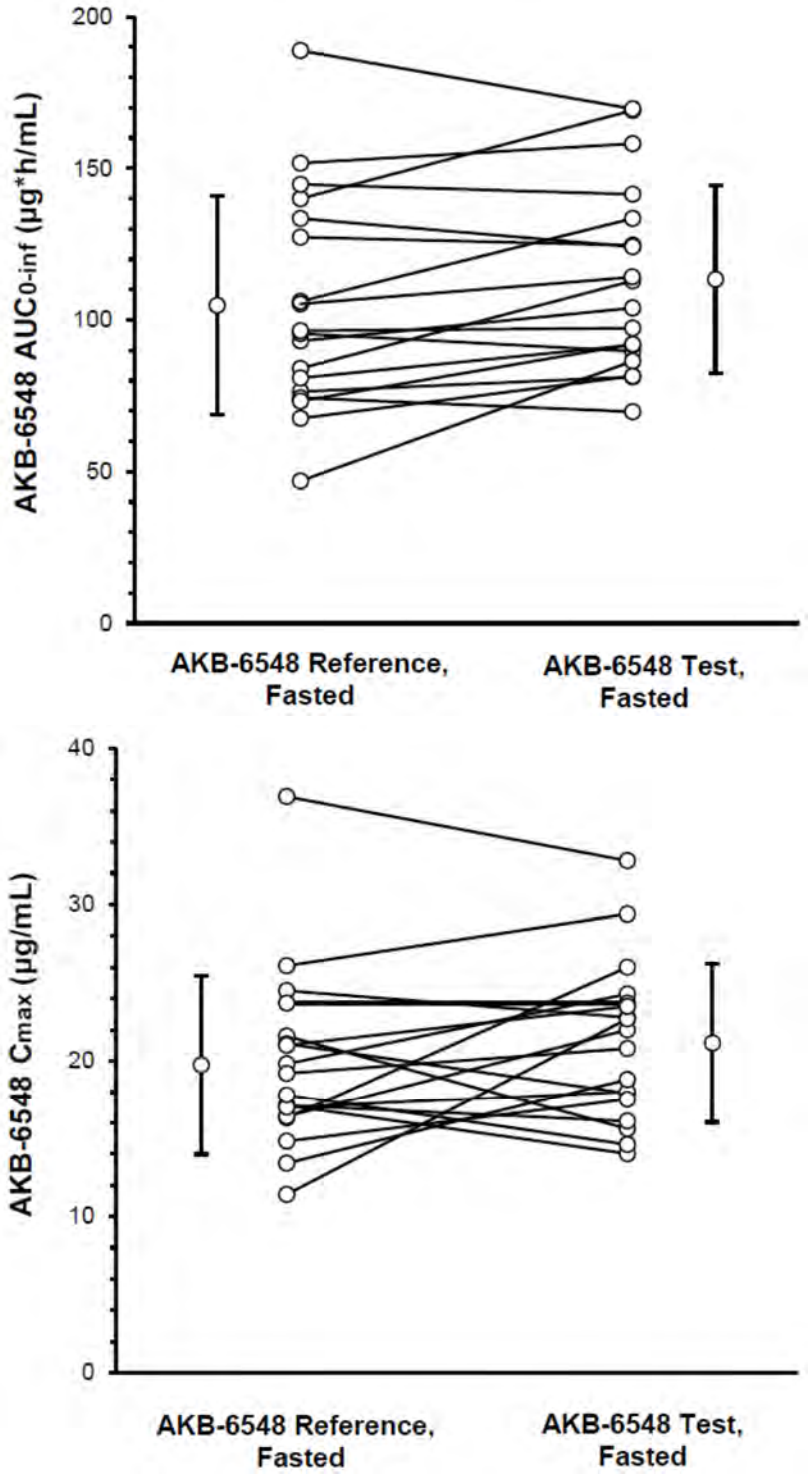
N = number of subjects, SD = standard deviation.

Note: C_{max}, $AUC_{(0-t)}$ and $AUC_{(0-inf)}$ were calculated based upon conversion of the original assay results (ng/mL) to µg/mL. Summary statistic calculations were done with full precision and rounded to 3 significant figures for presentation.

[a] Median (range).

$AUC_{(0-t)}$: AUC_{0-last}, $AUC_{(0-inf)}$: $AUC_{0-\infty}$, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}

5.3.1.2—2 Table 9 より引用



$AUC_{(0\text{-}inf)}$: $AUC_{0\text{-}\infty}$, AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.2－2　健康被験者 18 名に MT-6548 被験製剤又は対照製剤 150 mg を絶食下単回投与したときの MT-6548 の $AUC_{0\text{-}\infty}$（上）及び C_{max}（下）：平均値±標準偏差及び被験者ごとのデータ

5.3.1.2―2 Figure 2 より引用

表 2.7.6.2－5　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 被験製剤（絶食下）と MT-6548 対照製剤（絶食下）の比較

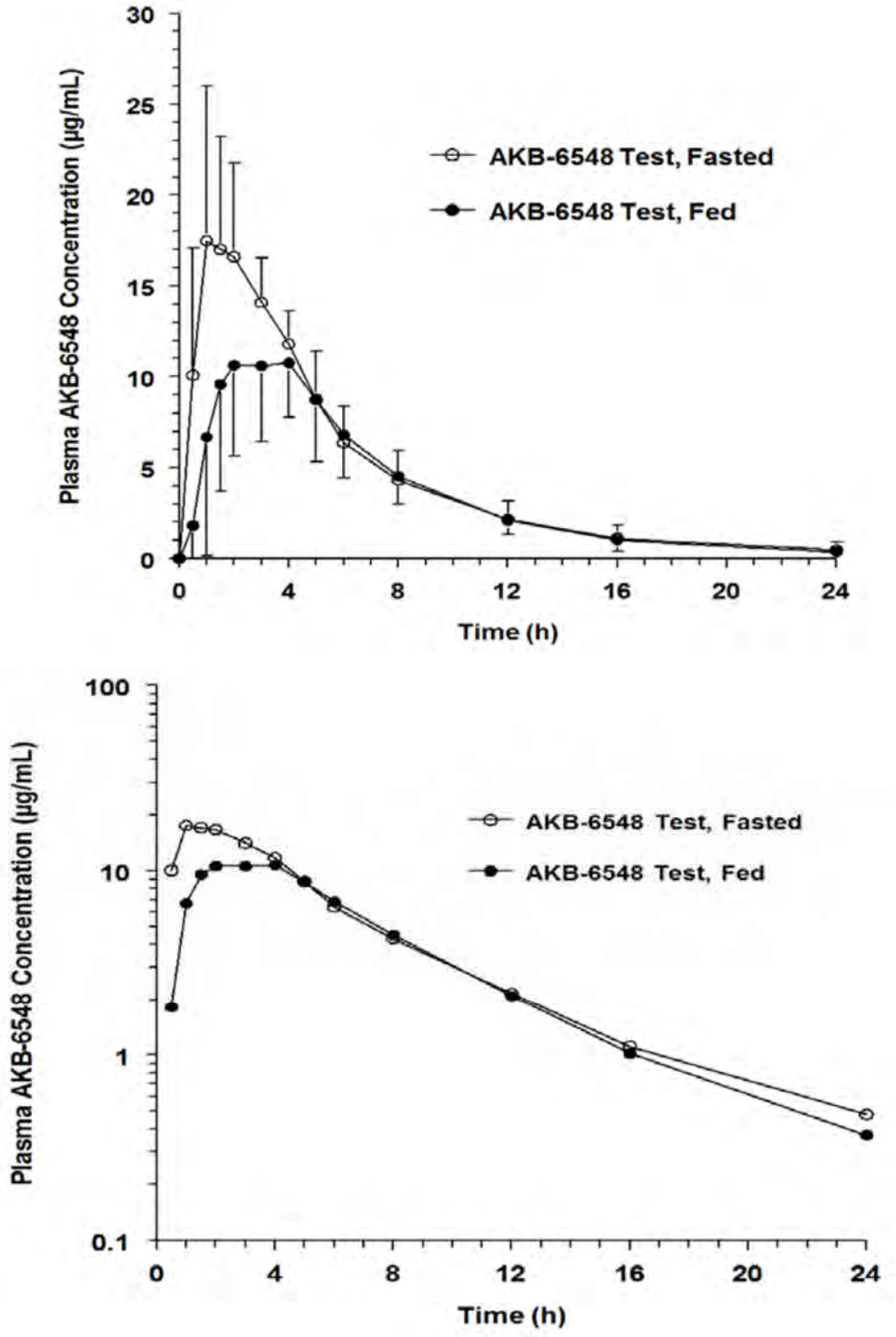
PK Parameter	Least Squares (LS) Geometric Means		Geometric Mean Ratio[a]	90% Confidence Interval for Ratio of LS Means
	Vadadustat Ref, Fasted, N = 18	Vadadustat Test, Fasted, N = 18		
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (h·µg/mL)	99.1	110	111	103 – 119
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (h·µg/mL)	95.8	106	111	103 – 119
C_{max} (µg/mL)	19.0	20.6	108	97.4 – 120

LS = Least-squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic.
Note: $AUC_{(0\text{-}inf)}$, $AUC_{(0\text{-}t)}$, and C_{max} were calculated based upon conversion of the original assay results (ng/mL) to µg/mL. Calculations were done with full precision and rounded to 3 significant figures for presentation.
[a] Geometric Mean Ratio = Vadadustat Test, Fasted/Vadadustat Ref, Fasted. Ratios and confidence intervals are expressed as percentages.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$: $AUC_{0\text{-}\infty}$, $AUC_{(0\text{-}t)}$: $AUC_{0\text{-}last}$, Vadadustat: MT-6548
5.3.1.2―2 Table 10 より引用

(2)　食事の影響

1)　血漿中 MT-6548 濃度

クロスオーバー法にて，健康被験者に MT-6548 錠の被験製剤 150 mg を絶食下又は食後単回投与したときの平均（±SD）血漿中 MT-6548 濃度推移を図 2.7.6.2－3 に示した．最高 MT-6548 濃度は，絶食下投与では投与後 1.5 時間，食後投与では投与後 2.0 時間に認められた．MT-6548 の t_{max} は，いずれの投与でも投与後 1.0～5.0 時間であった．いずれの投与条件でも，すべての被験者で 24 時間の検体採取期間を通して血漿中濃度は検出可能であり，C_{max} 到達後徐々に低下した．



AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.2－3　健康被験者 18 名に MT-6548 被験製剤 150 mg を絶食下又は食後単回投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度推移〔上；リニアスケール（平均値±標準偏差），下；片対数スケール〕

5.3.1.2—2 Figure 3 より引用

2)　血漿中 MT-6548 の PK パラメータ

MT-6548 の AUC 及び C_{max} は，被験製剤の絶食下投与と比較して被験製剤の食後投与で減少した（表 2.7.6.2－6）．$t_{1/2}$ の平均値は，被験製剤の絶食下投与と食後投与で同程度であった．CL/F 及び V_z/F の平均値は，食後投与の方が絶食下投与と比較して，CL/F は約 25%大きく，V_z/F は約 16%大きかった．

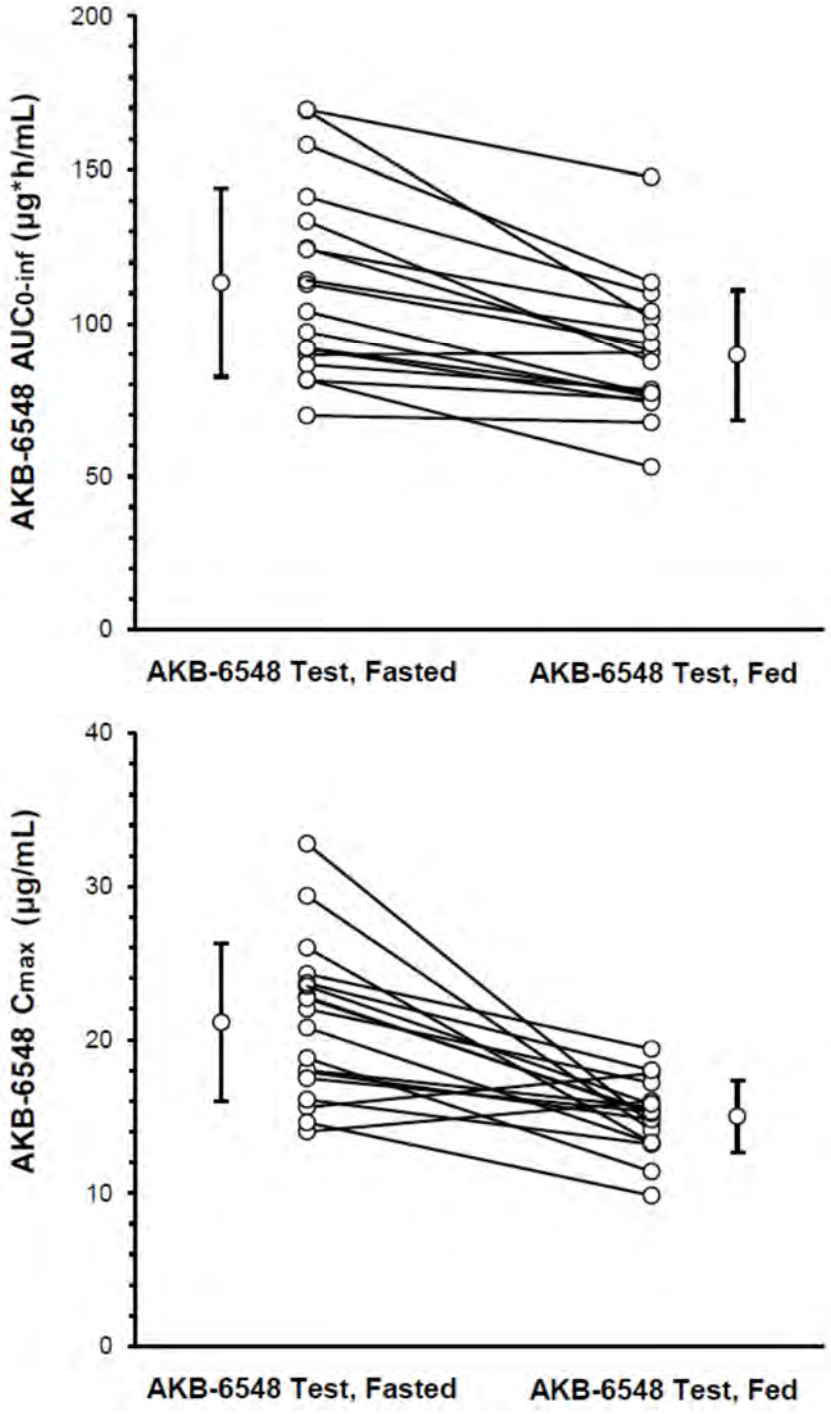
被験製剤を絶食下又は食後単回投与したときの MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の平均値及び被験者ごとのデータを図 2.7.6.2－4 に示した．被験製剤を食後投与したとき，被験製剤を絶食下投与したときと比較して，AUC は 1 名を除く被験者で低値であり，C_{max} は 2 名を除く被験者で低値であった．

被験製剤を絶食下又は食後投与したときの AUC_{0-last}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を統計解析した結果を表 2.7.6.2－7 に示した．MT-6548 の被験製剤を高脂肪食摂取直後に投与したとき，絶食下投与と比較して，AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$は約 20%小さく，C_{max} は約 28%低かった．AUC_{0-last}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（被験製剤の食後投与／被験製剤の絶食下投与の比）の 90%CI は，生物学的同等性の範囲（80%～125%）から外れていた．いずれのパラメータにも群又は試験期の有意な影響は認められなかった．

表 2.7.6.2－6　健康被験者 18 名に MT-6548 被験製剤 150 mg を絶食下又は食後単回投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータ

PK Parameter	150 mg Test, Fasted	150 mg Test, Fed
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (h·μg /mL)	109 (26.9)	86.9 (19.3)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (h·μg /mL)	113 (30.9)	89.7 (21.3)
$\%AUC_{extrap}$	3.18 (3.91)	2.78 (2.75)
C_{max} (μg/mL)	21.1 (5.12)	15.0 (2.34)
T_{max}[a] (h)	1.50 (1.00 – 5.00)	2.00 (1.00 – 5.00)
$t_{1/2}$ (h)	4.88 (1.79)	4.44 (1.28)
CL/F (L/h)	1.41 (0.367)	1.76 (0.406)
V_z/F (L)	9.40 (2.08)	10.9 (2.34)

N = number of subjects, SD = standard deviation.
Note: C_{max}, $AUC_{(0\text{-}t)}$ and $AUC_{(0\text{-}inf)}$ were calculated based upon conversion of the original assay results (ng/mL) to μg/mL. Summary statistic calculations were done with full precision and rounded to 3 significant figures for presentation.
[a] Median (range).
$AUC_{(0\text{-}t)}$: $AUC_{0\text{-}last}$, $AUC_{(0\text{-}inf)}$: $AUC_{0\text{-}\infty}$, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}
5.3.1.2—2 Table 11 より引用（一部改変）



$AUC_{(0\text{-}inf)}$: $AUC_{0\text{-}\infty}$, AMB-6548: MT-6548

図 2.7.6.2－4　健康被験者 18 名に MT-6548 被験製剤 150 mg を絶食下又は食後単回投与したときの MT-6548 の $AUC_{0\text{-}\infty}$（上）及び C_{max}（下）：平均値±標準偏差及び被験者ごとのデータ

5.3.1.2―2 Figure 4 より引用

表 2.7.6.2－7　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 被験製剤（食後）と MT-6548 被験製剤（絶食下）の比較

PK Parameter	Least Squares (LS) Geometric Means		Geometric Mean Ratio[a]	90% Confidence Interval for Ratio of LS Means
	Vadadustat Test, Fasted , N = 18	Vadadustat Test, Fed, N = 18		
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (h·µg/mL)	110	87.5	79.8	74.3 – 85.6
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (h·µg/mL)	106	85.0	80.2	74.8 – 85.9
C_{max} (µg/mL)	20.6	14.8	72.0	64.9 – 79.9

LS = Least-squares; n = number of subjects; PK = pharmacokinetic.
Note: $AUC_{(0\text{-}inf)}$, $AUC_{(0\text{-}t)}$ and C_{max} were calculated based upon conversion of the original assay results (ng/mL) to µg/mL. Calculations were done with full precision and rounded to 3 significant figures for presentation.
[a] Geometric Mean Ratio = Vadadustat Test, Fed/Vadadustat Test, Fasted. Ratios and confidence intervals are expressed as percentages.
$AUC_{(0\text{-}inf)}$: $AUC_{0\text{-}\infty}$, $AUC_{(0\text{-}t)}$: $AUC_{0\text{-}last}$, Vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—2 Table 12 より引用

2.7.6.2.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

3 期のクロスオーバー試験期を通して，3 名の被験者から計 5 件の有害事象が報告された（表 2.7.6.2－8）．このうち 1 名では，3 期のクロスオーバーの各試験期で 1 件ずつ有害事象が認められた．その他に，被験製剤 150 mg を絶食下投与した後に 1 名，被験製剤 150 mg を食後投与した後に 1 名に有害事象が認められた．5 件の有害事象はすべて，程度は軽度で自然治癒し，治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された．いずれの有害事象にも処置は施されなかった．

重篤な有害事象は報告されなかった．また，有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．

表 2.7.6.2－8　有害事象の要約

Variable	Crossover Treatments (N=18)		
	150 mg Ref, Fasted	150 mg Test, Fasted	150 mg Test, Fed
Number of Subjects with AEs, n (%)[a]	1 (5.6)	2 (11.1)	2 (11.1)
Total Number of AEs	1	2	2
Number of Subjects with Drug-Related AEs, n (%)	1 (5.6)	2 (11.1)	2 (11.1)
Total Number of Drug-Related AEs[b]	1	2	2
Number of Subjects Withdrawn due to AEs, n (%)	0	0	0
Number of Subjects with Severe AEs	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event, N = Number of Subjects, n = Number of Observations.
Adverse event mapping was based on the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 17.1 thesaurus.
[a] Subjects could be counted more than once if AEs occurred during different study periods.
[b] Drug related AEs were all reported as possibly related to study drug by the Investigator.
5.3.1.2—2 Table 7 より引用

2)　有害事象の表示

治験薬投与後に発現した 5 件の有害事象の発現割合を，器官別大分類及び基本語別に，投与条件ごとに表 2.7.6.2－9 に示した．

3 種類の投与条件間で，有害事象の発現割合又は特徴に明らかな傾向は認められなかった．

表 2.7.6.2－9　器官別大分類及び基本語別有害事象

		Crossover Treatments (N=18)		
MedDRA SOC	**器官別大分類**	**150 mg Ref,**	**150 mg Test,**	**150 mg Test,**
Preferred Term	基本語	**Fasted**	**Fasted**	**Fed**
Number (%) of Subjects with AEs		1 (5.6)	2 (11.1)	2 (11.1)
Psychiatric Disorders	**精神障害**	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.6)
Irritability	易刺激性	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (5.6)
Nervousness	神経過敏	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)
Diarrhea	下痢	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)

Abbreviations: AE = adverse event, N = number of subjects; SOC = system organ class.
MedDRA version, MedDRA/J version: 17.1
5.3.1.2—2 Table 8 より引用（一部改変）

3)　死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

治験中に，死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は報告されなかった．

(2)　臨床検査値

臨床検査値に，臨床的に重要な所見はなかった．また，臨床検査値異常に関連した有害事象は認められなかった．

(3)　バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び呼吸数）に，臨床的に重要な所見はなかった．

2.7.6.2.3　結論

- MT-6548 錠の被験製剤と対照製剤は，150 mg の用量で絶食下単回投与されたとき，生物学的同等性が示された.
- MT-6548 錠の被験製剤 150 mg を高脂肪食摂取後に投与したときの $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は，絶食下投与したときと比較して，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は約 20%小さく，C_{max} は約 28%低かった.
- MT-6548 錠の被験製剤又は対照製剤を絶食下投与したときの忍容性はともに良好であった．また，被験製剤を食後投与したときの忍容性は良好であった.

2.7.6.3　2 種類の Vadadustat 150 mg 錠の生物学的同等性試験（CI-0027 試験）

添付資料：5.3.1.2—3　参考資料

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3－1 に示した.

表 2.7.6.3－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period Crossover Study in Healthy Adults to Assess Bioequivalence Between Test and Reference Formulations of Vadadustat 150 mg Tablets
試験番号	AKB-6548-CI-0027
試験実施国，実施施設数	アメリカ，1 施設
試験実施期間	2018 年 3 月 22 日（最初の被験者の同意）～2018 年 5 月 24 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 健康成人を対象に，MT-6548[redacted] フィルムコーティング錠 150 mg（[redacted]社製）と MT-6548[redacted] フィルムコーティング錠（[redacted]社製）150 mg を絶食下で投与した生物学的同等性を評価する. (2) 副次目的 - 被験製剤及び対照製剤の MT-6548 錠 150 mg を絶食下投与した際の薬物動態（以下，PK）パラメータを明らかにする - MT-6548 150 mg 単回投与時の安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，2 期 2 剤クロスオーバー 被験者は AB 又は BA のいずれかの順序の投与群に，性別を層別因子としてランダムに割り付けられた. - 製剤 A（対照製剤）：[redacted] 社製 MT-6548[redacted] フィルムコーティング錠 150 mg - 製剤 B（被験製剤）：[redacted]社製 MT-6548[redacted]フィルムコーティング錠 150 mg
被験者数	［計画時］50 名 ［解析時］生物学的同等性解析対象集団：50 名，PK 解析対象集団：50 名，安全性解析対象集団：50 名
対象（主な選択基準）	- 非喫煙者で年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女 - BMI が 18 kg/m^2 以上 29.5 kg/m^2 以下
被験製剤及び対照製剤（ロット番号），用量及び投与方法	被験製剤：[redacted]社製 MT-6548[redacted] フィルムコーティング錠 150 mg（ロット番号；[redacted]） 対照製剤：[redacted] 社製 MT-6548[redacted] フィルムコーティング錠 150 mg（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法： MT-6548 の用量は 150 mg とし，絶食下経口投与した.

表 2.7.6.3－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験製剤及び対照製剤（ロット番号），用量及び投与方法（続き）	被験製剤（製剤 B）又は対照製剤（製剤 A）のいずれかを第 1 期に投与し，5 日間の Wash-out 期間を経て，第 2 期にもう一方の製剤を投与した．
試験期間	以下の期間を含む約 67 日間 - スクリーニング期間：投与前 28 日以内 - 治験実施施設入院期間：9 日間 - 電話での後観察期間：退院 1 週間後の Day 15（±2 日間）及び最終投与 30 日後の Day 36（±2 日間）
評価項目	(1) PK 1) 主評価項目 以下の生物学的同等性評価パラメータに対して，幾何平均値の比（製剤 B／製剤 A）及び 90%CI を算出する． - $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} 2) 副次評価項目 - PK パラメータ（t_{max}，MRT，k_{el}，CL/F，V_z/F 及び $t_{1/2}$ を含む）を算出する． - MRT 及び k_{el} に対して，幾何平均値の比及び 90%CI を算出する．t_{max} に対しては差及びその 90%CI を算出する． (2) 安全性及び忍容性 有害事象，12 誘導心電図，バイタルサイン，身体検査及び臨床検査値
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.3－2 に示した．
統計手法	対数変換した C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $AUC_{0\text{-}t}$ に対して，被験製剤と対照製剤間の分散分析（以下，ANOVA）により幾何平均値の比（製剤 B／製剤 A）及び 90%CI を算出した．90%CI が 80.00%～125.00%の範囲にある時に，生物学的に同等と判断することとした． 対数変換した MRT 及び k_{el} に対して，ANOVA により幾何平均値の比及び 90%CI を算出した． t_{max} については，ノンパラメトリックな方法（ウィルコクソン符号順位検定）を用いて，被験製剤と対照製剤の差を算出した． 副次評価 PK パラメータについては，要約統計量｛被験者数，平均値，中央値，SD，最小値，最大値，変動係数（以下，%CV），幾何平均値，幾何平均値の SD 及び幾何平均値の%CV｝を算出した．平均及び個体別の血漿中濃度推移をリニアスケール及び片対数スケールを用いて図示した． 安全性解析対象集団におけるすべての被験者を対象として，人口統計学的特性及び安全性データを要約した．有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 21.0 を用いてコーディングした．

表 2.7.6.3－2　検査，観察スケジュール

Procedures	Screening ≤ 28 days	Period 1 / Period 2 / Time (hours)	Day -1	Day 1 / Day 6 / 0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	9	12	18	24	Day 2 / Day 7 / 32	40	Day 3 / Day 8 /ET[1] / 48	Follow-up / Day 15 ± 2	Follow-up / Day 36 ± 2
Informed consent	✓																			
Medical/medication history	✓		✓																	
Physical exam (full)	✓																	✓[2]		
Review eligibility	✓		✓																	
12-lead ECGs[3]	✓		✓						✓									✓[2]		
Vital signs[4]	✓		✓						✓									✓[2]		
Clinical laboratory tests[5]	✓		✓															✓[2]		
Drug and alcohol screening	✓		✓																	
Cotinine screening	✓		✓																	
Pregnancy test (serum)	✓		✓															✓[2]		
FSH for postmenopausal women	✓																			
Serology (HIV, HCV, HBsAg)	✓																			
Administer study drug				✓																
Concomitant meds	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Adverse events				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PK blood draws[6]				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Telephone call																			✓	✓

ECG = electrocardiogram; ET = early termination; FSH = follicle-stimulating hormone; HBsAG = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic(s)

[1] Day 8 procedures were completed for subjects who terminated early.

[2] These assessments were to be done on Day 8 ONLY.

[3] Single ECGs at the Screening Visit ONLY. Triplicate ECGs at all other times.

[4] Body temperature was to be taken on Day -1 ONLY.

[5] Clinical laboratory tests were listed in Appendix B of the protocol.

[6] Time windows for PK sample collections: predose (0 hour): within 15 minutes before dosing; post-dose samples up through 6 hours within ±5 min; from 9 through 24 hours within ± 30 min; from 32 through 48 within ± 1 hour.

5.3.1.2—3 Table 9-2 より引用

2.7.6.3.2　結果の要約

2.7.6.3.2.1　被験者の内訳

投与群ごと及び全体の被験者の内訳を表 2.7.6.3－3 に要約した．計 50 名の被験者が登録され，治験を完了した．治験薬の投与又は治験を中止した被験者はいなかった．

すべての被験者が，各解析対象集団（安全性解析対象集団，PK 解析対象集団，生物学的同等性解析対象集団）に含まれた．

表 2.7.6.3－3　被験者の内訳

	Sequence AB (N = 25)		Sequence BA (N = 25)		Overall (N = 50)
	Period 1 n (%)	Period 2 n (%)	Period 1 n (%)	Period 2 n (%)	n (%)
Subjects randomized	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	50 (100)
Subjects who received treatment	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	50 (100)
Subjects who did not receive treatment	0	0	0	0	0
Subjects who completed treatment	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	50 (100)
Subjects who discontinued treatment	0	0	0	0	0
Subjects who completed study	25 (100)	25 (100)	25 (100)	25 (100)	50 (100)
Subjects withdrawn from study	0	0	0	0	0

N = number of subjects in the randomized population; n = number of subjects in the specific category; % = calculated using the number of subjects in the randomized population for each treatment sequence or the randomized population for the overall as denominator (n/N*100).
Regimen A (Reference) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
Regimen B (Test) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
Sequence AB and Sequence BA were the 2 dosing sequences in this study. Subjects were randomly assigned to a dosing sequence and received Regimen A or B in Period 1 according to the randomization schedule. Following a 5-day washout period, subjects crossed over to Period 2 to receive the regimen not received in Period 1.
vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—3 Table 10-1 より引用

2.7.6.3.2.2　被験者背景

人口統計学的特性は，投与群間で類似していた．被験者の年齢の範囲は 19～53 歳で，黒人又はアフリカ系アメリカ人（33 名，66.0%）及び男性（30 名，60%）の割合が高かった．被験者の平均体重は 77.55 kg 及び平均 BMI は 25.58 kg/m^2 であった（表 2.7.6.3－4）．

表 2.7.6.3－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性

Characteristic	Category/Statistic	Sequence AB (N = 25) n (%)	Sequence BA (N = 25) n (%)	Overall (N = 50) n (%)
Age (years)	n	25	25	50
	Mean	33.7	33.8	33.8
	Standard deviation	7.37	10.19	8.80
	Median	34.0	32.0	33.0

表 2.7.6.3－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性（続き）

Characteristic	Category/Statistic	Sequence AB (N = 25) n (%)	Sequence BA (N = 25) n (%)	Overall (N = 50) n (%)
	Minimum	24	19	19
	Maximum	53	53	53
Sex	Male	15 (60.0)	15 (60.0)	30 (60.0)
	Female	10 (40.0)	10 (40.0)	20 (40.0)
Ethnicity	Hispanic or Latino	4 (16.0)	5 (20.0)	9 (18.0)
	Not Hispanic or Latino	21 (84.0)	20 (80.0)	41 (82.0)
Race	White	9 (36.0)	6 (24.0)	15 (30.0)
	Asian	0	0	0
	Black or African American	16 (64.0)	17 (68.0)	33 (66.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	Other: African American And White	0	1 (4.0)	1 (2.0)
	Other: Identifies As Multiracial	0	1 (4.0)	1 (2.0)
Height (cm)	n	25	25	50
	Mean	174.9	172.7	173.8
	Standard deviation	8.92	10.46	9.68
	Median	174.0	173.0	174.0
	Minimum	159	157	157
	Maximum	188	201	201
Weight (kg)	n	25	25	50
	Mean	79.83	75.27	77.55
	Standard deviation	11.329	12.738	12.151
	Median	78.40	74.30	77.05
	Minimum	56.6	49.0	49.0
	Maximum	98.5	106.3	106.3
Body mass index (kg/m^2)	n	25	25	50
	Mean	26.02	25.14	25.58
	Standard deviation	2.423	2.938	2.702
	Median	26.00	25.50	25.60
	Minimum	20.8	19.4	19.4
	Maximum	29.4	29.5	29.5

N = number of subjects in the safety population; n: number of subjects in the specific category; % = calculated using the number of subjects in the safety population as the denominator (n/N*100).
Regimen A (Reference) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
Regimen B (Test) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
Sequence AB and Sequence BA were the 2 dosing sequences in this study. Subjects were randomly assigned to a dosing sequence and received Regimen A or B in Period 1 according to the randomization schedule. Following a 5-day washout period, subjects crossed over to Period 2 to receive the regimen not received in Period 1.
Height, weight and BMI at the Screening Visit were considered for calculation of summary statistics.
vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—3 Table 11-2 より引用

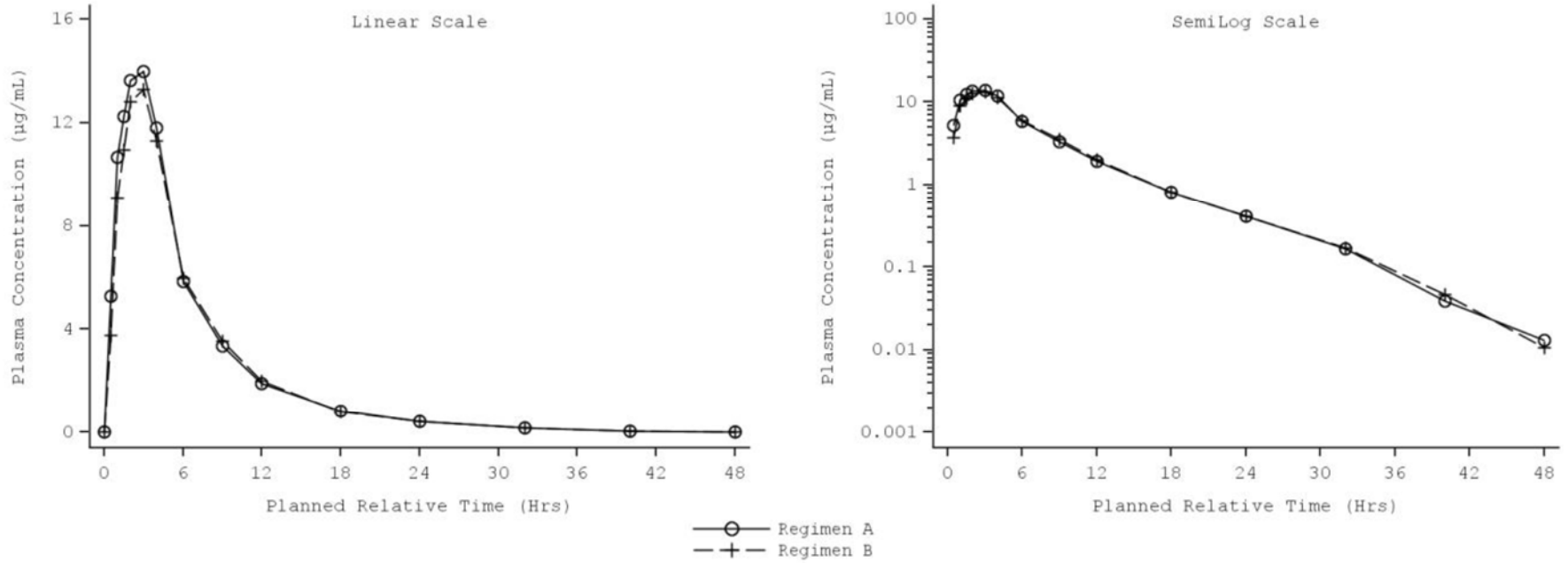
2.7.6.3.2.3　薬物動態

(1) PK 解析

PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3－5 に示す.

クロスオーバー投与による血漿中 MT-6548 濃度の平均値及び幾何平均値を図 2.7.6.3－1 及び図 2.7.6.3－2 にそれぞれ示した血漿中濃度プロファイルは両製剤で同様であった.

MT-6548 [redacted] フィルムコーティング錠 150 mg（製剤 A）及び MT-6548 [redacted] フィルムコーティング錠 150 mg（製剤 B）の単回投与後，MT-6548 の C_{max} 及び AUC は同程度であった（表 2.7.6.3－5）．C_{max} の平均値は，製剤 A が 19.0 μg/mL 及び製剤 B が 17.4 μg/mL であった．t_{max} の中央値は，両製剤ともに 2 時間であった．$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は，製剤 A が 95.8 μg·h/mL 及び製剤 B が 92.9 μg·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は，製剤 A が 97.2 μg·h/mL 及び製剤 B が 94.3 μg·h/mL であった．単回投与後の $t_{1/2}$ は，製剤 A が 5.98 時間及び製剤 B が 5.81 時間であった．CL/F は約 1700 mL/h で同程度であり，V_z/F は製剤 A が 13,600 mL 及び製剤 B が 13,800 mL であった．MRT は，両製剤ともに約 7 時間であった.

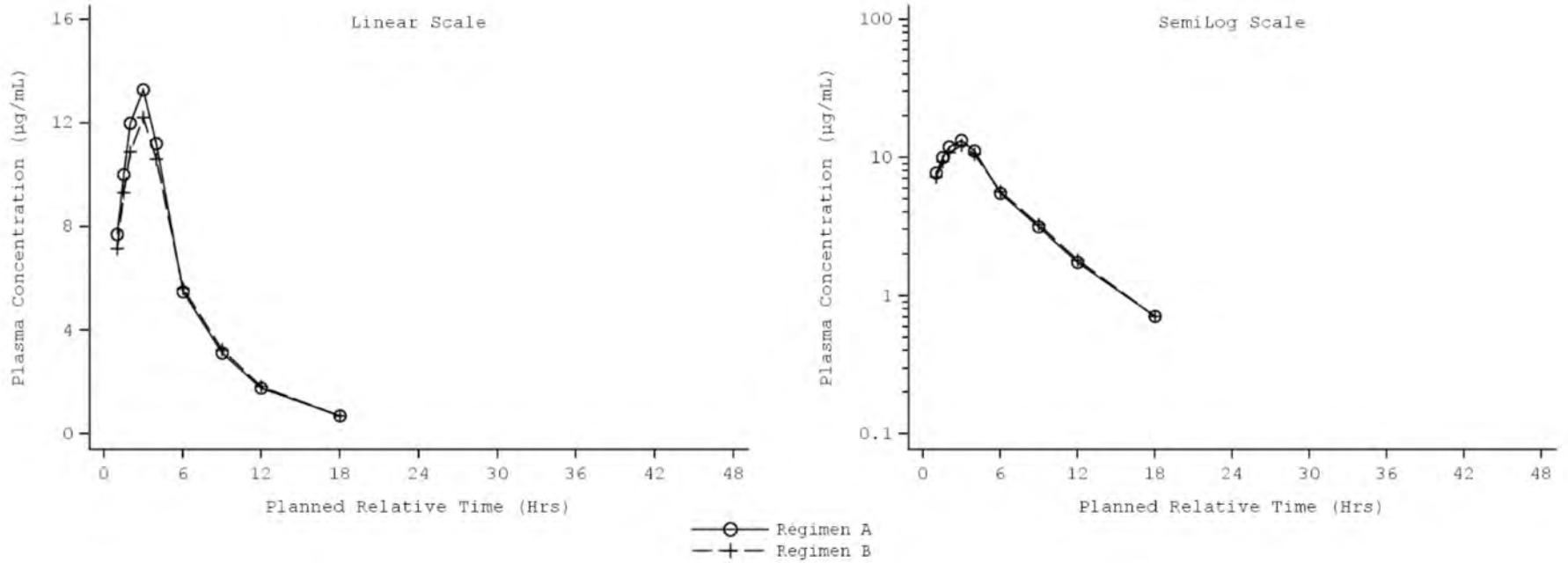


Note: LLOQ = 0.1 µg/mL.

Regimen A (Reference) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film coating manufactured by [redacted].
Regimen B (Test) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film coating manufactured by [redacted].
vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.3－1　血漿中 MT-6548 濃度の平均値の推移（薬物動態解析対象集団）（左；リニアスケール，右；片対数スケール）

5.3.1.2—3 Figure 11-1 より引用



Note: LLOQ = 0.1 µg/mL.

Regimen A (Reference) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film coating manufactured by [redacted].
Regimen B (Test) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film coating manufactured by [redacted].
vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.3－2　血漿中 MT-6548 濃度の幾何平均値の推移（薬物動態解析対象集団）（左；リニアスケール，右；片対数スケール）

5.3.1.2—3 Figure 11-2 より引用

表 2.7.6.3－5　製剤ごとの血漿中 MT-6548 の PK パラメータの要約統計量［平均値±標準偏差（変動係数）］

Pharmacokinetic Parameters	Regimen A (N = 50)	Regimen B (N = 50)
C_{max} (μg/mL)	19.0 ± 4.635 (24.4)	17.4 ± 5.907 (34.0)
AUC_{last} (h*μg/mL)	95.8 ± 24.95 (26.0)	92.9 ± 28.48 (30.6)
AUC_{all} (h*μg/mL)	96.4 ± 24.88 (25.8)	93.6 ± 28.34 (30.3)
AUC_{inf} (h*μg/mL)	97.2 ± 25.14 (25.9)	94.3 ± 28.60 (30.3)
T_{max} (h)*	2.00 (0.50 - 4.05)	2.00 (0.50 - 9.00)
MRT (h)	6.82 ± 1.499 (22.0)	7.07 ± 1.436 (20.3)
K_{el} (/h)	0.124 ± 0.03381 (27.2)	0.128 ± 0.03497 (27.3)
CL/F (mL/h)	1650 ± 455.0 (27.5)	1720 ± 470.5 (27.4)
Vd/F (mL)	13600 ± 3217 (23.6)	13800 ± 3555 (25.7)
$t_{½}$ (h)	5.98 ± 1.597 (26.7)	5.81 ± 1.524 (26.2)

Data are presented as arithmetic mean ± standard deviation.
*Median (minimum – maximum)
Regimen A (Reference) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film coating manufactured by [redacted].
Regimen B (Test) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film coating manufactured by [redacted].
AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{all}: $AUC_{0\text{-}t}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, T_{max}: t_{max}, K_{el}: k_{el}, Vd/F: V_z/F, vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—3 Table 11-3 より引用

(2)　生物学的同等性の解析

MT-6548 の主評価パラメータについて，データを対数変換後，投与群，製剤及び試験期を固定効果，被験者（投与群）を変量効果とした ANOVA により，製剤 A に対する製剤 B の幾何平均値の比及び 90%CI を算出した．

製剤 B と製剤 A の生物学的同等性については，MT-6548 の主評価パラメータの比の 90%CI が 80.00%～125.00%の範囲にあるときに，生物学的に同等と判断することとした．

MT-6548 の生物学的同等性の統計解析結果を表 2.7.6.3－6 に示した．副次評価パラメータの解析結果を表 2.7.6.3－7 に示し，t_{max} のノンパラメトリック解析結果について，表 2.7.6.3－8 に示した．

主評価パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}last}$，及び C_{max}）に関する MT-6548 の幾何平均値の比（製剤 B／製剤 A）及び 90%CI は，それぞれ 96.41%（92.66，100.31），96.36%（92.61，100.26），96.37%（92.59，100.31）及び 88.63%（81.98，95.81）であった（表 2.7.6.3－6）．

同様に，副次評価パラメータ（MRT 及び k_{el}）の幾何平均値の比（製剤 B／製剤 A）はほぼ 100%で，完全に生物学的同等性の許容範囲に含まれていた．MRT 及び k_{el} の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 103.74%（99.79，107.84）及び 102.93%（98.65，107.39）であった（表 2.7.6.3－7）．

製剤 B 及び製剤 A の単回投与後の MT-6548 の t_{max} の中央値は，両製剤で 2 時間であった（p 値=0.2036）（表 2.7.6.3－8）．

表 2.7.6.3－6　血漿中 MT-6548 主評価パラメータの統計解析（分散分析）（生物学的同等性解析対象集団）

Comparison	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	N	Least Squares Means		% Ratio (Test/Reference)	90% Confidence Interval of (Test/Reference) Ratio	Intra CV (%)
			Regimen B (Test)	Regimen A (Reference)			
Regimen B (Test) vs. Regimen A (Reference)	AUC_{all} (h*μg/mL)	50	89.9	93.3	96.41	(92.66, 100.31)	11.9
	AUC_{inf} (h*μg/mL)	50	90.6	94.0	96.36	(92.61, 100.26)	11.9
	AUC_{last} (h*μg/mL)	50	89.2	92.6	96.37	(92.59, 100.31)	12.0
	C_{max} (μg/mL)	50	16.4	18.5	88.63	(81.98, 95.81)	23.6

CV = coefficient of variation; N = number of subjects in the analysis population; SD = standard deviation;
Regimen A (Reference) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
Regimen B (Test) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted]
Intra CV% = 100 x [exp(SD^2) - 1]^0.5 (SD on the natural log-scale)
AUC_{all}: $AUC_{0\text{-}t}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—3 Table 11-4 より引用

表 2.7.6.3－7　血漿中 MT-6548 副次評価パラメータの統計解析（分散分析）（生物学的同等性解析対象集団）

Comparison	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	N	Least Squares Means		% Ratio (Test/Reference)	90% Confidence Interval of (Test/Reference) Ratio	Intra CV (%)
			Regimen B (Test)	Regimen A (Reference)			
Regimen B (Test) vs. Regimen A (Reference)	MRT (h)	50	6.91	6.66	103.74	(99.79, 107.84)	11.6
	K_{el} (/h)	50	0.123	0.120	102.93	(98.65, 107.39)	12.7

CV = coefficient of variation; N = number of subjects in the analysis population; SD = standard deviation.
Regimen A (Reference) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
Regimen B (Test) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
Intra CV% = 100 x [exp(SD^2) - 1]^0.5 (SD on the natural log-scale)
K_{el}: k_{el}, vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—3 Table 11-5 より引用

表 2.7.6.3－8　ノンパラメトリックな手法による血漿中 MT-6548 パラメータの統計解析（生物学的同等性解析対象集団）

Comparison	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	N	Median		P value*
			Regimen B (Test)	Regimen A (Reference)	
Regimen B (Test) versus Regimen A (Reference)	T_{max} (h)	50	2.00	2.00	0.2036

N = number of subjects in the analysis population
Regimen A (Reference) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
Regimen B (Test) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
*P value obtained using Wilcoxon sign rank test.
T_{max}: t_{max}, vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—3 Table 11-6 より引用

2.7.6.3.2.4　安全性

(1) 有害事象

1) 有害事象の簡潔な要約

治験中に，被験者全体の 14.0%（7／50 名）で 8 件の有害事象が報告された．製剤 A 及び製剤 B ではそれぞれ，8.0%（4／50 名）の被験者で 4 件の有害事象が認められた．治験担当医師により，有害事象はすべて軽度で，1 件（下痢）は治験薬との関連ありと判断された．治験薬との関連ありと判断された有害事象は，製剤 A で報告された（表 2.7.6.3－9）．

重篤な有害事象又は治験中止に至った有害事象はなかった．有害事象はすべて，治験終了時までに回復と判断された．

表 2.7.6.3－9　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Regimen A (N = 50) n (%) E	Regimen B (N = 50) n (%) E	Overall (N = 50) n (%) E
Any TEAE	4 (8.0) 4	4 (8.0) 4	7 (14.0) 8
Severity			
Mild	4 (8.0) 4	4 (8.0) 4	7 (14.0) 8
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Any drug-related TEAE	1 (2.0) 1	0	1 (2.0) 1
Severity			
Mild	1 (2.0) 1	0	1 (2.0) 1
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0

E = number of events; N = number of subjects in the safety population; n = number of subjects with at least 1 TEAE in each category; % = calculated using the number of subjects in the safety population as the denominator (n/N*100);
TEAE = treatment-emergent adverse event.
Regimen A (Reference) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
Regimen B (Test) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
All adverse events were coded using the Medical Dictionary of Regulatory Activities version 21.0.
vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—3 Table 12-1 より引用

2) 有害事象の表示

製剤 A 及び製剤 B の有害事象の発現割合は同じであった．治験中に，各製剤で 4 件ずつ，全体で 8 件の有害事象が報告された．器官別大分類別では，「神経系障害」が 3 件，「胃腸障害」が 2 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 2 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 1 件であった（表 2.7.6.3－10）．

最も多く報告された有害事象は頭痛｛2 件，各製剤で 2.0%（1／50 名）｝であった．製剤 A では，以下の有害事象が 2.0%（1／50 名）の被験者で 1 件ずつ認められた：下痢，頭痛，血管穿刺部位内出血及び四肢痛．製剤 B では，以下の有害事象が 2.0%（1／50 名）の被験者で 1 件ずつ認められた：頭痛，失神寸前の状態，悪心及び血管穿刺部

位血腫（表 2.7.6.3－10）.

表 2.7.6.3－10　器官別大分類及び基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Regimen A (N=50) n (%) E	Regimen B (N=50) n (%) E	Overrall (N=50) n (%) E
Any TEAE		4 (8.0) 4	4 (8.0) 4	7 (14.0) 8
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (2.0) 1**	**2 (4.0) 2**	**3 (6.0) 3**
Headache	頭痛	1 (2.0) 1	1 (2.0) 1	2 (4.0) 2
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (2.0) 1	1 (2.0) 1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (2.0) 1**	**1 (2.0) 1**	**2 (4.0) 2**
Diarrhoea	下痢	1 (2.0) 1	0	1 (2.0) 1
Nausea	悪心	0	1 (2.0) 1	1 (2.0) 1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (2.0) 1**	**1 (2.0) 1**	**2 (4.0) 2**
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (2.0) 1	0	1 (2.0) 1
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	0	1 (2.0) 1	1 (2.0) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (2.0) 1**	**0**	**1 (2.0) 1**
Pain in extremity	四肢痛	1 (2.0) 1	0	1 (2.0) 1

E = number of events; N = number of subjects in the safety population; n = number of subjects with at least 1 TEAE in each category; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities; % = calculated using the number of subjects in the safety population as the denominator (n/N*100); TEAE = treatment-emergent adverse event.
Regimen A (Reference) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
Regimen B (Test) = vadadustat 150 mg tablet with [redacted] film-coating manufactured by [redacted].
If a subject had multiple TEAEs with the same preferred term then the subject was counted only once within each TEAE category.
MedDRA, MedDRA/J version: 21.0
vadadustat: MT-6548
5.3.1.2—3 Table 12-2 より引用（一部改変）

3)　死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

治験中に，死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった.

(2)　臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体検査

治験中に臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体検査において認められた異常値は，いずれも臨床的な意義はないと考えられ，治験薬投与に関連した傾向は認められなかった.

2.7.6.3.3　結論

被験製剤と対照製剤の生物学的同等性は，MT-6548 の主評価パラメータ（$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）の幾何平均値の比の 90%CI が，生物学的同等性の許容範囲である 80.00%～125.00%の範囲内であることに基づき評価した．

MT-6548 の主評価パラメータ（$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）の幾何平均値の比（製剤 B／製剤 A）及び 90%CI は，生物学的同等性の許容範囲内であり，[redacted] 社製 MT-6548[redacted] フィルムコーティング錠 150 mg と [redacted] 社製 MT-6548 [redacted] フィルムコーティング錠 150 mg の曝露量及び吸収率は同等であることが示された．

両製剤における t_{max} の中央値に差は認められなかった．

また，副次評価パラメータ（MRT 及び k_{el}）の幾何平均値の比はほぼ 100%で，完全に生物学的同等性の許容範囲に含まれていた．

治験中に，被験者全体の 14.0%（7／50 名）で 8 件の有害事象が報告された．製剤 A 及び製剤 B では，それぞれ 8.0%（4／50 名）の被験者で 4 件の有害事象が認められた．

本治験の結果から，被験製剤の MT-6548[redacted] フィルムコーティング錠 150 mg（[redacted]社製）と対照製剤の MT-6548[redacted] フィルムコーティング錠 150 mg（[redacted] 社製）との生物学的同等性が示された．

2.7.6.4　Vadadustat 150 mg 錠と 450 mg 錠の生物学的同等性試験／食事の影響試験（CI-0028 試験）

添付資料：5.3.1.2—4　参考資料

2.7.6.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4－1 に示した.

表 2.7.6.4－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Period Six-Sequence Crossover Study In Healthy Adults To Assess Bioequivalence Between Test And Reference Vadadustat 450 Mg And 150 Mg Tablets And To Determine Food Effect On The 450 Mg Vadadustat Tablet
試験番号	AKB-6548-CI-0028
試験実施国，実施施設数	アメリカ，1 施設
試験実施期間	2018 年 8 月 3 日（最初の被験者の同意）～2018 年 9 月 19 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 - MT-6548 85F フィルムコーティング錠 450 mg 1 錠を被験製剤，85F フィルムコーティング錠 150 mg 3 錠を対照製剤として，絶食下で投与したときの生物学的同等性を評価する. - MT-6548 85F フィルムコーティング錠 450 mg 1 錠を投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する. (2) 副次目的 MT-6548 の薬物動態（以下，PK）パラメータを明らかにする (3) 安全性 MT-6548 の安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，3 期 6 群クロスオーバー 被験者は以下の 6 群のいずれかにランダムに割り当てられた. 群 / 第 1 期 / 第 2 期 / 第 3 期 ABC / A / B / C ACB / A / C / B BAC / B / A / C BCA / B / C / A CAB / C / A / B CBA / C / B / A - 投与条件 A（対照製剤）：[redacted] 社製 MT-6548 [redacted] フィルムコーティング錠 150 mg 3 錠を絶食下投与 - 投与条件 B（被験製剤）：[redacted] 社製 MT-6548 [redacted] フィルムコーティング錠 450 mg 1 錠を絶食下投与 - 投与条件 C（被験製剤）：[redacted] 社製 MT-6548 [redacted] フィルムコーティング錠 450 mg 1 錠を食後投与

表 2.7.6.4－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験者数	［計画時］54 名 ［解析時］ PK 解析対象集団：54 名，生物学的同等性解析対象集団：52 名， 食事の影響解析対象集団：52 名，安全性解析対象集団：54 名
対象（主な選択基準）	- 非喫煙者で年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女
被験製剤及び対照製剤（ロット番号），用量及び投与方法	被験製剤：[redacted]社製 MT-6548[redacted] フィルムコーティング錠 450 mg（ロット番号；[redacted]） 対照製剤：[redacted]社製 MT-6548[redacted] フィルムコーティング錠 150 mg（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法： 投与条件 A（150 mg 3 錠絶食下）及び投与条件 B（450 mg 1 錠絶食下）は，一晩（少なくとも 10 時間）絶食後の朝に投与し，投与後 4 時間までは絶食とした． 投与条件 C（450 mg 1 錠食後）は，一晩（少なくとも 10 時間）絶食後，標準的 FDA 高脂肪食摂取の 30 分後の朝に投与した．なお，食事は投与 30 分前より開始し，投与 10 分前までに完了した． 各試験期の Wash-out 期間は 5 日間とした．絶食期間中，治験薬投与 1 時間前から投与 1 時間後までは投与時に提供する 240 mL の水以外の水分摂取を禁止とした．
試験期間	以下の期間を含む約 72 日間 - スクリーニング期間：28 日以内 - 治験実施施設入院期間：14 日間 - 電話での追跡調査：最終投与 30 日後の Day 41（±2 日間）
評価項目	(1) PK 1) 主評価項目 - 生物学的同等性評価項目：150 mg 3 錠投与時及び 450 mg 1 錠投与時の幾何平均値の比及び 90%CI を算出する． $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-t}}$ 及び C_{max} - 食事の影響評価項目 $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} 2) 副次評価項目 - PK パラメータ（t_{max}，MRT，k_{el}，CL/F，V_z/F，$t_{1/2}$ 及び $AUC\%_{ex}$ を含む）を算出する． (2) 安全性及び忍容性 有害事象，12 誘導心電図，バイタルサイン，身体検査及び臨床検査値
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.4－2 に示した．
統計手法	PK 解析対象集団，生物学的同等性解析対象集団，食事の影響解析対象集団について，群ごとに MT-6548 の PK パラメータの要約統計量｛被験者数，平均値，SD，変動係数（以下，%CV），幾何平均値，幾何平均値の SD 及び幾何平均値の%CV（以下の計算式を用いて算出； $\%CV=SQRT(\exp(s^2)-1)\times100$，s は対数変換値の SD），中央値，最小値及び最大値｝を算出した．

表 2.7.6.4－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	生物学的同等性解析対象集団について，主評価パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max}）の比及び比の要約統計量を算出した．食事の影響解析対象集団について，主評価パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）の比及び比の要約統計量を算出した．t_{max} については，中央値，最小値及び最大値のみ算出した. PK パラメータの個別値が 3 例より少ない場合は要約統計量を算出しなかった. 安全性解析対象集団におけるすべての被験者について，被験者背景及び安全性データを要約した. 有害事象は, 国際医薬用語集（以下, MedDRA）version 21.0 を用いてコーディングした.

表 2.7.6.4－2　検査，観察スケジュール

Procedures	Screening ≤28 Days	Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13 prior to discharge or ET[1]	Day 41 (± 2 days) Follow-Up
Informed consent	✔															
Medical/medication History	✔	✔														
Physical examination (full)[2]	✔	✔													✔	
Review eligibility	✔	✔														
12-lead ECGs[3]	✔	✔														
Vital signs[4]	✔	✔	✔					✔					✔		✔	
Clinical laboratory tests[5]	✔	✔													✔	
Drug and alcohol screening	✔	✔														
Cotinine screening	✔	✔														
Pregnancy test (serum)	✔	✔													✔	
FSH for post-menopausal women	✔															
Serology (HIVab, HCVab, HBsAg)	✔															
Administer study drug			✔					✔					✔			
Concomitant meds	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Adverse events			✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
PK blood draws[6]			✔	✔	✔			✔	✔	✔			✔	✔	✔	
Telephone call																✔

ECG: electrocardiogram; ET: early termination; HIVab: HIV antibody; HCVab: hepatitis C virus antibody; HBsAg: hepatitis B surface antigen; PK: pharmacokinetic

1 Day 13 procedures were completed for subjects who terminated early.

2 Height and weight were performed only at the physical examination conducted at the Screening visit.

3 Single ECGs were obtained at Screening and Day -1.

4 Body temperature were taken on Day -1 ONLY. All other vital signs were taken at Screening, Day -1, prior to dosing on Day 1, Day 6 and Day 11, 3 hours post-dose of Day 1, Day 6, Day 11, and Day 13 prior to discharge.

5 Clinical laboratory tests are listed in Appendix B of the protocol (Appendix 16.1.1).

6 Time windows for PK sample collections: pre-dose (0 hour): within 45 minutes before dosing; post-dose samples up through 6 hours: within ± 5 minutes; from 9 through 24 hours: within ± 30 minutes; from 32 through 48 hours: within ± 1 hour.

5.3.1.2—4 Table 9-3 より引用

2.7.6.4.2　結果の要約

2.7.6.4.2.1　被験者の内訳

6 つの各投与順序群に 9 名ずつ，計 54 名の被験者がランダム化され，治験薬の投与を受けた．すべての被験者が，治験薬の最終投与後 30 日間の安全性追跡調査期間を完了した．

投与順序 BCA 群の 2 名は，被験者からの中止の申し出により治験を中止した．被験者 001-1046 は投与順序 BCA 群にランダム化されたが，投与条件 C 及び投与条件 A を完了しなかった．そのため，本被験者は生物学的同等性解析対象集団及び食事の影響解析対象集団から除外された．被験者 001-1049 は投与順序 BCA 群にランダム化されたが，治験薬の投与後に投与条件 A の試験期を中止した．本被験者は，予定されていたすべての PK 採血を完了する前に治験を中止したため，生物学的同等性解析対象集団から除外された．

54 名が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた．また，52 名が生物学的同等性解析対象集団及び食事の影響解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.4－3　被験者の内訳

	Number (%) of Subjects					
	Treatment Sequence ABC (N=9)			Treatment Sequence ACB (N=9)		
	Period 1	Period 2	Period 3	Period 1	Period 2	Period 3
No. subjects randomized	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
No. subjects treated	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
No. subjects completed treatment period	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
No. subjects completed the 30-day follow-up visit	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
Reason for discontinuing treatment period	0	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Subject withdrew at own request	0	0	0	0	0	0
Reason for study withdrawal prior to 30-day follow-up visit	0	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Subject withdrew at own request	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4－3　被験者の内訳（続き）

	Treatment Sequence BAC (N=9)			Treatment Sequence BCA (N=9)		
	Period 1	Period 2	Period 3	Period 1	Period 2	Period 3
No. subjects randomized	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
No. subjects treated	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	8 (88.9)	8 (88.9)
No. subjects completed treatment period	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	8 (88.9)	7 (77.8)
No. subjects completed the 30-day follow-up visit	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
Reason for discontinuing treatment period	0	0	0	0	1 (11.1)	2 (22.2)
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Subject withdrew at own request	0	0	0	0	1 (11.1)*	2 (22.2)*
Reason for study withdrawal prior to 30-day follow-up visit	0	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Subject withdrew at own request	0	0	0	0	0	0
	Treatment Sequence CAB (N=9)			Treatment Sequence CBA (N=9)		
	Period 1	Period 2	Period 3	Period 1	Period 2	Period 3
No. subjects randomized	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
No. subjects treated	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
No. subjects completed treatment period	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
No. subjects completed the 30-day follow-up visit	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)	9 (100)
Reason for discontinuing treatment period	0	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Subject withdrew at own request	0	0	0	0	0	0
Reason for study withdrawal prior to 30-day follow-up visit	0	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Subject withdrew at own request	0	0	0	0	0	0

* Represents total number of subjects who withdrew. Subjects who may have withdrawn in an earlier period are included in the total.
Treatment A: vadadustat (3x) 150 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., reference formulation under fasting conditions;
Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions;
Treatment C: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fed conditions.
N: The number of subjects in the Randomized Population in respective treatment sequence; n: The number of subjects in the specific category; %: calculated using the number of subjects in the Randomized Population for each treatment

sequence, or the Randomized Population for the overall, as denominator (n/N*100).
Subject 001-1046 was randomized to treatment sequence BCA and did not complete treatments C or A and thus is ineligible for the BE or Food Effect Analysis.
Subject 001-1049 was randomized to treatment sequence BCA and was withdrawn from treatment period A after receiving study dose but before completing all scheduled PK draws thus subject is ineligible for the BE Analysis.
5.3.1.2—4 Table 10-1 より引用

2.7.6.4.2.2　被験者背景

人口統計学的特性は，投与順序群間で類似していた．被験者の年齢は 23～54 歳で，被験者の多くは，黒人又はアフリカ系アメリカ人（37 名，68.5%）及び女性（28 名，51.9%）であった．被験者の平均体重は 77.55 kg 及び平均 BMI は 26.35 kg/m^2 であった（表 2.7.6.4－4）．

表 2.7.6.4－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性

		Treatment Sequence						
Characteristic	Category/ Statistic	ABC (N=9) n (%)	ACB (N=9) n (%)	BAC (N=9) n (%)	BCA (N=9) n (%)	CAB (N=9) n (%)	CBA (N=9) n (%)	Overall (N=54) n (%)
Age (years)	n	9	9	9	9	9	9	54
	Mean	34.7	38.9	38.2	33.6	38.8	32.1	36.0
	SD	7.12	8.34	11.48	6.46	10.03	8.61	8.84
	Median	35.0	39.0	41.0	36.0	34.0	27.0	36.0
	Minimum	26	26	23	25	25	24	23
	Maximum	46	50	54	40	54	48	54
Sex	Male	5 (55.6)	5 (55.6)	4 (44.4)	4 (44.4)	4 (44.4)	4 (44.4)	26 (48.1)
	Female	4 (44.4)	4 (44.4)	5 (55.6)	5 (55.6)	5 (55.6)	5 (55.6)	28 (51.9)
Ethnicity	Hispanic or Latino	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	11 (20.4)
	Not Hispanic or Latino	7 (77.8)	7 (77.8)	7 (77.8)	6 (66.7)	8 (88.9)	8 (88.9)	43 (79.6)
Race	White	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)	3 (33.3)	15 (27.8)
	Asian	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0	0	2 (3.7)
	Black or African American	7 (77.8)	5 (55.6)	6 (66.7)	6 (66.7)	7 (77.8)	6 (66.7)	37 (68.5)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0
Height (cm)	n	9	9	9	9	9	9	54
	Mean	171.4	171.6	172.6	171.8	171.8	166.8	171.0
	SD	9.10	13.92	9.59	14.19	9.39	11.86	11.15

表 2.7.6.4－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性（続き）

		Treatment Sequence						
Characteristic	Category/ Statistic	ABC (N=9) n (%)	ACB (N=9) n (%)	BAC (N=9) n (%)	BCA (N=9) n (%)	CAB (N=9) n (%)	CBA (N=9) n (%)	Overall (N=54) n (%)
	Median	171.0	165.0	173.0	166.0	171.0	164.0	169.5
	Minimum	157	157	157	153	156	149	149
	Maximum	184	197	190	195	183	188	197
Weight (kg)	n	9	9	9	9	9	9	54
	Mean	78.31	82.22	75.86	76.26	78.97	73.67	77.55
	SD	13.711	15.106	12.785	16.160	13.246	12.355	13.562
	Median	80.50	76.00	77.10	69.80	79.70	74.20	76.55
	Minimum	58.3	65.4	52.5	59.1	57.1	51.6	51.6
	Maximum	98.0	110.0	90.1	100.5	95.3	92.6	110.0
BMI (kg/m^2)	n	9	9	9	9	9	9	54
	Mean	26.51	27.70	25.40	25.56	26.60	26.34	26.35
	SD	3.072	1.098	3.326	1.800	2.398	2.355	2.461
	Median	26.30	27.90	26.50	25.70	26.80	27.60	26.70
	Minimum	19.9	25.6	19.5	23.1	23.5	22.8	19.5
	Maximum	29.4	28.8	29.0	28.7	29.4	29.3	29.4

BMI: body mass index; SD: standard deviation
Treatment A: vadadustat (3x) 150 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., reference formulation under fasting conditions.
Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions.
Treatment C: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fed conditions.
N: The number of subjects in the Safety Population in specific treatment sequence; n: The number of subjects in the specific category; %: calculated using the number of subjects in the Safety Population for each treatment sequence, or the Safety Population for the overall, as denominator (n/N*100).
Height, Weight, and BMI at screening visit are summarized.
n(%) is presented only for categorical variables (Race, Sex and Ethnicity).
Subject 001-1036 did not consume entire high fat breakfast in Treatment C and thus was ineligible for Food Effect Analysis.
Subject 001-1046 was randomized to treatment sequence BCA and did not complete treatments C or A and thus was ineligible for the BE or Food Effect Analysis.
Subject 001-1049 was randomized to treatment sequence BCA and was withdrawn from treatment period A after receiving study dose but before completing all scheduled PK draws; thus, subject was ineligible for the BE Analysis.
5.3.1.2—4 Table 11-2 より引用

2.7.6.4.2.3　薬物動態

(1)　PK の解析

1)　生物学的同等性解析対象集団における PK の解析

生物学的同等性解析対象集団において，MT-6548（150 mg，3 錠）及び MT-6548（450 mg，1 錠）を単回投与したとき，C_{max} の平均値は 150 mg 3 錠投与（投与条件 A）で 57.8 μg/mL，450 mg 1 錠投与（投与条件 B）で 63.2 μg/mL であった．t_{max} の中央値はそれぞれ 2.48 時間及び 2.00 時間であった（表 2.7.6.4－5）．$AUC_{0\text{-last}}$ の平均値は 150 mg 3

錠投与で 343 μg·h/mL，450 mg 1 錠投与で 370 μg·h/mL であった．$AUC_{0-\infty}$の平均値はそれぞれ 345 μg·h/mL 及び 373 μg·h/mL であった．単回投与後の $t_{1/2}$ の平均値は，両製剤とも約 6 時間であった．CL/F の平均値は，150 mg 3 錠投与で 1.48 mL/h，450 mg 1 錠投与で 1.30 mL/h と同程度であった．V_z/F の平均値はそれぞれ 12.9 L 及び 11.3 L であった．MRT は両製剤で 7.35～7.75 時間であった．

生物学的同等性解析対象集団における MT-6548 の平均血漿中濃度プロファイルを図 2.7.6.4－1 に示した．

表 2.7.6.4－5　製剤ごとの血漿中 MT-6548 の PK パラメータの要約統計量｛平均値±標準偏差（変動係数）｝（生物学的同等性解析対象集団）

PK Parameters	Treatment A (N=52)	Treatment B (N=52)
C_{max} (μg/mL)	57.8 ± 15.87 (27.4)	63.2 ± 14.56 (23.0)
AUC_{last} (hr*μg/mL)	343 ± 110.2 (32.2)	370 ± 99.74 (26.9)
AUC_{all} (hr*μg/mL)	343 ± 110.0 (32.1)	371 ± 99.49 (26.8)
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	345 ± 111.6 (32.4)	373 ± 100.6 (27.0)
T_{max} (hr)[1]	2.48 (0.95, 4.98)	2.00 (0.97, 6.00)
MRT (hr)	7.75 ± 1.885 (24.3)	7.35 ± 1.586 (21.6)
K_{el} (/hr)	0.114 ± 0.02300 (20.1)	0.117 ± 0.02120 (18.1)
CL/F (L/hr)	1.48 ± 0.7473 (50.3)	1.30 ± 0.3656 (28.2)
V_z/F (L)	12.9 ± 4.340 (33.6)	11.3 ± 3.478 (30.7)
$t_{1/2}$ (hr)	6.31 ± 1.265 (20.0)	6.13 ± 1.199 (19.6)
AUC_{extrap} (%)	0.624 ± 0.3721 (59.6)	0.586 ± 0.4655 (79.4)

AUC: area under the plasma concentration-time curve; AUC_{all}: AUC from 0 to last sampling point; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: observed maximum concentration; CL/F: apparent total body clearance; K_{el}: elimination rate constant; MRT: mean residence time; N: number of subjects in the analysis population; T_{max}: time to maximum plasma concentration; t½: terminal half-life; V_z/F: apparent volume of distribution.

Data are presented as arithmetic mean ± standard deviation.

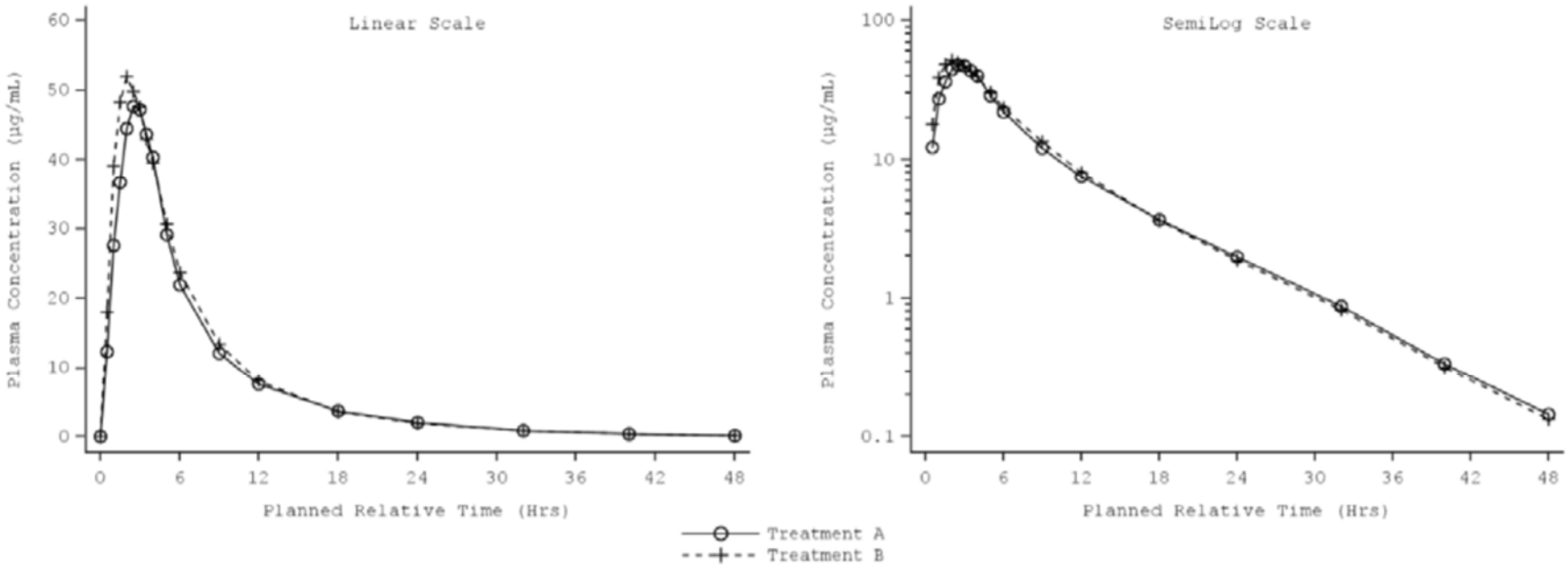
[1] Median (minimum, maximum)

Treatment A: vadadustat (3x) 150 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., reference formulation under fasting conditions.

Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions;

AUC_{last}: AUC_{0-last}, AUC_{all}: AUC_{0-t}, AUC_{inf}: $AUC_{0-\infty}$, T_{max}: t_{max}, K_{el}: k_{el}, AUC_{extrap}: $AUC\%_{ex}$

5.3.1.2—4 Table 11-3 より引用



LLOQ = 0.1 µg/mL
Treatment A: vadadustat (3x) 150 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., reference formulation under fasting conditions;
Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions;
Subject 001-1046 only completed Treatment B and thus is ineligible for both the BE and Food Effect Analysis.
Subject 001-1049 did not complete PK sampling in Treatment A and thus is not eligible for the BE Analysis.

図 2.7.6.4－1　平均血漿中 MT-6548 濃度推移（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（生物学的同等性解析対象集団）

5.3.1.2—4 Figure 11-1 より引用

2)　食事の影響解析対象集団における PK 解析

食事の影響解析対象集団において，絶食下及び食後に MT-6548（450 mg，1 錠）を単回投与したときの，C_{max} の平均値は絶食下投与（投与条件 B）で 63.1 μg/mL，食後投与（投与条件 C）で 46.3 μg/mL であった．t_{max} の中央値はそれぞれ 2.00 時間及び 3.52 時間であった（表 2.7.6.4－6）．$AUC_{0\text{-last}}$ の平均値は絶食下投与で 369 μg·h/mL，食後投与で 349 μg·h/mL であり，$AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値はそれぞれ 371 μg·h/mL 及び 351 μg·h/mL であった．単回投与後の $t_{1/2}$ の平均値は，絶食下及び食後投与で共に約 6 時間であった．CL/F の平均値は，絶食下投与で 1.30 mL/h，食後投与で 1.38 mL/h と同程度であった．V_z/F の平均値はそれぞれ 11.4 L 及び 11.9 L であった．MRT は絶食下及び食後投与で 7.35～8.90 時間であった．食事の影響解析対象集団における MT-6548 の平均血漿中濃度プロファイルを図 2.7.6.4－2 に示した．

表 2.7.6.4－6　食事条件ごとの血漿中 MT-6548 の PK パラメータの要約統計量［平均値±標準偏差（変動係数）］（食事の影響解析対象集団）

PK Parameters	Treatment B (N=52)	Treatment C (N=52)
C_{max} (μg/mL)	63.1 ± 14.58 (23.1)	46.3 ± 12.17 (26.3)
AUC_{last} (hr*μg/mL)	369 ± 99.13 (26.9)	349 ± 100.2 (28.7)
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	371 ± 100.0 (26.9)	351 ± 101.3 (28.9)
T_{max} (hr)[1]	2.00 (0.97, 6.00)	3.52 (1.03, 8.97)
MRT (hr)	7.35 ± 1.586 (21.6)	8.90 ± 1.612 (18.1)
K_{el} (/hr)	0.116 ± 0.02084 (17.9)	0.118 ± 0.02234 (18.9)
CL/F (L/hr)	1.30 ± 0.3636 (28.0)	1.38 ± 0.3591 (26.0)
Vz/F (L)	11.4 ± 3.419 (30.0)	11.9 ± 3.122 (26.3)
$t_{1/2}$ (hr)	6.17 ± 1.184 (19.2)	6.11 ± 1.256 (20.6)
AUC_{extrap} (%)	0.592 ± 0.4629 (78.2)	0.590 ± 0.3466 (58.8)

AUC: area under the plasma concentration-time curve; AUC_{all}: AUC from 0 to last sampling point; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: observed maximum concentration; CL/F: apparent total body clearance; K_{el}: elimination rate constant; MRT: mean residence time; N: number of subjects in the analysis population; T_{max}: time to maximum plasma concentration; t½: terminal half-life; V_z/F: apparent volume of distribution

Data are presented as arithmetic mean ± standard deviation.

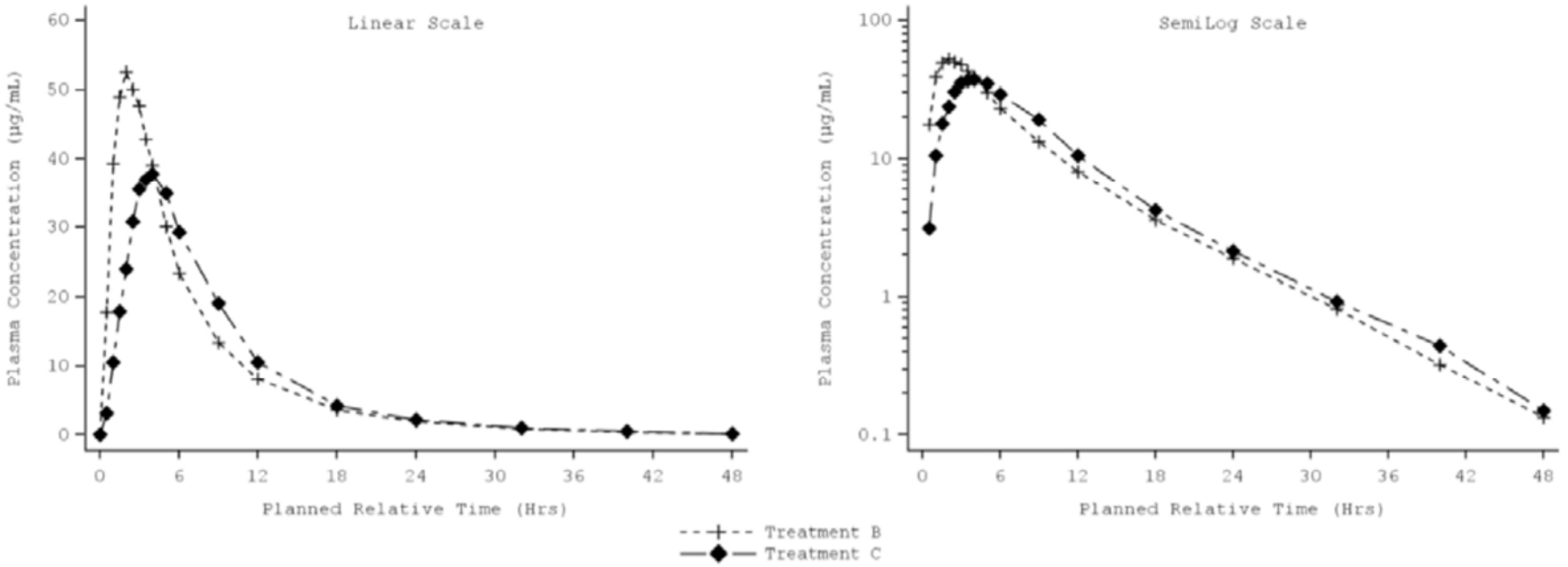
[1] Median (minimum, maximum)

Treatment B:vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions;

Treatment C: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fed conditions.

AUC_{last}: $AUC_{0\text{-last}}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, T_{max}: t_{max}, K_{el}: k_{el}, AUC_{extrap}: $AUC\%_{ex}$

5.3.1.2—4 Table 11-4 より引用



LLOQ = 0.1 µg/mL
Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions;
Treatment C: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fed conditions.

図 2.7.6.4－2　平均血漿中 MT-6548 濃度推移（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（食事の影響解析対象集団）

5.3.1.2—4 Figure 11-2 より引用

(2)　生物学的同等性の解析

MT-6548 85F フィルムコーティング錠 150 mg 3 錠を絶食下投与（投与条件 A，対照製剤）したときと MT-6548 85F フィルムコーティング錠 450 mg 1 錠（投与条件 B，被験製剤）を絶食下投与したときの MT-6548 の主評価パラメータについて，対数変換後，群，製剤及び試験期を固定効果，被験者（群）を変量効果とした分散分析（以下，ANOVA）を用いて比較した．これらのパラメータについて，幾何平均値の比（450 mg 1 錠／150 mg 3 錠）及び 90%CI を算出した．主評価パラメータについて，450 mg 1 錠投与時及び 150 mg 3 錠投与時の幾何平均値の比の 90%CI が生物学的同等性の範囲内（80.00%～125.00%）であった場合，450 mg 1 錠と 150 mg 3 錠は生物学的に同等であると判定することとした．

MT-6548 の生物学的同等性の解析結果を表 2.7.6.4－7，表 2.7.6.4－8 及び表 2.7.6.4－9 に示した．

MT-6548 の主評価パラメータである $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比（450 mg 1 錠／150 mg 3 錠）（90%CI）は，それぞれ 110.12%（104.50，116.04），110.07%（104.44，116.01），110.12%（104.47，116.07）及び 111.06%（103.56，119.11）であった（表 2.7.6.4－7）．

副次評価パラメータである MRT 及び k_{el} の幾何平均値の比（450 mg 1 錠／150 mg 3 錠）（90%CI）は，それぞれ 95.00%（90.53，99.70）及び 102.93%（99.62，106.36）であった（表 2.7.6.4－8）．

450 mg 1 錠及び 150 mg 3 錠を単回投与したときの MT-6548 の t_{max} は製剤間で差は認められず（p=0.1275），中央値は 150 mg 3 錠投与で 2.48 時間及び 450 mg 1 錠投与で 2.00 時間であった（表 2.7.6.4－9）．

PK パラメータの幾何平均値の比の 90%CI は，生物学的同等性の基準の範囲内であった．

表 2.7.6.4－7　血漿中 MT-6548 主評価パラメータの比［被験製剤（投与条件 B）／対照製剤（投与条件 A）］の統計解析（生物学的同等性解析対象集団）

Comparison	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	N	Least Squares Means		% Ratio (Test/Reference)	90% Confidence Interval of (Test/Reference) Ratio	Intra CV (%)
			Treatment B (Test)	Treatment A (Reference)			
Treatment B (Test) vs. Treatment A (Reference)	AUC_{all} (hr*µg/mL)	52	359	326	110.12	(104.50, 116.04)	16.0
	AUC_{inf} (hr*µg/mL)	52	361	328	110.07	(104.44, 116.01)	16.1
	AUC_{last} (hr*µg/mL)	52	359	326	110.12	(104.47, 116.07)	16.1
	C_{max} (µg/mL)	52	61.5	55.4	111.06	(103.56, 119.11)	21.5

ANOVA: analysis of variance; AUC: area under the plasma concentration-time curve; AUC_{all}: AUC from 0 to last sampling point; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; BE: Bioequivalence; C_{max}: observed maximum concentration; CV: coefficient of variation; N: number of subjects in the analysis population; PK: pharmacokinetic

Treatment A: vadadustat (3x) 150 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., reference formulation under fasting conditions;

Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions.

Intra CV% = 100 x [exp(SD^2) - 1]^0.5 (SD on the natural log-scale). An analysis of variance (ANOVA) with sequence, treatment and period as fixed effects and subject (sequence) as random effect, after logarithmic transformation of the data was used for the statistical analysis.

Two treatments are said to be (average) bioequivalence (ABE) if the 90% confidence interval of the ratio of geometric means of the test and reference treatment for the primary pharmacokinetic (PK) parameters was within the bioequivalence limits of 80.00% and 125.00%.

AUC_{all}: AUC_{0-t}, AUC_{inf}: $AUC_{0-\infty}$, AUC_{last}: AUC_{0-last}

5.3.1.2―4 Table 11-5 より引用

表 2.7.6.4－8　血漿中 MT-6548 副次評価パラメータの比［被験製剤（投与条件 B）／対照製剤（投与条件 A）］の統計解析（生物学的同等性解析対象集団）

Comparison	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	N	Least Squares Means		% Ratio (Test/Reference)	90% Confidence Interval of (Test/Reference) Ratio	Intra CV (%)
			Treatment B (Test)	Treatment A (Reference)			
Treatment B (Test) vs. Treatment A (Reference)	MRT (hr)	52	7.22	7.60	95.00	(90.53, 99.70)	14.7
	K_{el} (/hr)	52	0.115	0.112	102.93	(99.62, 106.36)	10.0

ANOVA: analysis of variance; BE: Bioequivalence; CV: coefficient of variation; Kel: elimination rate constant; MRT: mean residence time; N: number of subjects in the analysis population; PK: pharmacokinetic
Treatment A: vadadustat (3x) 150 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., reference formulation under fasting conditions;
Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions.
Intra CV% = 100 x [exp(SD^2) -1]^0.5 (SD on the natural log-scale).
An analysis of variance (ANOVA) with sequence, treatment and period as fixed effects and subject (sequence) as random effect, after logarithmic transformation of the data was used for the statistical analysis. Two treatments are said to be (average) bioequivalence (ABE) if the 90% confidence interval of the ratio of geometric means of the test and reference treatment for the secondary pharmacokinetic (PK) parameters was within the bioequivalence limits of 80.00% and 125.00%.
K_{el}: k_{el}
5.3.1.2—4 Table 11-6 より引用

表 2.7.6.4－9　ノンパラメトリックな手法による血漿中 MT-6548 パラメータの統計解析（生物学的同等性解析対象集団）

Comparison	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	N	Median		p-Value
			Treatment B (Test)	Treatment A (Reference)	
Treatment B (Test) versus Treatment A (Reference)	T_{max} (hr)	52	2.00	2.48	0.1275

BE = Bioequivalence; N = number of subjects in the analysis population; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Treatment A: vadadustat (3x) 150 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., reference formulation under fasting conditions;
Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions.
T_{max}: t_{max}
5.3.1.2—4 Table 11-7 より引用

(3)　食事の影響の解析

MT-6548 85F フィルムコーティング錠 450 mg 1 錠を絶食下投与したとき（投与条件 B）と MT-6548 85F フィルムコーティング錠 450 mg 1 錠を食後投与したとき（投与条件 C）の MT-6548 の主評価パラメータについて，対数変換後，群，投与条件及び試験期を固定効果，被験者（群）を変量効果とした ANOVA を用いて比較した．これらのパラメータについて，幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）及び 90%CI を算出した．

MT-6548 の PK に及ぼす食事の影響の解析結果を表 2.7.6.4－10 及び表 2.7.6.4－11 に示した．

MT-6548 の主評価パラメータである $AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均値の比（食後投与／絶食下投与）（90%CI）は，それぞれ 94.30%（90.30，98.49），94.31%（90.29，98.50）及び 73.07%（67.92，78.61）であった．食後投与時の AUC 及び C_{max} は，絶食下投与時と比較してそれぞれ約 6%及び約 27%低かった（表 2.7.6.4－10）．また，食後投与（高脂肪食摂取時）の t_{max} は遅延した（$p<0.0001$）（表 2.7.6.4－11）．

表 2.7.6.4－10　血漿中 MT-6548 主評価パラメータの比［食後投与（投与条件 C）／絶食下投与（投与条件 B）］の統計解析（食事の影響解析対象集団）

Comparison	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	N	Least Squares Means		% Ratio (Fed/Fasted)	90% Confidence Interval of (Test/Reference) Ratio	Intra CV (%)
			Treatment C (Fed)	Treatment B (Fasted)			
Treatment C (Fed) vs. Treatment B (Fasted)	AUC_{inf} (hr*µg/mL)	52	339	359	94.30	(90.30, 98.49)	13.3
	AUC_{last} (hr*µg/mL)	52	337	357	94.31	(90.29, 98.50)	13.3
	C_{max} (µg/mL)	52	44.9	61.5	73.07	(67.92, 78.61)	22.5

ANOVA = analysis of variance; AUC = area under the concentration-time curve; AUC_{inf} = AUC from 0 to infinity; AUC_{last} = AUC from 0 to last quantifiable concentration; BE = Bioequivalence; C_{max} = observed maximum concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects in the analysis population; PK = pharmacokinetic
Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions;
Treatment C: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fed conditions.
Intra CV% = 100 x [exp(SD^2) - 1]^0.5 (SD on the natural log-scale). An analysis of variance (ANOVA) with sequence, treatment and period as fixed effects and subject (sequence) as random effect, after logarithmic transformation of the data was used for the statistical analysis.
Two treatments are said to be (average) bioequivalence (ABE) if the 90% confidence interval of the ratio of geometric means of the test and reference treatment for the primary pharmacokinetic (PK) parameters was within the bioequivalence limits of 80.00% and 125.00%.
AUC_{inf}: $AUC_{0-\infty}$, AUC_{last}: AUC_{0-last}
5.3.1.2—4 Table 11-8 より引用

表 2.7.6.4－11　ノンパラメトリックな手法による血漿中 MT-6548 パラメータの統計解析
（食事の影響解析対象集団）

Comparison	Pharmacokinetic Parameter (Unit)	N	Median		p-Value
			Treatment C (Fed)	Treatment B (Fasted)	
Treatment C (Fed) versus Treatment B (Fasted)	T_{max} (hr)	52	3.52	2.00	<0.0001

BE = Bioequivalence; N = number of subjects in the analysis population; Tmax = time to maximum plasma concentration.
Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions;
Treatment C: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fed conditions.
T_{max}: t_{max}
5.3.1.2—4 Table 11-9 より引用

2.7.6.4.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

全体を通して，治験中に 44.4%（24／54 名）の被験者に 65 件の有害事象が認められた．有害事象の発現割合及び件数は，投与条件 A（150 mg 3 錠，絶食下投与）で 20.8%（11／53 名）20 件，投与条件 B（450 mg 1 錠，絶食下投与）で 31.5%（17／54 名）31 件，投与条件 C（450 mg 1 錠，食後投与）で 13.2%（7／53 名）14 件であった．治験担当医師により，有害事象の程度はすべて軽度又は中等度で，65 件中 23 件は治験薬との関連ありと判断された（表 2.7.6.4－12）．有害事象はすべて，治験終了時までに回復したと判断された．

重篤な有害事象又は死亡は，報告されなかった（表 2.7.6.4－12）．

表 2.7.6.4－12　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Treatment A (N = 53) n (%) E	Treatment B (N = 54) n (%) E	Treatment C (N = 53) n (%) E	Overall (N = 54) n (%) E
Any TEAE	11 (20.8) 20	17 (31.5) 31	7 (13.2) 14	24 (44.4) 65
Severity				
Any	11 (20.8) 20	17 (31.5) 31	7 (13.2) 14	24 (44.4) 65
Mild	9 (17.0) 18	13 (24.1) 27	4 (7.5) 11	15 (27.8) 56
Moderate	2 (3.8) 2	4 (7.4) 4	3 (5.7) 3	9 (16.7) 9
Severe	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	5 (9.4) 10	6 (11.1) 11	2 (3.8) 2	9 (16.7) 23
Severity				
Any	5 (9.4) 10	6 (11.1) 11	2 (3.8) 2	9 (16.7) 23

表 2.7.6.4－12　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment A (N = 53) n (%) E	Treatment B (N = 54) n (%) E	Treatment C (N = 53) n (%) E	Overall (N = 54) n (%) E
Mild	4 (7.5) 9	6 (11.1) 11	1 (1.9) 1	7 (13.0) 21
Moderate	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1	2 (3.7) 2
Severe	0	0	0	0
Any TEAEs Leading to Treatment Withdrawal	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Severity				
Any	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Severe	0	0	0	0
Any Serious TEAE	0	0	0	0
Any Drug-Related Serious TEAE	0	0	0	0
Any Serious TEAEs Leading to Withdrawal	0	0	0	0
Death	0	0	0	0

Treatment A: vadadustat (3x) 150 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., reference formulation under fasting conditions;
Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions;
Treatment C: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fed conditions.
E: Number of events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities. All AEs are coded using MedDRA 21.0; n: number of subjects with at least one TEAE in each category; %: calculated using the number of subjects in the Safety Population in specific treatment as the denominator (n/N*100); TEAE: Treatment-emergent adverse event. N: The number of subjects in the Safety Population in specific treatment;
AEs that occurred from the first dose of study drug administration (Day 1) until prior to second dose of study drug administration (Day 6) were attributed to the first dose on Day 1.AEs that occurred from the second dose of study drug administration (Day 6) until prior to the third dose of study drug administration (Day 11) were attributed to second dose on day 6 AEs that occurred from the third dose of study drug administration (Day 11) through the 30-day post last dose follow up (inclusive) call were attributed to third dose on day 11.
5.3.1.2—4 Table 12-1 より引用

2)　有害事象の表示

有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.4－13 に示した．

発現件数が多かった有害事象（SOC）は，「胃腸障害（21／65 件，32.3%)」，「一般・全身障害および投与部位の状態（17／65 件，26.2%）」及び「神経系障害（14／65 件，21.5%）」であった．治験薬との関連ありと判断された有害事象の多くは，SOC が「胃腸障害（13／23 件，56.5%）」又は「神経系障害（7／23 件，30.4%）」であった．

多く報告された有害事象 (PT) は，頭痛｛7 名 (13.0%)，9 件｝，上腹部痛｛3 名 (5.6%)，5 件｝，悪心｛3 名（5.6%)，4 件｝，接触皮膚炎｛3 名（5.6%)，3 件｝，下痢｛3 名（5.6%)，3 件｝及び血管穿刺部位疼痛｛3 名（5.6%)，3 件｝であった．頭痛及び接触皮膚炎は，

3 つのすべての投与条件で認められた．上腹部痛，悪心及び嘔吐は，投与条件 A 及び投与条件 B で認められた（表 2.7.6.4－13）．

治験担当医師により，有害事象の程度はすべて軽度又は中等度で，65 件中 23 件は治験薬との関連ありと判断された（表 2.7.6.4－12）．有害事象はすべて，治験終了時までに回復したと判断された．

表 2.7.6.4－13　有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	**Treatment A (N = 53)** **n (%) E**	**Treatment B (N = 54)** **n (%) E**	**Treatment C (N = 53)** **n (%) E**	**Overall (N = 54)** **n (%) E**
Any TEAE		11 (20.8) 20	17 (31.5) 31	7 (13.2) 14	24 (44.4) 65
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	5 (9.4) 6	6 (11.1) 7	2 (3.8) 4	13 (24.1) 17
Vessel puncture site pain	血管穿刺部位疼痛	1 (1.9) 1	0	2 (3.8) 2	3 (5.6) 3
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	0	2 (3.7) 2
Feeling hot	熱感	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	0	2 (3.7) 2
Vessel puncture site swelling	血管穿刺部位腫脹	0	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	2 (3.7) 2
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Catheter site pruritus	カテーテル留置部位そう痒感	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	1 (1.9) 1	0	0	1 (1.9) 1
Fatigue	疲労	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (1.9) 1	0	0	1 (1.9) 1
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (1.9) 1	0	0	1 (1.9) 1
Vessel puncture site erythema	血管穿刺部位紅斑	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	0	0	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	5 (9.4) 6	6 (11.1) 14	1 (1.9) 1	9 (16.7) 21
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (3.8) 2	2 (3.7) 3	0	3 (5.6) 5
Diarrhoea	下痢	0	3 (5.6) 3	0	3 (5.6) 3
Nausea	悪心	1 (1.9) 1	2 (3.7) 3	0	3 (5.6) 4
Vomiting	嘔吐	1 (1.9) 2	1 (1.9) 1	0	2 (3.7) 3
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (1.9) 2	0	1 (1.9) 2
Bowel movement irregularity	便通不規則	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Constipation	便秘	1 (1.9) 1	0	0	1 (1.9) 1
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	4 (7.5) 7	3 (5.6) 3	4 (7.5) 4	9 (16.7) 14
Headache	頭痛	3 (5.7) 3	2 (3.7) 2	4 (7.5) 4	7 (13.0) 9
Dizziness	浮動性めまい	2 (3.8) 2	0	0	2 (3.7) 2
Migraine	片頭痛	1 (1.9) 2	0	0	1 (1.9) 2
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	3 (5.6) 3

表 2.7.6.4－13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	**Treatment A (N = 53) n (%) E**	**Treatment B (N = 54) n (%) E**	**Treatment C (N = 53) n (%) E**	**Overall (N = 54) n (%) E**
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	3 (5.6) 3
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	0	2 (3.7) 2	0	2 (3.7) 2
Folliculitis	毛包炎	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	0	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	2 (3.7) 2
Flank pain	側腹部痛	0	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1	2 (3.7) 2
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	0	0	2 (3.8) 2	2 (3.7) 2
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	0	2 (3.8) 2	2 (3.7) 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	0	2 (3.7) 2	0	2 (3.7) 2
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Cardiac disorders	**心臓障害**	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Palpitations	動悸	0	1 (1.9) 1	0	1 (1.9) 1
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	0	0	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1
Dysuria	排尿困難	0	0	1 (1.9) 1	1 (1.9) 1

Treatment A: vadadustat (3x) 150 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., reference formulation under fasting conditions;
Treatment B: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fasting conditions;
Treatment C: vadadustat (1x) 450 mg tablet with 85F film-coating manufactured by Patheon, Inc., test formulation under fed conditions.
E: Number of events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities. All AEs are coded using MedDRA 21.0; n: number of subjects with at least one TEAE in each category; %: calculated using the number of subjects in the Safety Population in specific treatment as the denominator (n/N*100); TEAE: Treatment-emergent adverse event. N: The number of subjects in the Safety Population in specific treatment;
Note: If a subject had multiple TEAEs with the same PT, then the subject was counted only once within each TEAE category.
AEs that occurred from the first dose of study drug administration (Day 1) until prior to second dose of study drug administration (Day 6) were attributed to the first dose on day 1. AEs that occurred from the second dose of study drugadministration (Day 6) until prior to the third dose of study drug administration (Day 11) were attributed to second dose on day 6. AEs that occurred from the third dose of study drug administration (Day 11) through the 30 day post last dose follow up (inclusive) call were attributed to third dose on Day 11.
MedDRA, MedDRA/J version: 21.0
5.3.1.2—4 Table 12-2 より引用（一部改変）

3)　死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

治験中に重篤な有害事象は報告されなかった．

治験薬の投与中止に至った有害事象は，投与順序 BCA にランダム化された被験者 1 名に認められた．本被験者は，投与条件 B の期間中に毛包炎を認め，毛包炎は中等度で治験薬との関連なしと判断された．治験薬の投与は中止され，被験者からの中止の申し出により治験は中止された．本被験者は，30 日間の後観察期を完了した．

(2)　臨床検査値

臨床検査で認められた異常値は，いずれも臨床的な意義はないと判断された．臨床検査値に関連した有害事象は報告されなかった．

(3)　バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，呼吸数及び心拍数の平均値に，治験薬投与に関連した変化は認められなかった．治験中に，バイタルサインに関連した有害事象は報告されなかった．

(4)　12 誘導心電図，身体検査

心電図及び身体検査で認められた異常は，いずれも臨床的な意義はないと判断された．

2.7.6.4.3　結論

450 mg 1 錠と 150 mg 3 錠の生物学的同等性は，MT-6548 の主評価パラメータである $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-t}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI が生物学的同等性の許容範囲内（80.00%～125.00%）であることに基づき評価した．

MT-6548 の主評価パラメータである $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-t}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（450 mg 1 錠／150 mg 3 錠）及び 90%CI は，生物学的同等性の許容範囲内であり，MT-6548 85F フィルムコーティング錠 450 mg 1 錠と MT-6548 85F フィルムコーティング錠 150 mg 3 錠の曝露量及び吸収率は同等であることが示された．食後投与（投与条件 C）の絶食下投与（投与条件 B）に対する幾何平均値の比の 90%CI は，C_{max} を除き，生物学的同等性の許容範囲内であり，食後投与時の AUC は約 6%，C_{max} は約 27%低かった．また，高脂肪食摂食後の t_{max} は有意に遅延した（$p<0.0001$）．しかし，AUC の幾何平均値の比の 90%CI は生物学的同等性の許容範囲内であったため，食事の摂取は MT-6548 の PK プロファイルにほとんど影響を及ぼさないことが示された．

各投与条件のすべての被験者において，MT-6548 450 mg の忍容性は良好であった．

本治験の結果から，MT-6548 の吸収速度及び吸収量に関して，被験製剤は対照製剤と生物学的に同等であることが示された．また，MT-6548 の曝露量に対して，食事は顕著な影響を及ぼさないことが示された．

2.7.6.5　健康成人を対象とした単回投与試験（CI-0001 試験）

添付資料：5.3.3.1—1　参考資料

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5—1 に示した.

表 2.7.6.5－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Oral, Single-Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers
試験番号	AKB-6548-CI-0001
試験実施国，実施施設数	アメリカ，1 施設
試験実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（開始日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 健康成人男性を対象に，MT-6548 カプセルを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する. (2) 副次目的 - MT-6548 を単回経口投与したときの MT-6548 の薬物動態（以下，PK）を評価する. - MT-6548 を単回経口投与したときの血清中エリスロポエチン（以下，EPO）の経時変化を評価する. - MT-6548 を単回経口投与したときの探索的バイオマーカーの経時変化を評価する. - MT-6548 を単回経口投与したときの MT-6548 の PK に及ぼす標準的な食事の影響を探索的に検討する.
試験デザイン	単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験 被験者は，漸増投与を行う 6 つのコホートのいずれかに割り当てられた．各コホートの被験者は，MT-6548 群（6 名）又はプラセボ群（2 名）にランダムに割付けられ，治験薬を絶食下単回投与された．コホートごとの MT-6548 の投与量は，80，160，300，600，900，1200 mg とした. MT-6548 の PK パラメータに対する食事の影響は，非盲検下評価した．MT-6548 を絶食下投与された被験者に対し，標準食摂取直後に 2 回目の MT-6548（絶食下コホートと同じ用量）の投与を行った.
被験者数	［計画時］計 48 名 漸増投与を行う 6 つのコホート：各 8 名（MT-6548 群；6 名，プラセボ群；2 名） 食事の影響を評価するコホート：4 名（漸増投与コホートで MT-6548 を投与された被験者）

表 2.7.6.5－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験者数（続き）	［解析時］ Intent-to-treat（以下，ITT）集団：48 名（MT-6548 群；36 名，プラセボ群；12 名） PK 解析対象集団：48 名（MT-6548 群；36 名，プラセボ群；12 名） 食事の影響解析対象集団：5 名
対象（主な選択基準）	年齢が 18 歳以上 49 歳以下及び BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の健康成人男性
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬： MT-6548 ゼラチンカプセル 40 mg（ロット番号；[redacted]） MT-6548 ゼラチンカプセル 300 mg（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法：規定の投与量になるよう両方のカプセルを組み合わせて経口投与した．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	対照薬：プラセボカプセル（ロット番号：[redacted]） 用量及び投与方法：被験薬と同様に経口投与した．
試験期間	スクリーニング期間：治験薬投与前 28 日から 2 日 評価期間：治験薬投与後 24 時間
評価項目	(1) 安全性 バイタルサイン，臨床検査値（血清中 EPO，血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査及び尿検査），酸素飽和度，身体検査，心電図，連続心電図テレメトリー（投与前 1 時間から投与後 24 時間まで）及び有害事象 (2) PK 個々の被験者の血漿中 MT-6548 濃度から，ノンコンパートメントモデル解析で以下の PK パラメータを算出した．：C_{max}，t_{max}，AUC_{0-24}，$AUC_{0-\infty}$，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F (3) 薬力学（以下，PD） 複数の採血時点で血清中 EPO を評価した．MT-6548 単回投与後の以下の探索的バイオマーカーの濃度を評価した．：血管内皮増殖因子（以下，VEGF），ヘプシジン，シスタチン C，トランスフェリン，血清フェリチン値，副腎皮質刺激ホルモン（以下，ACTH），コルチゾール，カルシトニン，プロインスリン，インスリン及びアディポネクチン (4) PK／PD 血漿中 MT-6548 濃度と EPO の変化量及び探索的バイオマーカーの変化量との関係を探索的に検討した．
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.5－2 に示した．
統計手法	すべての安全性と PK の解析は，ITT 集団を対象として実施した．安全性の一部の解析は，食事の影響解析対象集団も対象として実施した． (1) 安全性 安全性は有害事象，心電図／連続心電図テレメトリー，臨床検査値，酸素飽和度，身体検査及びバイタルサインにより評価した．有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 12.0 を用いてコーディングした．

表 2.7.6.5－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(2) PK PK が評価可能なすべての被験者を対象として，血漿中濃度-時間プロファイルより PK パラメータを算出した．以下の PK パラメータは，十分な血漿中 MT-6548 濃度データを有する被験者について，ノンコンパートメントモデル解析により算出した．：C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，CL/F 及び V_z/F PK パラメータは投与量ごとに要約統計量｛被験者数，平均値，SD，最小値，最大値，中央値，平均値の変動係数（以下，%CV）及び標準誤差｝を算出した．また，C_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，AUC，CL/F 及び V_z/F については，90%CI，幾何平均値及びその%CV も算出した． (3) PD EPO 濃度は時点ごとに記述統計量を算出した．また，EPO の投与前からの変化量及び変化率（%）について，投与量ごとに記述統計量を算出した．治験中の血漿中 MT-6548 濃度と EPO 変化率を図示し，関係を探索的に検討した． PD パラメータ（EPO の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び投与前値で補正した $AUC_{0\text{-}24}$，EPO の C_{max} 及び投与前値で補正した C_{max}）を算出した．また，PK／PD パラメータの相関を解析した． 投与後の時点で評価が可能な探索的バイオマーカーについても，同様に解析した．

表 2.7.6.5－2　検査，観察スケジュール

Activity	Screening	Day -1	Day 1	Day 2	FUV Day 3[j]	FUV Day 8[k]
Informed consent	X					
Assessment of inclusion/exclusion criteria	X	X	X			
Medical History	X	X				
Demographics	X					
Physical Examination[a]	X	X	X	X		
Body weight	X	X	X	X		
Height	X					
Randomized to Placebo or AKB-6548			X			
Vital signs and Oxygen Saturation[b]	X	X	X	X		
12-Lead ECG/Cardiac Telemetry[c]	X		X	X		
Serology (HbsAg, HIV, HCV)	X					
Serum Chemistry[d]	X	X	X	X		
Hematology/Coagulation[d]	X	X	X	X		X
Serum Fe, TIBC, Ferritin, TSAT[e]	X					
Safety Urinalysis	X	X	X	X		
24-hour Urine collection[f]			X	X		
Drug/Alcohol and Cotinine Screen	X	X				
Dose Administration			X			
PK Blood Draws[g]			X	X		
EPO Draws[h]	X		X	X		X
Exploratory Biomarkers[i]			X	X		
Prior/Concomitant Medication Record	X	X	X	X	X	X
Adverse Event Monitoring			X	X	X	X

[a] A full physical examination will be performed at Screening. Abbreviated physical examinations will be performed on Day -1, Day 1, Day 2 prior to discharge, and as needed for clinical symptomotology.
[b] Supine heart rate, respiratory rate, and blood pressure, and oxygen saturation will be assessed at Screening, Day -1, and Day 1 at 30 to 60 minutes prior to dosing and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 18, and 24 hours post-dose.
[c] A single 12-lead ECG will be performed at Screening. ECGs will be documented from the telemetry output 1 hour prior to dosing and at 2, 4, 8, 12, and 24 hours post-dose. Traces will be printed prior to dosing, and at 2, 4, 8, 12, and 24 hours post-dose.
[d] Blood samples for serum chemistry and hematology/coagulation will be drawn at Screening, on Day -1, and on Day 1 prior to dosing and at 4, 8, and 24 hours following dosing.
[e] Serum Fe, TIBC, Ferritin, and TSAT will be drawn at Screening.
[f] 24-hour urine for creatinine, AKB-6548 and metabolite excretion will be obtained. Urine for metabolites will be stored frozen for future analysis. Subject is to void prior to dosing. Collection will begin thereafter for 24 hours following dosing.
[g] PK blood draws will be performed prior to dosing and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours post-dose.
[h] EPO blood samples will be drawn at screening, 30 minutes prior to dosing and at 4, 8, 12, 18, 24 hours, and 8 days plus or minus one day post-dose.
[i] Samples for Exploratory Biomarkers will be drawn 30 minutes prior to dosing and at 4, 8, and 24 hours post-dose. Exploratory Biomarkers will not be drawn during the exploratory food-effect portion of the study.
[j] Phone Follow up
[k] One outpatient Visit to occur on day 8 plus or minus one day post-dose.
AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1―1 Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2, 26 STUDY FLOW CHART より引用

2.7.6.5.2　結果の要約

2.7.6.5.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5－3 に示した．計 48 名の被験者がランダム化され，48 名すべての被験者が治験薬の投与を受け，ITT 集団（MT-6548 群；36 名，プラセボ群；12 名）及び PK 解析対象集団（MT-6548 群；36 名，プラセボ群；12 名）に含まれた．また，5 名が食事の影響解析対象集団に含まれた．

漸増投与（絶食下投与）試験を完了した被験者は 48 名（100.0%）で，その内訳はプラセボ群が 12 名（100.0%），MT-6548 群が 36 名（100.0%）であった．食事の影響を評価する（食後投与）試験を完了した被験者は，5 名（100.0%）であった．

表 2.7.6.5－3　被験者の内訳（ランダム化された被験者）

Disposition	Placebo n (%)	VAD 80 mg n (%)	VAD 160 mg n (%)	VAD 300 mg n (%)	VAD 600 mg n (%)	VAD 900 mg n (%)	VAD 1200 mg n (%)	Total n (%)
Randomized	12	6	6	6	6	6	6	48
ITT Population	12 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	48 (100.0)
PK Evaluable Population	12 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	48 (100.0)
Food Effect Analysis Population				5 (83.3)				
Completed (Fasted)	12 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	48 (100.0)
Completed (Fed)				5 (83.3)				

ITT = intent-to-treat
Note: All percentage calculations are based on the ITT population as the denominators.
The ITT Population consisted of all randomized subjects who received any amount of study drug.
The PK Evaluable Population consisted of all ITT subjects who had adequate and reliable vadadustat plasma concentration data for the evaluation of pharmacokinetics.
The Food Effect Analysis Population consisted of subjects who received vadadustat in a fasting status and repeated the procedure with a dose of vadadustat immediately prior to a standard meal.
VAD, vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 3 より引用

2.7.6.5.2.2　被験者背景

ITT 集団における人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.5－4 に示した．治験に登録された被験者 48 名の人種は，24 名（50%）が白人，22 名（45.8%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人，1 名（2.1%）がアジア人，1 名（2.1%）がその他であった．ベースラインの平均年齢は 33.9 歳，平均体重は 82.86 kg，平均 BMI は 25.68 kg/m^2 であった．

食事の影響解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.5－5 に示した．食事の影響解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性は，ITT 集団の特性と類似していた．

表 2.7.6.5－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT 集団）

Demographic/Characteristic Category/Statistic	Placebo (N=12)	VAD80 mg (N=6)	VAD160 mg (N=6)	VAD300 mg (N=6)	VAD600 mg (N=6)	VAD900 mg (N=6)	VAD1200 mg (N=6)	Total (N=48)
Age, years								
n	12	6	6	6	6	6	6	48
Mean, SD	32.8, 9.89	37.8, 6.18	32.8, 10.09	33.7, 10.29	31.5, 7.69	35.0, 11.12	35.0, 9.61	33.9, 9.04
Race, n (%)								
White	5 (41.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	24 (50.0)
Black or African American	7 (58.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	22 (45.8)
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (2.1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaskan Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Ethnicity, n (%)								
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	12 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	48 (100.0)
Baseline Weight (kg)								
n	12	6	6	6	6	6	6	48
Mean, SD	78.10, 12.120	84.88, 13.592	81.72, 14.986	91.57, 12.891	74.67, 17.258	83.93, 10.150	89.80, 14.120	82.86, 13.808
Baseline BMI (kg/m^2)								
n	12	6	6	6	6	6	6	48
Mean, SD	24.17, 3.458	27.88, 2.835	25.09, 4.395	27.17, 3.446	23.62, 3.760	26.38, 2.331	26.93, 3.285	25.68, 3.541

ITT = intent-to-treat; SD = standard deviation

Baseline is defined as Day 1 pre-dose measurement. If missing, the last measurement prior to the dosing was used.

VAD: MT-6548

5.3.3.1―1 Table 4 より引用

表 2.7.6.5－5　人口統計学的特性及びベースラインの特性（食事の影響解析対象集団）

Demographic/Characteristic Category/Statistic	Vadadustat 300 mg (Fed) (N=-5)
Age, years	
n	5
Mean, SD	31.6 (10.01)
Race, n (%)	
White	2 (40.0)
Black or African Amer.	2 (40.0)
Asian	0 (0.0)
Native Hawaiian	0 (0.0)
American Indian	0 (0.0)
Other	1 (20.0)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	5 (100.0)
Baseline Weight (kg)	
n	5
Mean, SD	88.56 (11.048)
Baseline BMI (kg/m^2)	
n	5
Mean, SD	26.82 (3.523)

African Amer = African American; BMI = body mass index; SD = standard deviation
Baseline is defined as Day 1 pre-dose measurement. If missing, the last measurement prior to the dosing was used.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 5 より引用

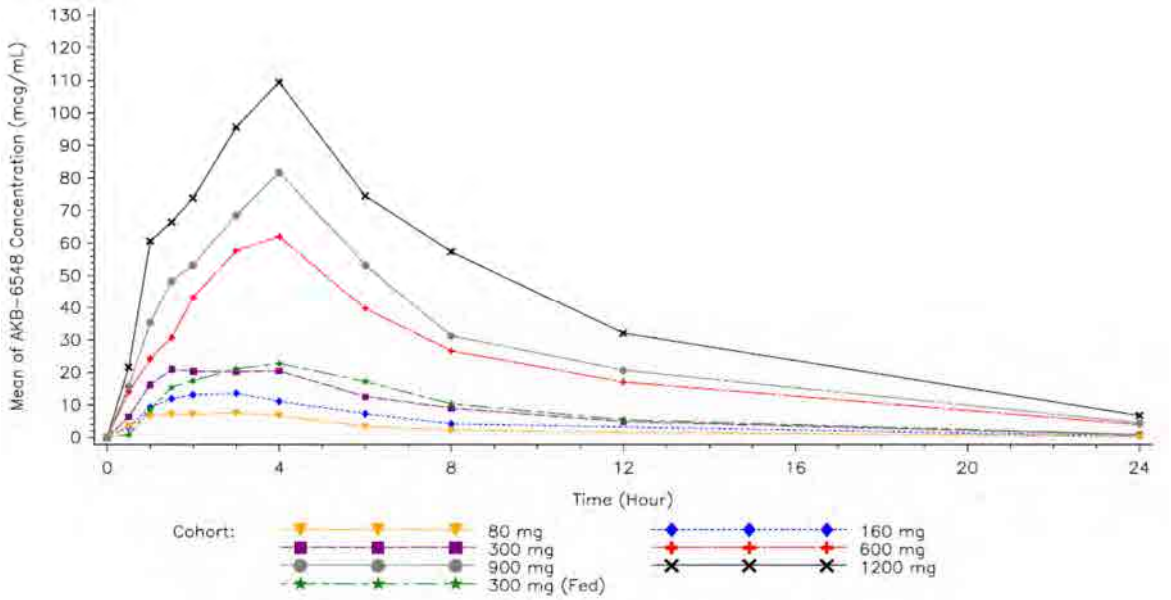
2.7.6.5.2.3　薬物動態

(1) 絶食下及び食後投与の PK

血漿中 AUC は本治験の用量範囲（80～1200 mg）でほぼ用量比例的に増加したことが示された．最低用量及び最高用量における $t_{1/2}$ は，約 4.3～5.4 時間であった．t_{max} は 2.8～3.8 時間であった．MT-6548 の曝露量について，標準食による臨床的に重要な影響はなかった．

MT-6548 の定性的な代謝を評価するために尿を採取した．

MT-6548 を 80～1200 mg の用量で絶食下投与したときの平均血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.6.5－1 に示した．



AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.5－1　コホートごとの平均 MT-6548 濃度推移（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.1—1 Figure 1 より引用

1)　MT-6548 の AUC

MT-6548 80～1200 mg を単回経口投与したときの AUC の平均値及び幾何平均値，並びにその他の要約統計量を表 2.7.6.5－6 及び表 2.7.6.5－7 に示した．AUC には用量依存的な増加が認められた．

表 2.7.6.5－6　MT-6548 の薬物動態パラメータ：$AUC_{0\text{-last}}$（μg·h/mL）（薬物動態解析対象集団）

Statistic	AKB-6548 80 mg	AKB-6548 160 mg	AKB-6548 300 mg	AKB-6548 600 mg	AKB-6548 900 mg	AKB-6548 1200 mg
n	6	6	6	6	6	6
Mean	59.467	107.657	183.959	537.253	674.326	1009.517
SD	15.187	23.976	26.835	176.764	246.962	183.742
CV%	25.539	22.271	14.587	32.901	36.624	18.201
SE	6.200	9.788	10.955	72.164	100.822	75.012
Median	57.270	111.461	183.321	482.735	642.909	1004.177
Minimum	42.064	69.444	145.058	418.283	411.564	759.868
Maximum	81.733	141.855	216.647	879.966	1026.505	1222.866
Geom. Mean	57.884	105.243	182.285	517.653	637.035	995.253
Geom. CV%	25.832	24.313	15.019	29.043	38.384	18.795

AKB-6548: MT-6548

5.3.3.1—1 Table 6 より引用

表 2.7.6.5－7　MT-6548 の薬物動態パラメータ：$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）（薬物動態解析対象集団）

Statistic	AKB-6548 80 mg	AKB-6548 160 mg	AKB-6548 300 mg	AKB-6548 600 mg	AKB-6548 900 mg	AKB-6548 1200 mg
n	6	6	6	5	5	6
Mean	60.702	110.329	189.968	561.274	746.932	1062.597
SD	15.739	24.525	28.039	220.445	281.860	202.082
CV%	25.928	22.229	14.760	39.276	37.736	19.018
SE	6.425	10.012	11.447	98.586	126.052	82.500
Median	58.342	113.082	190.107	443.587	816.322	1074.406
Minimum	42.880	70.333	149.808	426.001	421.017	766.704
Maximum	83.086	145.130	226.214	945.353	1101.202	1280.976
Geom. Mean	59.031	107.838	188.202	533.827	701.562	1045.732
Geom. CV%	26.303	24.478	15.170	34.500	42.244	20.103

AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 7 より引用

2)　MT-6548 の C_{max}

MT-6548 80～1200 mg を単回経口投与したときの C_{max} の平均値及び幾何平均値，並びにその他の要約統計量を表 2.7.6.5－8 に示した．C_{max} には用量依存的な上昇が認められた．

表 2.7.6.5－8　MT-6548 の薬物動態パラメータ：C_{max}（μg/mL）（薬物動態解析対象集団）

Statistic	AKB-6548 80 mg	AKB-6548 160 mg	AKB-6548 300 mg	AKB-6548 600 mg	AKB-6548 900 mg	AKB-6548 1200 mg
n	6	6	6	6	6	6
Mean	9.098	15.494	27.923	65.317	85.620	114.222
SD	2.356	6.449	7.672	24.789	24.654	28.712
CV%	25.893	41.623	27.477	37.952	28.794	25.137
SE	0.962	2.633	3.132	10.120	10.065	11.722
Median	8.644	13.090	29.710	60.620	87.930	105.695
Minimum	6.939	8.994	12.770	34.810	52.590	93.270
Maximum	13.450	26.950	34.130	104.200	123.700	168.800
Geom. Mean	8.875	14.526	26.665	61.450	82.594	111.647
Geom. CV%	24.108	39.851	37.849	40.127	30.480	22.862

AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 8 より引用

3)　MT-6548 の t_{max}

MT-6548 の t_{max} の要約統計量を表 2.7.6.5－9 に示した．MT-6548 の t_{max} の中央値は 3～4 時間であった．

表 2.7.6.5－9　MT-6548 の薬物動態パラメータ：t_{max}（h）（薬物動態解析対象集団）

Statistic	AKB-6548 80 mg	AKB-6548 160 mg	AKB-6548 300 mg	AKB-6548 600 mg	AKB-6548 900 mg	AKB-6548 1200 mg
n	6	6	6	6	6	6
Mean	2.839	2.756	2.925	3.500	3.333	3.833
SD	1.127	0.890	1.031	0.548	0.816	0.408
CV%	39.682	32.293	35.261	15.649	24.495	10.650
SE	0.460	0.363	0.421	0.224	0.333	0.167
Minimum	1.500	1.500	1.500	3.000	2.000	3.000
Q1	1.500	2.000	2.000	3.000	3.000	4.000
Median	3.017	3.000	3.000	3.500	3.500	4.000
Q3	4.000	3.000	4.000	4.000	4.000	4.000
Maximum	4.000	4.033	4.050	4.000	4.000	4.000

AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 9 より引用

4)　MT-6548 の $t_{1/2}$

MT-6548 の見かけの $t_{1/2}$ の要約統計量を表 2.7.6.5－10 に示した．MT-6548 の $t_{1/2}$ の平均値は 4.323～5.404 時間であった．

表 2.7.6.5－10　MT-6548 の薬物動態パラメータ：$t_{1/2}$（h）（薬物動態解析対象集団）

Statistic	AKB-6548 80 mg	AKB-6548 160 mg	AKB-6548 300 mg	AKB-6548 600 mg	AKB-6548 900 mg	AKB-6548 1200 mg
n	6	6	6	5	5	6
Mean	4.323	4.391	4.661	4.918	5.404	5.120
SD	0.546	0.588	0.469	0.807	0.813	0.981
CV%	12.627	13.387	10.058	16.402	15.048	19.162
SE	0.223	0.240	0.191	0.361	0.364	0.400
Median	4.373	4.313	4.575	4.844	5.634	5.382
Minimum	3.535	3.759	4.106	3.893	4.266	3.215
Maximum	5.164	5.202	5.276	6.156	6.193	6.041
Geom. Mean	4.294	4.359	4.642	4.866	5.352	5.023
Geom. CV%	12.771	13.367	10.011	16.332	15.778	22.811

AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 10 より引用

5)　MT-6548 の k_{el}

MT-6548 の k_{el} の要約統計量を表 2.7.6.5－11 に示した．

表 2.7.6.5－11　MT-6548 の薬物動態パラメータ：k_{el}（h^{-1}）（薬物動態解析対象集団）

Statistic	AKB-6548 80 mg	AKB-6548 160 mg	AKB-6548 300 mg	AKB-6548 600 mg	AKB-6548 900 mg	AKB-6548 1200 mg
n	6	6	6	5	5	6
Mean	0.163	0.160	0.150	0.144	0.131	0.141
SD	0.021	0.021	0.015	0.023	0.021	0.037
CV%	12.837	13.139	9.887	16.115	16.222	26.219
SE	0.009	0.009	0.006	0.010	0.009	0.015
Median	0.159	0.162	0.152	0.143	0.123	0.129
Minimum	0.134	0.133	0.131	0.113	0.112	0.115
Maximum	0.196	0.184	0.169	0.178	0.162	0.216
Geom. Mean	0.161	0.159	0.149	0.142	0.130	0.138
Geom. CV%	12.771	13.367	10.011	16.332	15.778	22.811

AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 11 より引用

6)　MT-6548 の CL/F

MT-6548 の CL/F の要約統計量を表 2.7.6.5－12 に示した.

表 2.7.6.5－12　MT-6548 の薬物動態パラメータ：CL/F（L/h）（薬物動態解析対象集団）

Statistic	AKB-6548 80 mg	AKB-6548 160 mg	AKB-6548 300 mg	AKB-6548 600 mg	AKB-6548 900 mg	AKB-6548 1200 mg
n	6	6	6	5	5	6
Mean	1.393	1.522	1.609	1.169	1.371	1.167
SD	0.353	0.401	0.247	0.324	0.565	0.241
CV%	25.339	26.350	15.373	27.722	41.180	20.688
SE	0.144	0.164	0.101	0.145	0.253	0.099
Median	1.378	1.415	1.578	1.353	1.103	1.117
Minimum	0.963	1.102	1.326	0.635	0.817	0.937
Maximum	1.866	2.275	2.003	1.408	2.138	1.565
Geom. Mean	1.355	1.484	1.594	1.124	1.283	1.148
Geom. CV%	26.303	24.478	15.170	34.500	42.244	20.103

AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 12 より引用

7)　MT-6548 の V_z/F

MT-6548 の V_z/F の要約統計量を表 2.7.6.5－13 に示した.

表 2.7.6.5－13　MT-6548 の薬物動態パラメータ：V_z/F（L）（薬物動態解析対象集団）

Statistic	AKB-6548 80 mg	AKB-6548 160 mg	AKB-6548 300 mg	AKB-6548 600 mg	AKB-6548 900 mg	AKB-6548 1200 mg
n	6	6	6	5	5	6
Mean	8.577	9.559	10.775	8.030	10.447	8.411
SD	1.992	2.357	1.645	1.601	3.921	1.398
CV%	23.224	24.659	15.271	19.936	37.537	16.627
SE	0.813	0.962	0.672	0.716	1.754	0.571
Median	8.335	8.755	10.507	7.911	8.186	8.043
Minimum	5.992	7.431	9.143	5.637	7.122	6.985
Maximum	12.135	12.980	13.375	9.627	16.001	10.306
Geom. Mean	8.395	9.331	10.674	7.891	9.905	8.316
Geom. CV%	22.805	24.141	15.000	21.658	37.053	16.472

AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 13 より引用

8)　用量比例性

MT-6548 80～1200 mg を単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の Geometric LSMean 及びその他の要約統計量を表 2.7.6.5－14 に示した．

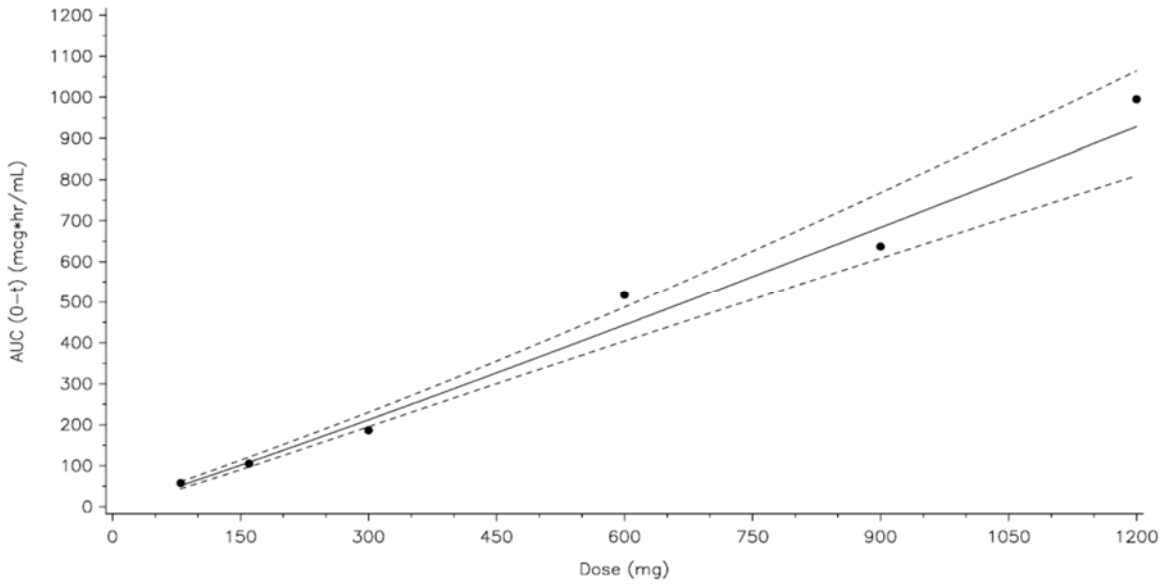
用量比例性を検討するため，対数変換した $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} と対数変換した用量の回帰分析を行った．用量の対数値に対する $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の対数値の回帰直線の傾きを表 2.7.6.5－14 及び図 2.7.6.5－2，図 2.7.6.5－3 及び図 2.7.6.5－4 に示した．

MT-6548 の $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の回帰直線の傾きは，それぞれ 1.057（95%CI：0.967, 1.146），1.073（95%CI：0.979, 1.167）及び 0.963（95%CI：0.856, 1.070）であり，このことからパワーモデルによる解析の結果，MT-6548 の AUC 及び C_{max} には用量比例性があることが示された．

表 2.7.6.5－14　パワーモデルによる用量比例性の解析（薬物動態解析対象集団）

PK Parameter Statistic	VAD 80 mg (N=6)	VAD 160 mg (N=6)	VAD 300 mg (N=6)	VAD 600 mg (N=6)	VAD 900 mg (N=6)	VAD 1200 mg (N=6)	Dose Proportionality
AUC_{0-t} (mcg*hr/mL)							
Geom. Mean	57.9	105.2	182.3	517.7	637.0	995.3	
SE for GM	6.0	10.3	11.1	60.1	96.4	75.7	
Dose Proportionality for AUC_{0-t}							
Slope Estimate							1.057
Standard Error							0.044
95% CI							(0.967, 1.146)
AUC_{0-inf} (mcg*hr/mL)							
Geom. Mean	59.0	107.8	188.2	533.8	701.6	1045.7	
SE for GM	6.2	10.6	11.6	80.1	127.1	85.0	
Dose Proportionality for AUC_{0-inf}							
Slope Estimate							1.073
Standard Error							0.046
95% CI							(0.979, 1.167)
C_{max} (mcg/mL)							
Geom. Mean	8.9	14.5	26.7	61.5	82.6	111.6	
SE for GM	0.9	2.3	4.0	9.7	10.1	10.3	
Dose Proportionality for C_{max}							
Slope Estimate							0.963
Standard Error							0.053
95% CI							(0.856, 1.070)

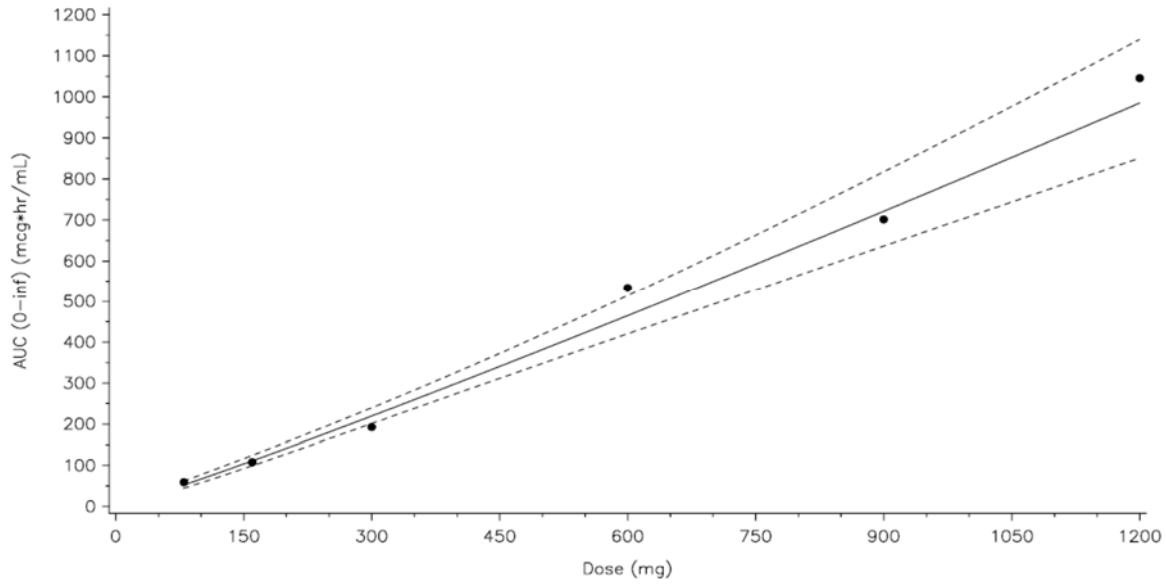
CI = confidence interval; GM = geometric mean; SE = standard error
VAD: MT-6548, AUC_{0-t}: AUC_{0-last}, AUC_{0-inf}: $AUC_{0-\infty}$
5.3.3.1—1 Table 14 より引用



Note : Data points represent the geometric means.
$AUC_{(0-t)}$: AUC_{0-last}

図 2.7.6.5－2　健康男性被験者に MT-6548 を 80 mg から 1200 mg の用量で単回投与したときの MT-6548 の AUC_{0-last} と用量の関係（薬物動態解析対象集団）

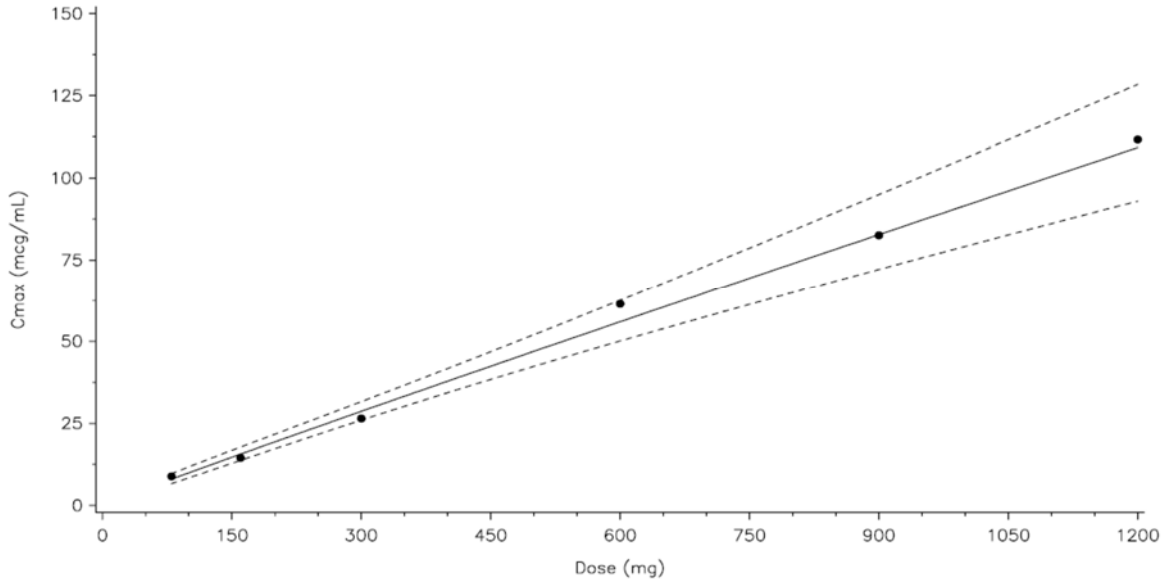
5.3.3.1—1 Figure 2 より引用



Note : Data points represent the geometric means.
$AUC_{(0\text{-inf})}$: $AUC_{0\text{-}\infty}$

図 2.7.6.5－3　健康男性被験者に MT-6548 を 80 mg から 1200 mg の用量で単回投与したときの MT-6548 の $AUC_{0\text{-}\infty}$と用量の関係（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.1—1 Figure 3 より引用



Note : Data points represent the geometric means.

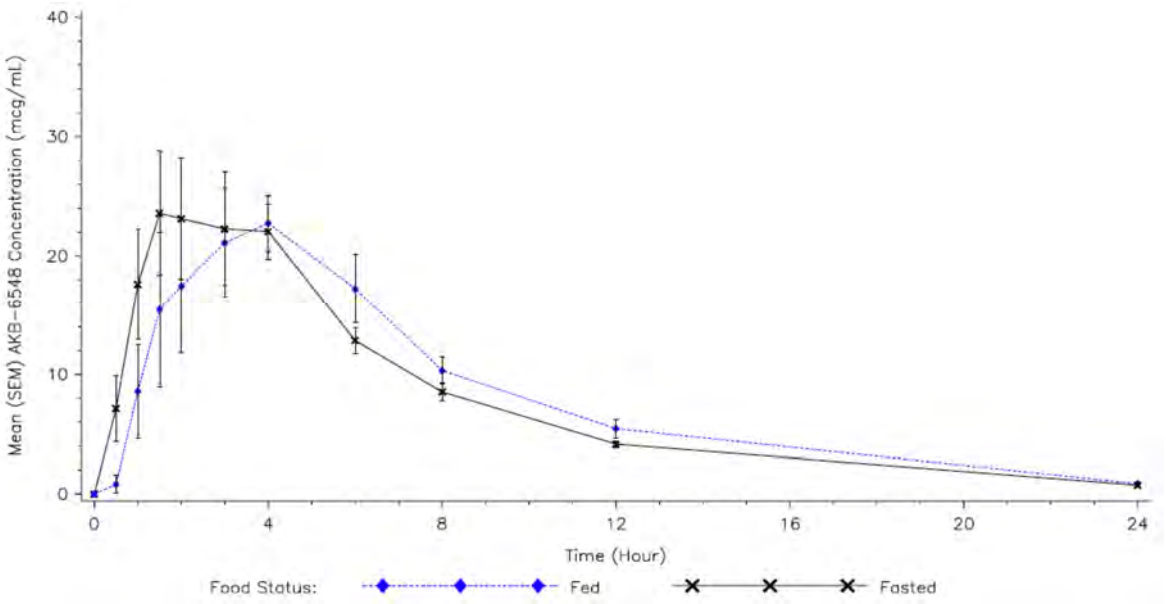
図 2.7.6.5－4　健康男性被験者に MT-6548 を 80 mg から 1200 mg の用量で単回投与したときの MT-6548 の C_{max} と用量の関係

5.3.3.1—1 Figure 4 より引用

(2)　絶食下と食後投与時の PK の比較

絶食下及び食後に投与したときの平均血漿中濃度-時間プロファイルを図 2.7.6.5－5 に示した．PK パラメータに及ぼす食事の影響を検討した分散分析の結果を表 2.7.6.5－15 に示した．

絶食下単回経口投与した後，300 mg を投与した被験者（コホート 3）6 名中 5 名に標準食の摂取直後に 2 回目の投与を行った．この食後投与コホートでは，絶食下投与コホートと比較して，C_{max} が 15%低下し，t_{max} がわずかに延長したほか，AUC が 5%増加したことが示された．本データから，MT-6548 は食事の有無にかかわらず服用可能と考えられた．



AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.5－5　健康男性被験者に MT-6548 300 mg を絶食下及び食後単回投与したときの血漿中 MT-6548 濃度（μg/mL）推移（食事の影響解析対象集団）

5.3.3.1—1 Figure 5 より引用

表 2.7.6.5－15　薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響の解析：分散分析（食事の影響解析対象集団）

PK Parameter	Fasted Geom.LSM*	Fed Geom.LSM*	Ratio of Geom. LSM (%)	90% CI for Ratio** (%)	Intra-Subject CV*** (%)
AUC_{0-t} (mcg*hr/mL)	183.3	192.2	104.8	(84.5, 130.0)	18.14
AUC_{0-inf} (mcg*hr/mL)	188.3	197.9	105.1	(84.6, 130.6)	0.25
C_{max} (mcg/mL)	30.9	26.3	85.1	(67.8, 106.9)	19.52

CI = confidence interval; CV = coefficient of variance; LSM = LS Means
ANOVA model is performed on logarithm-transformed pharmacokinetic parameters. The model contains meal status (fasted or fed) as a fixed effect and subject as a random effect.
*Geometric LS Means are the least squares means from ANOVA presented after back transformation to the original scale
**The 90% CI are presented after back transformation to the original scale.
***Intra-Subject CV (%) is calculated as 100*SQRT(EXP(SIGMA**2)-1), where SIGMA**2 is the residual variance estimate from PROC MIXED.
AUC_{0-t}: AUC_{0-last}, AUC_{0-inf}: $AUC_{0-\infty}$
5.3.3.1—1 Table 15 より引用

2.7.6.5.2.4　薬力学

健康成人男性に MT-6548 を絶食下単回投与したときの PD を EPO により評価した．また，網状赤血球数及び Hb 値を評価した．さらに，探索的バイオマーカーに対する MT-6548 の影響についても評価した．

(1)　EPO

EPO に対する MT-6548 の用量反応を以下に示した．図 2.7.6.5－6，図 2.7.6.5－7 及び図 2.7.6.5－8 に示したように，血漿中 EPO は，600 mg 投与後 8 時間の時点でベースラインから 59.2%上昇した．900 mg 及び 1200 mg コホートではより大きな用量反応が認められ，投与後 18 時間の時点での血漿中 EPO は 900 mg コホートでベースラインから 165%，1200 mg コホートでベースラインから 322%上昇した．

EPO は，600 mg コホートでは投与後 24 時間までにベースライン値に回復したが，900 mg 及び 1200 mg コホートでは投与後 24 時間の時点でもわずかにベースライン値を上回ったままであった．

健康成人男性に MT-6548 を単回投与したときの ITT 集団における平均 EPO を図 2.7.6.5－6 に示した．健康成人男性における MT-6548 の投与前から投与後 24 時間までの EPO の平均変化量を図 2.7.6.5－7 に示した．健康成人男性における MT-6548 の投与前から投与後 24 時間までの EPO の平均変化率を図 2.7.6.5－8 に示した．

また，ノンコンパートメントモデルを用いて，EPO の PD 解析をベースラインでの補正あり及び補正なしの両方で実施した．各投与群における EPO の C_{max}，t_{max} 及び

$AUC_{0\text{-last}}$ を表 2.7.6.5－16 及び表 2.7.6.5－17 にそれぞれ示した．ベースラインでの補正なし及び補正ありの両方において，300～1200 mg の用量範囲で EPO の用量依存的な上昇が認められた．

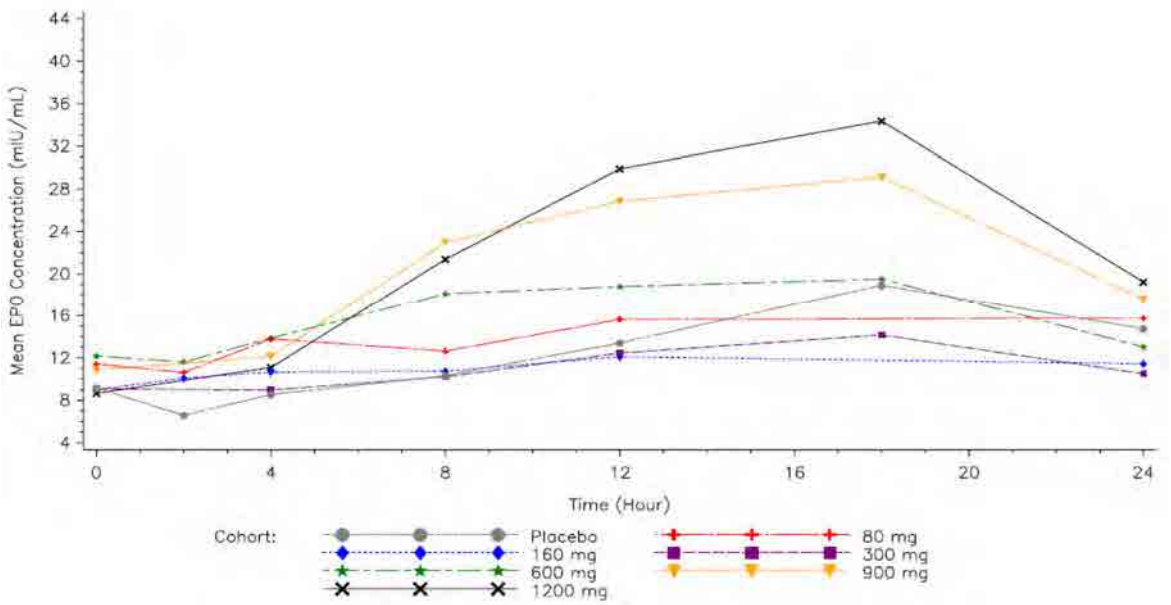


図 2.7.6.5－6　平均エリスロポエチン推移（ITT 集団）

5.3.3.1—1 Figure 6 より引用

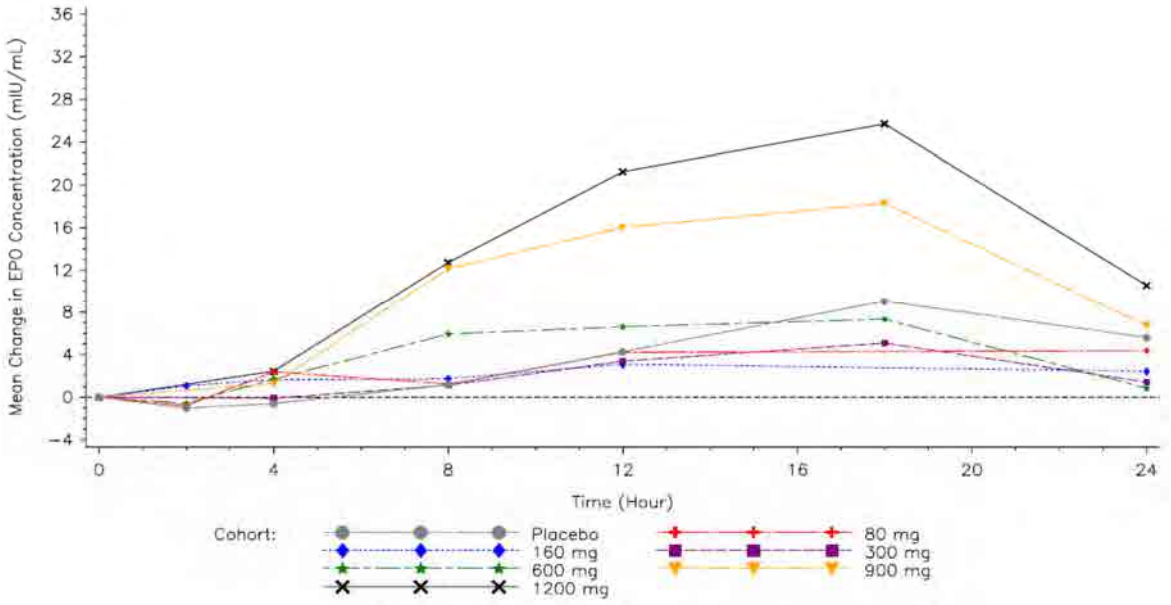


図 2.7.6.5－7　エリスロポエチンの投与前からの平均変化量（ITT 集団）

5.3.3.1—1 Figure 7 より引用

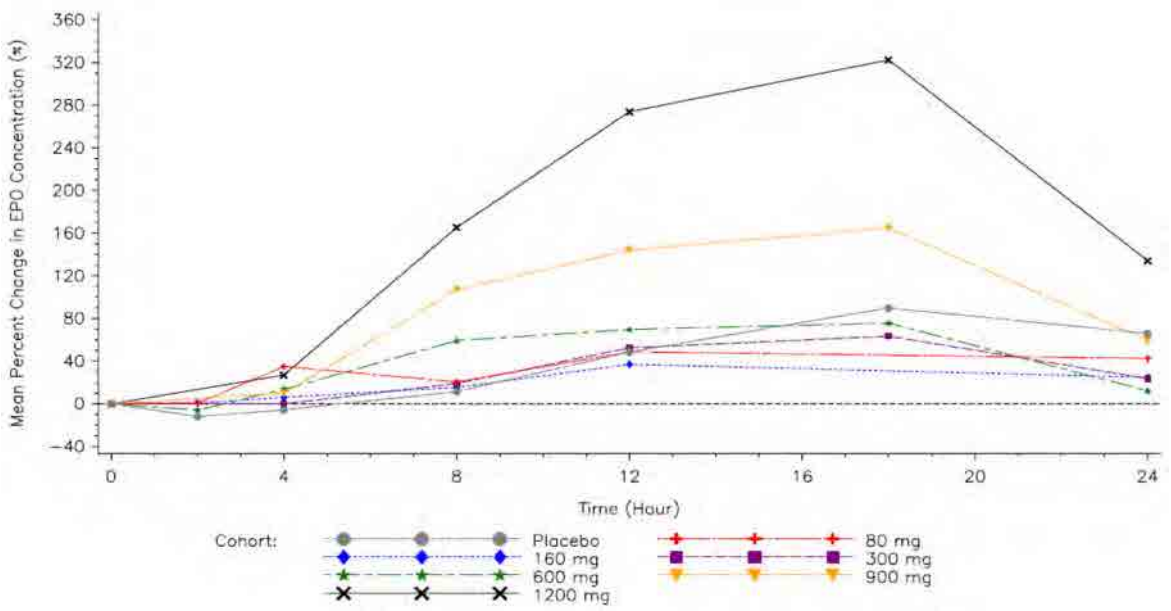


図 2.7.6.5−8　エリスロポエチンの投与前からの平均変化率（ITT 集団）

5.3.3.1—1 Figure 8 より引用

表 2.7.6.5−16　エリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
Placebo			
N	12	12	12
Mean	17.558	19.507	306.401
SD	5.650	3.726	81.072
CV%	32.177	19.103	26.460
SE	1.631	1.076	23.403
Median	16.400	18.025	295.650
Minimum	9.200	12.000	174.200
Maximum	28.100	24.000	470.298
Vadadustat 80 mg			
N	6	6	6
Mean	17.817	14.000	344.010
SD	6.194	8.295	109.113
CV%	34.767	59.247	31.718
SE	2.529	3.386	44.545

表 2.7.6.5－16　エリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
Median	15.700	12.000	291.038
Minimum	11.900	4.000	256.900
Maximum	28.400	24.000	508.635
Vadadustat 160 mg			
N	6	5	6
Mean	12.933	10.667	269.445
SD	9.726	8.262	207.412
CV%	75.204	77.460	76.978
SE	3.971	3.373	84.676
Median	9.250	12.000	191.950
Minimum	7.100	0.000	145.000
Maximum	32.300	24.000	686.100
Vadadustat 300 mg			
N	6	6	6
Mean	14.800	16.006	273.491
SD	2.544	3.103	52.317
CV%	17.189	19.385	19.129
SE	1.039	1.267	21.358
Median	15.650	18.000	289.035
Minimum	10.000	12.000	175.500
Maximum	16.700	18.033	327.878
Vadadustat 600 mg			
N	6	6	6
Mean	20.333	12.000	399.279
SD	8.999	5.514	190.512
CV%	44.258	45.947	47.714
SE	3.674	2.251	77.776
Median	17.450	12.000	323.795
Minimum	9.800	4.000	185.400
Maximum	31.900	18.000	691.583
Vadadustat 900 mg			
N	6	6	6
Mean	30.033	16.000	523.891
SD	12.629	3.098	205.707
CV%	42.050	19.365	39.265
SE	5.156	1.265	83.979
Median	32.000	18.000	575.550
Minimum	14.600	12.000	278.800

表 2.7.6.5－16　エリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
Maximum	47.900	18.000	747.245
Vadadustat 1200 mg			
N	6	6	6
Mean	34.483	17.042	560.268
SD	12.056	2.421	176.285
CV%	34.963	14.208	31.464
SE	4.922	0.989	71.968
Median	33.950	18.000	566.761
Minimum	14.100	12.100	263.235
Maximum	49.800	18.117	796.200

Note: 90% CIs were based on the estimation of geometric mean. $AUC_{(0-t)}$ included available assessments from 0 to 24 hours.
Vadadustat: MT-6548, T_{max}: t_{max}, $AUC_{(0-t)}$: AUC_{0-last}
5.3.3.1—1 Table 16 より引用

表 2.7.6.5－17　ベースラインで補正したエリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
Placebo			
N	12	12	12
Mean	8.425	19.507	92.342
SD	4.178	3.726	38.755
CV%	49.592	19.103	41.968
SE	1.206	1.076	11.187
Median	6.950	18.025	87.550
Minimum	3.500	12.000	41.800
Maximum	15.900	24.000	177.498
Vadadustat 80 mg			
N	6	6	6
Mean	6.417	14.000	75.992
SD	3.285	8.295	38.276
CV%	51.201	59.247	50.369
SE	1.341	3.386	15.626
Median	6.300	12.000	76.950
Minimum	2.700	4.000	25.740
Maximum	11.400	24.000	123.975
Vadadustat 160 mg			
N	5	5	5
Mean	3.933	10.667	59.896
SD	4.529	8.262	74.443

表 2.7.6.5－17　ベースラインで補正したエリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
CV%	115.152	77.460	124.288
SE	1.849	3.373	30.391
Median	2.650	12.000	36.600
Minimum	0.000	0.000	0.000
Maximum	11.900	24.000	196.500
Vadadustat 300 mg			
N	6	6	6
Mean	5.733	16.006	59.643
SD	1.938	3.103	25.536
CV%	33.797	19.385	42.815
SE	0.791	1.267	10.425
Median	6.150	18.000	70.935
Minimum	2.500	12.000	15.000
Maximum	7.900	18.033	78.900
Vadadustat 600 mg			
N	6	6	6
Mean	8.167	12.000	115.562
SD	6.228	5.514	99.217
CV%	76.260	45.947	85.856
SE	2.543	2.251	40.505
Median	6.650	12.000	97.842
Minimum	1.600	4.000	4.800
Maximum	18.600	18.000	280.000
Vadadustat 900 mg			
N	6	6	6
Mean	19.200	16.000	266.141
SD	11.124	3.098	161.426
CV%	57.938	19.365	60.654
SE	4.541	1.265	65.902
Median	19.700	18.000	278.450
Minimum	5.300	12.000	61.700
Maximum	36.700	18.000	478.445
Vadadustat 1200 mg			
N	6	6	6
Mean	25.833	17.042	352.668
SD	11.055	2.421	152.106
CV%	42.792	14.208	43.130
SE	4.513	0.989	62.097

表 2.7.6.5－17　ベースラインで補正したエリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
Median	26.500	18.000	384.835
Minimum	6.400	12.100	78.435
Maximum	38.400	18.117	522.600

Note: 90% CIs were based on the estimation of geometric mean. $AUC_{(0-t)}$ included available assessments from 0 to 24 hours. Pre-dose concentrations were subtracted from each time point of post-dose for baseline correction.
Vadadustat: MT-6548, T_{max}: t_{max}, $AUC_{(0-t)}$: AUC_{0-last}
5.3.3.1—1 Table 17 より引用

(2)　Hb 値

投与前から投与後 24 時間までの Hb 値をコホート別に評価した．プラセボ群と比較して，投与後の Hb 値に用量依存的な上昇はみられなかった．24 時間の間に平均 Hb 値が 15.7 g/dL を超えたコホートはなかった．

健康成人男性にプラセボ及び MT-6548 を単回投与したときの平均 EPO 及び平均 Hb 値を図 2.7.6.5－9，図 2.7.6.5－10，図 2.7.6.5－11，図 2.7.6.5－12，図 2.7.6.5－13，図 2.7.6.5－14，図 2.7.6.5－15 及び図 2.7.6.5－16 に示した．単回投与であったこと及び $t_{1/2}$ が比較的短いことから，Hb 値は変化しないと考えられた．

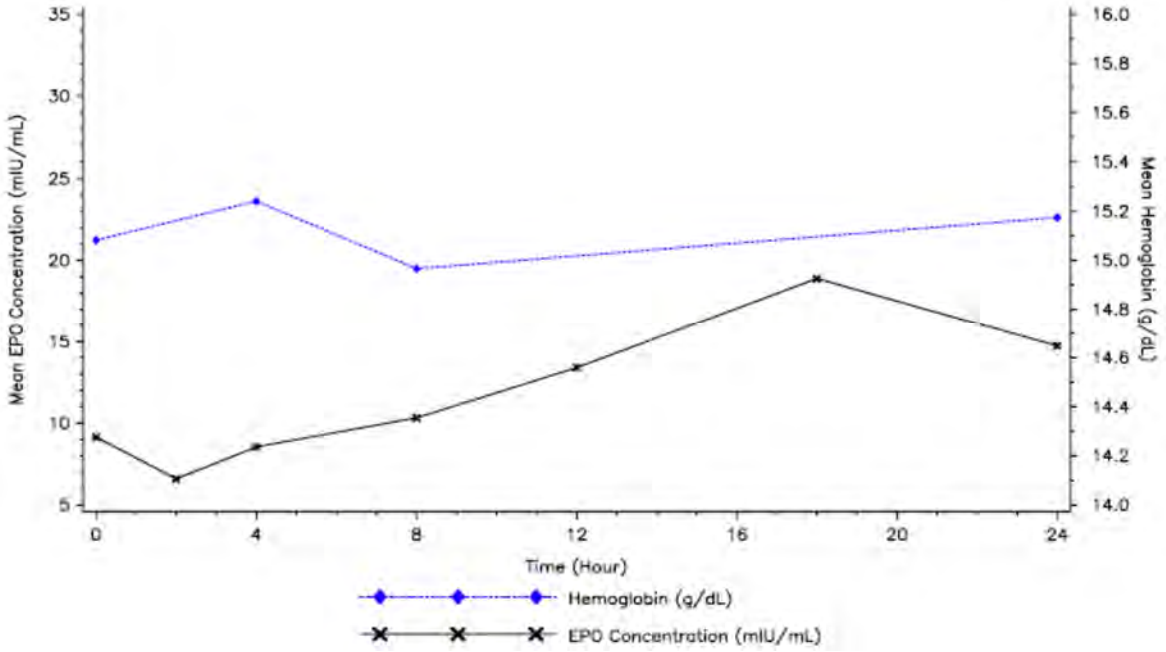


図 2.7.6.5－9　平均エリスロポエチンと平均 Hb 値の関係（ITT 集団；プラセボ群）
5.3.3.1—1 Figures 10.1.2 より引用

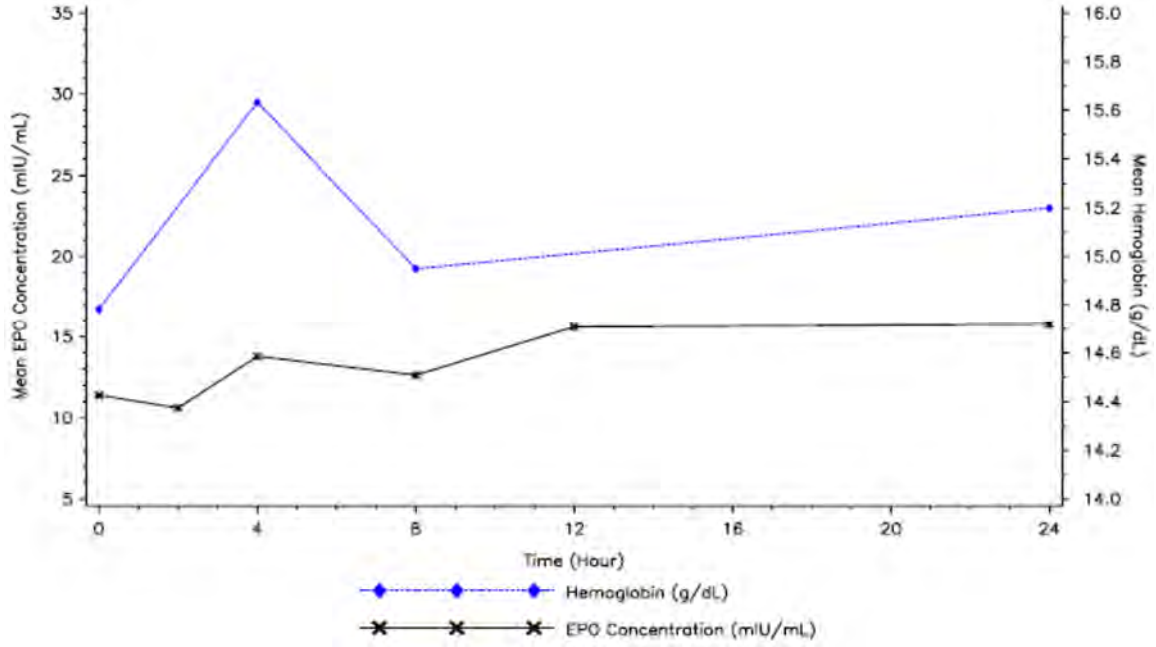


図 2.7.6.5－10　平均エリスロポエチンと平均 Hb 値の関係（ITT 集団；MT-6548 80 mg 群）

5.3.3.1—1 Figures 10.2.2 より引用

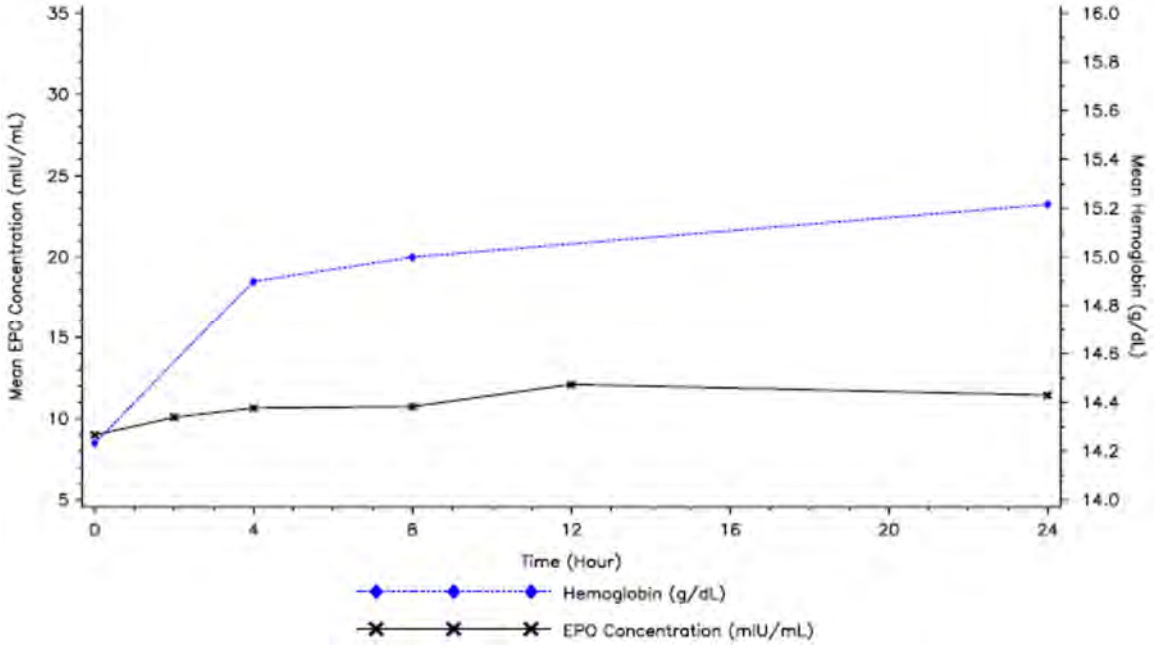


図 2.7.6.5－11　平均エリスロポエチンと平均 Hb 値の関係（ITT 集団；MT-6548 160 mg 群）

5.3.3.1—1 Figures 10.3.2 より引用

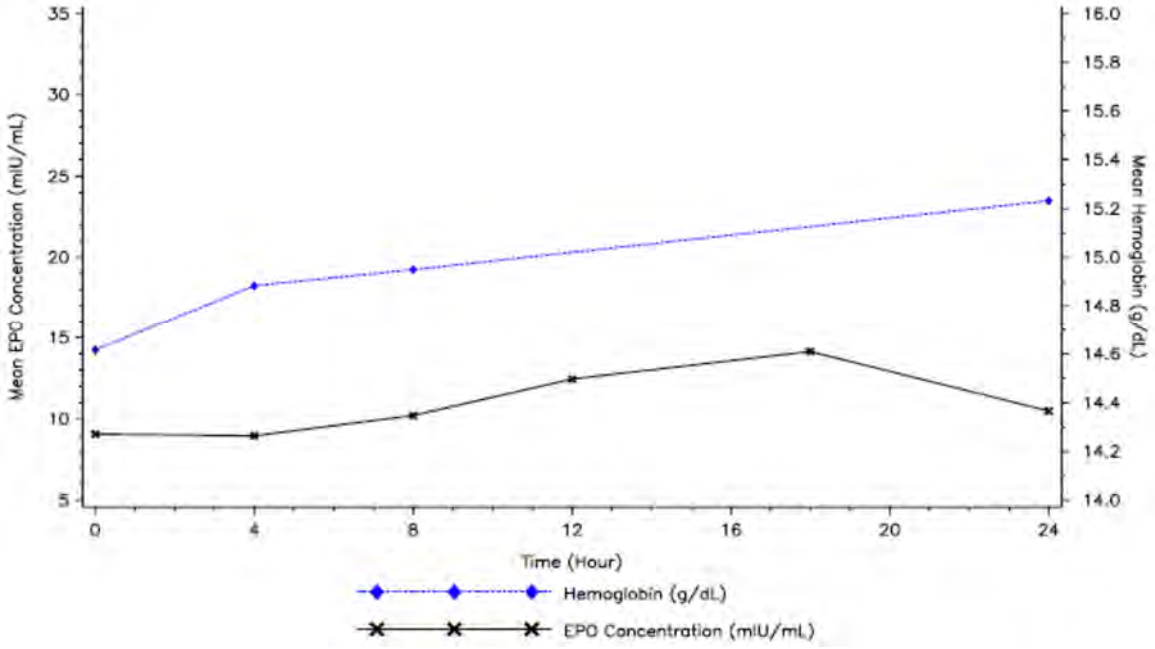


図 2.7.6.5－12　平均エリスロポエチンと平均 Hb 値の関係（ITT 集団；MT-6548 300 mg 群）

5.3.3.1—1 Figures 10.4.2 より引用

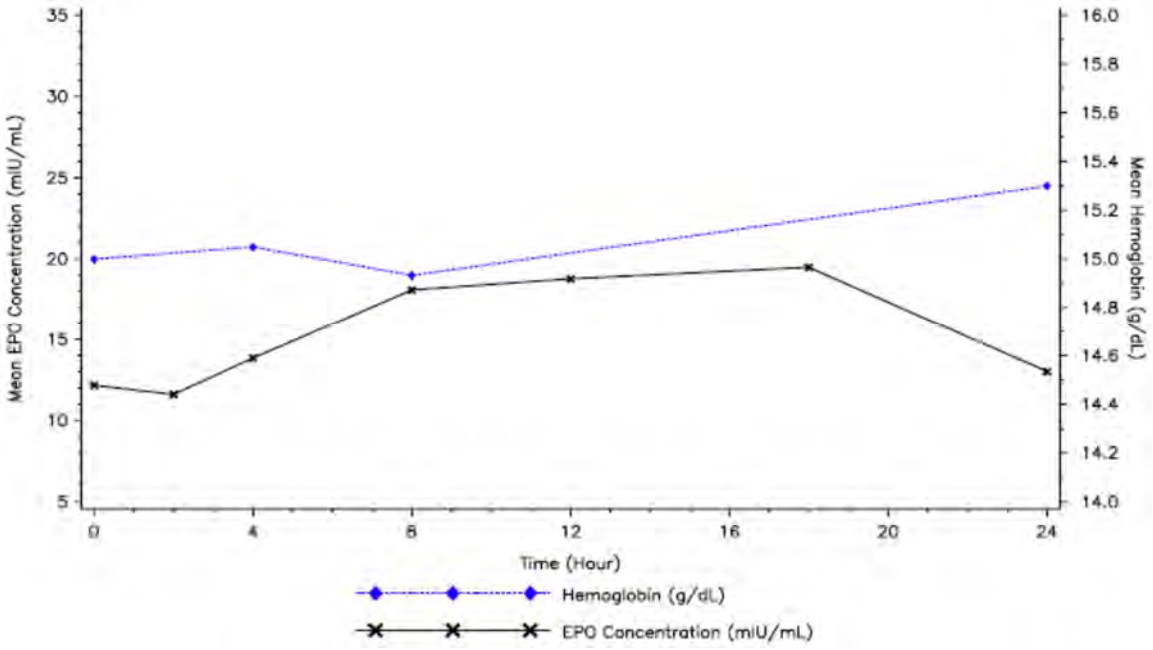


図 2.7.6.5－13　平均エリスロポエチンと平均 Hb 値の関係（ITT 集団；MT-6548 600 mg 群）

5.3.3.1—1 Figures 10.5.2 より引用

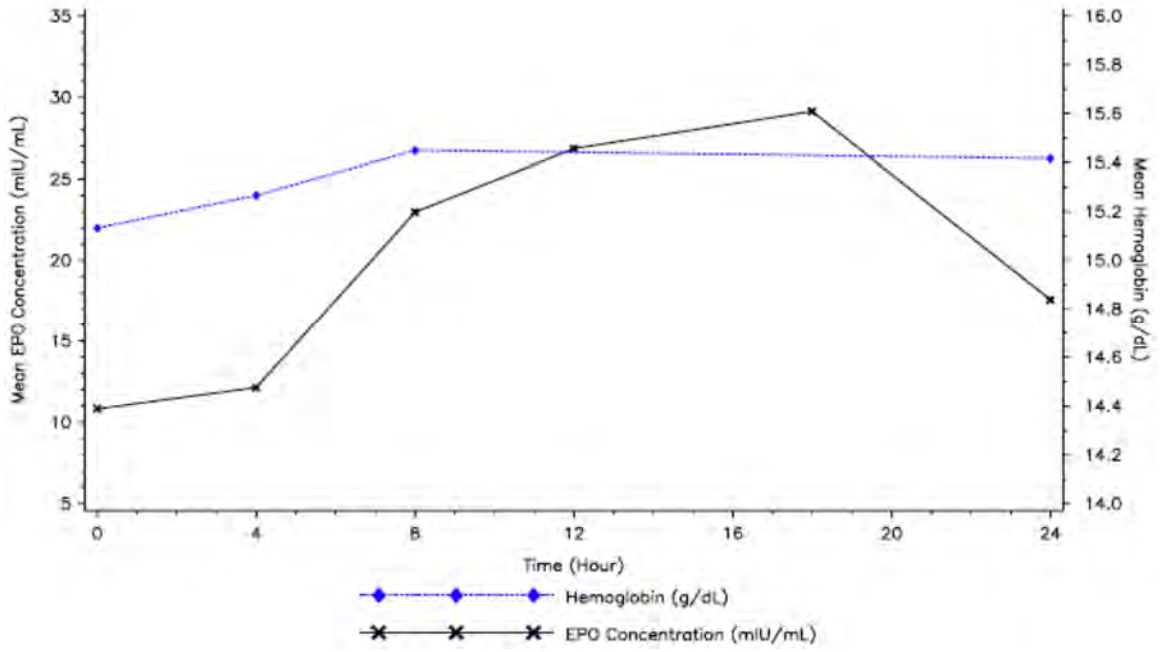


図 2.7.6.5－14　平均エリスロポエチンと平均 Hb 値の関係（ITT 集団；MT-6548 900 mg 群）

5.3.3.1—1 Figures 10.6.2 より引用

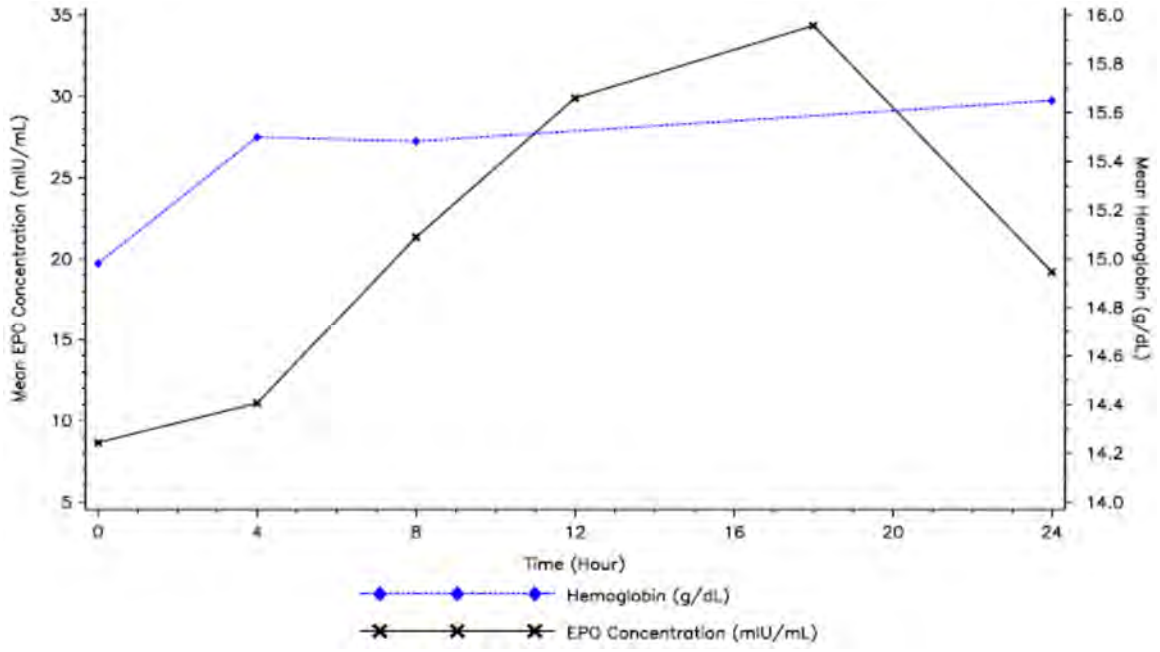


図 2.7.6.5－15　平均エリスロポエチンと平均 Hb 値の関係（ITT 集団；MT-6548 1200 mg 群）

5.3.3.1—1 Figures 10.7.2 より引用

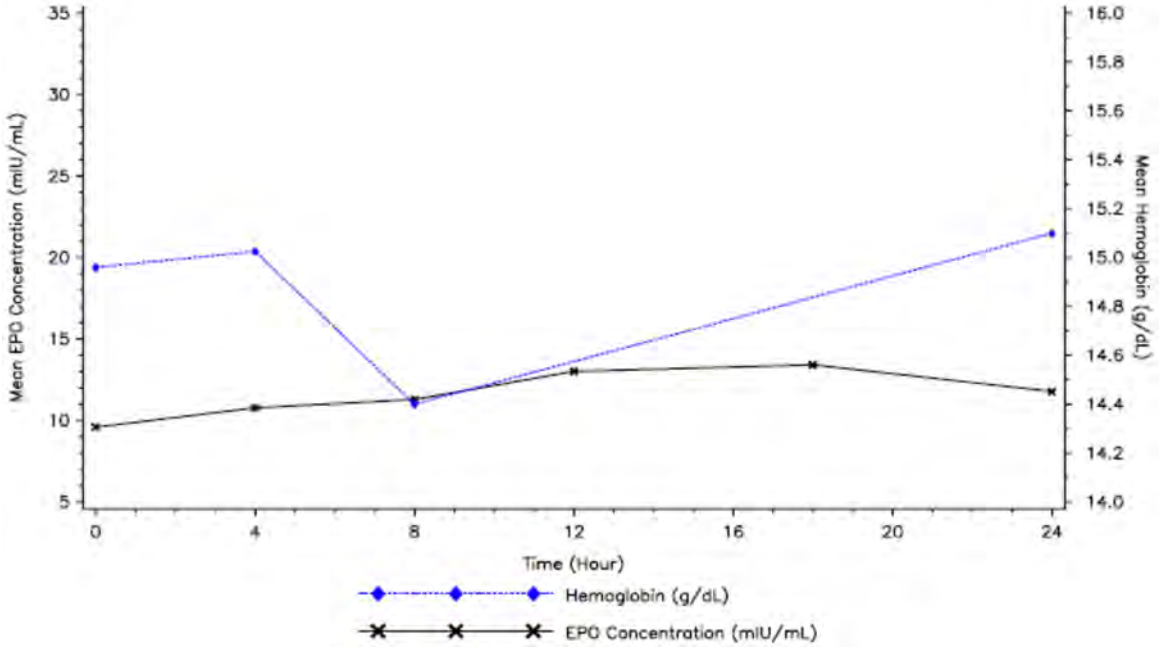


図 2.7.6.5－16　平均エリスロポエチンと平均 Hb 値の関係（ITT 集団；MT-6548 300 mg 食後投与群）

5.3.3.1—1 Figures 10.8.2 より引用

(3)　網状赤血球数

プラセボ群と MT-6548 の各用量群との間に，平均網状赤血球数の変化量に一貫した違いは認められなかった．

(4)　探索的バイオマーカー

探索的バイオマーカーに対するMT-6548の影響を評価した．すべての探索的バイオマーカーを，ベースライン，投与後4時間，8時間及び24時間の時点で評価した．

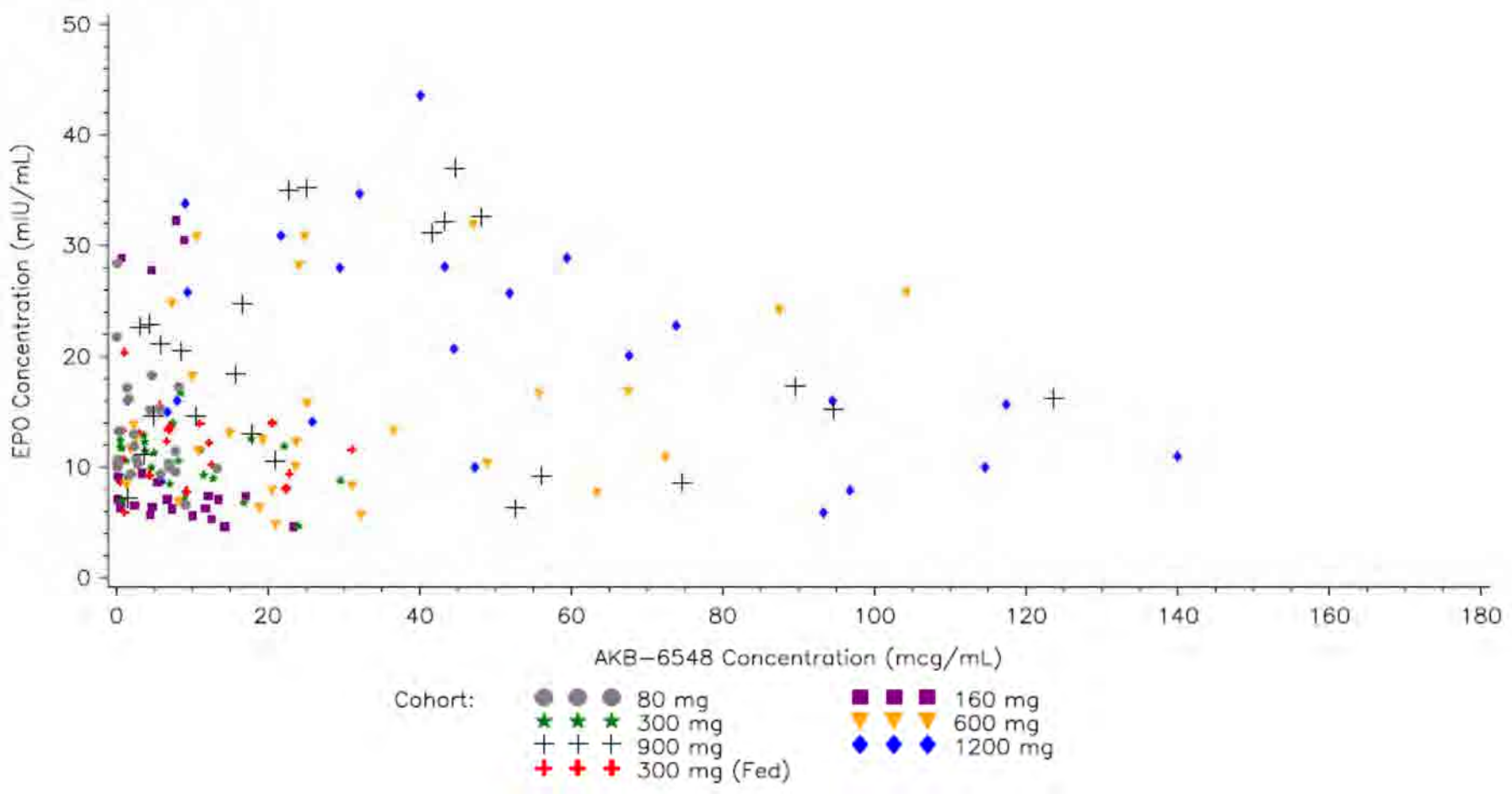
Hb産生の変化と最も関連のある3つの探索的バイオマーカーは，ヘプシジン，血清フェリチン値及びトランスフェリンである．したがって，Hb値が変化した場合，これらの探索的バイオマーカーの濃度は変化すると考えられる．MT-6548投与後のHb値に用量依存的な上昇はみられず，各コホートにおける上記3時点（4時間，8時間及び24時間）のヘプシジン，血清フェリチン値及びトランスフェリンのベースラインからの平均変化量について，MT-6548群とプラセボ群に一貫した違いは認められなかった．

その他のバイオマーカーは，VEGF，シスタチンC，ACTH，コルチゾール，カルシトニン，プロインスリン，インスリン及びアディポネクチンであった．各コホートにおける上記3時点のこれらバイオマーカー濃度のベースラインからの平均変化量について，MT-6548群とプラセボ群に一貫した違いは認められなかった．

2.7.6.5.2.5　薬物動態と薬力学的作用の関係

MT-6548 濃度と EPO の関係を図 2.7.6.5－17 に示した．本散布図からは直接的な相関関係は認められなかった．図 2.7.6.5－1（2.7.6.5.2.3 項）の PK 解析結果より，MT-6548 の t_{max} は 2.8～3.8 時間であった．ただし，MT-6548 に対する EPO の反応の経時的プロファイルから，EPO のピークは投与後約 18 時間であった（図 2.7.6.5－6，2.7.6.5.2.4 項）．したがって，EPO の反応のピークは，MT-6548 濃度のピークから約 14～15 時間の遅れがあった．

表 2.7.6.5－18 及び表 2.7.6.5－19 に示したデータから，C_{max} と EPO（絶対値及び変化量）には有意な正の相関性が認められた．



AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.5－17　エリスロポエチンと MT-6548 濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.1—1 Figure 9 より引用

表 2.7.6.5－18　薬物動態パラメータと薬力学的パラメータ（12 時間）との相関解析（ITT 集団）

Treatment	Mean Vadadustat C_{max} (mIU/mL)	EPO at 12 hours (mIU/mL)			Change from baseline to 12 hours in EPO (mIU/mL)		
		Mean	Correlation	p-value	Mean	Correlation	p-value
VAD 80 mg	9.098	15.62	-0.155	p=0.7693	4.22	0.253	p=0.6287
VAD 160 mg	15.494	12.10	-0.554	p=0.2541	3.10	-0.301	p=0.5615
VAD 300 mg	27.923	12.45	-0.881	p=0.0205	3.38	-0.599	p=0.2091
VAD 600 mg	65.317	18.78	0.938	p=0.0056	6.62	0.490	p=0.3242
VAD 900 mg	85.620	26.85	0.740	p=0.0929	16.02	0.741	p=0.0916
VAD 1200 mg	114.222	29.90	0.172	p=0.7444	21.25	0.121	p=0.8199
Total			0.724	p=<.0001		0.754	p=<.0001

EPO = erythropoietin; ITT = intent-to-treat
Note: Only fasted pharmacokinetic/pharmacodynamic data are included.
VAD, Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 18 より引用

表 2.7.6.5－19　薬物動態パラメータと薬力学的パラメータ（18 時間）との相関解析（ITT 集団）

Treatment	Mean Vadadustat C_{max} (mIU/mL)	EPO at 18 hours (mIU/mL)			Change from baseline to 18 hours in EPO (mIU/mL)		
		Mean	Correlation	p-value	Mean	Correlation	p-value
VAD 300 mg	27.923	14.15	-0.131	p=0.8050	5.08	-0.259	p=0.6206
VAD 600 mg	65.317	19.50	0.961	p=0.0022	7.33	0.484	p=0.3304
VAD 900 mg	85.620	29.13	0.499	p=0.3133	18.30	0.449	p=0.3716
VAD 1200 mg	114.222	34.35	0.313	p=0.5453	25.70	0.290	p=0.5770
Total			0.744	p=<.0001		0.708	p=0.0001

EPO = erythropoietin; ITT = intent-to-treat
Note: Only fasted pharmacokinetic/pharmacodynamic data are included.
VAD, Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 19 より引用

2.7.6.5.2.6　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

ITT集団における有害事象の要約を表 2.7.6.5－20に示した．被験者全体の22.9%（11

／48名）で計13件の有害事象が認められた．投与群ごとの有害事象の発現割合は，プラセボ群で25%（3／12名），MT-6548群で22.2%（8／36名）であった．有害事象を発現した11名中7名に，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象が認められた．重篤な有害事象は報告されなかった．

食事の影響解析対象集団における有害事象の発現割合は20%（1／5名）で，認められた有害事象は軽度の動悸であった．この軽度の動悸は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された．

表 2.7.6.5－20　有害事象の要約（ITT 集団）

Placebo (N=12) n (%)	VAD 80 mg (N=6) n (%)	VAD 160 mg (N=6) n (%)	VAD 300 mg (N=6) n (%)	VAD 600 mg (N=6) n (%)	VAD 900 mg (N=6) n (%)	VAD 1200 mg (N=6) n (%)	Total (N=48) n (%)
Subjects with any TEAE[1]							
3 (25.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	11 (22.9)
Subjects with study drug-related TEAE							
2 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	7 (14.6)
Subjects with any SAE							
0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with study drug-related SAE							
0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
[1] Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events that exist prior to dosing and worsen after dosing, or occur for the first time after dosing through study termination.
VAD: MT-6548
5.3.3.1—1 Table 20 より引用

2)　有害事象の表示

MT-6548 群の中で有害事象の発現件数が最も多かったのは 900 mg コホートで，2 名に 3 件の有害事象が認められた．このコホートで認められた下痢（1 件）は，治験担当医師により治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判断された．

ITT 集団において認められた有害事象を，基本語別に表 2.7.6.5－21 に示した．多く認められた有害事象は，頭痛（3 名）及び下痢（2 名）であった．

表 2.7.6.5－21　有害事象（ITT 集団）

Adverse Event by PT	基本語	Treatment	TEAE/SAE	Severity	Relation to study drug
Headache	頭痛	Placebo	Yes/No	Mild	Possibly
Headache	頭痛	160 mg	Yes/No	Mild	Possibly
Headache	頭痛	900 mg	Yes/No	Moderate	Unrelated
Diarrhoea	下痢	600 mg	Yes/No	Mild	Possibly
Diarrhoea	下痢	900 mg	Yes/No	Mild	Probably
Hypersomnia	過眠症	Placebo	Yes/No	Mild	Possibly
Upper RTI	上気道感染	Placebo	Yes/No	Moderate	Unrelated
Haematuria	血尿	80 mg	Yes/No	Mild	Possibly
Gastroenteritis	胃腸炎	80 mg	Yes/No	Moderate	Unrelated
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	160 mg	Yes/No	Mild	Unrelated
Palpitations	動悸	300 mg	Yes/No	Mild	Unrelated
Chlamydial infection	クラミジア感染	300 mg	No/No	Mild	Unrelated
Pruritus	そう痒症	900 mg	Yes/No	Mild	Possibly
Presyncope	失神寸前の状態	1200 mg	Yes/No	Moderate	Unrelated

PT = preferred term; RTI = respiratory tract infection; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA version, MedDRA/J version: 12.0
5.3.3.1―1 Table 21 より引用（一部改変）

3)　死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

治験中に，死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は報告されなかった．有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．

(2)　臨床検査値

治験中の臨床検査値に，臨床的に重要な所見はなかった．個々の被験者のベースラインからの推移に，臨床的に重要な変化は認められなかった．また，重篤な有害事象として報告された又は治験中止に至った，臨床的に意義のある臨床検査値異常は認められなかった．

(3)　バイタルサイン

心拍数，呼吸数，血圧及び酸素飽和度を含むバイタルサインのパラメータに，臨床的に意義のある異常又は変化は認められなかった．プラセボ群と MT-6548 群（6 コホート全体）の被験者で，バイタルサインのパラメータの平均値に臨床的に意義のある差は認められなかった．バイタルサインのパラメータに，用量の増加に伴う臨床的に意義のある傾向は認められなかった．

(4)　身体検査

身体検査で臨床的に意義のある異常を認めた被験者はいなかった．

(5)　心電図及び連続心電図テレメトリー

安静時 12 誘導心電図（投与後 24 時間までの 5 時点）又は連続心電図テレメトリー（投

与前 1 時間から投与後 24 時間まで）について，個々の被験者の QTc 間隔，心拍数又は全体的な波形に，臨床的に意義のある異常や変化は認められなかった．更に，プラセボ群と MT-6548 群（6 コホート全体）の被験者で，平均 QTc 間隔及び平均心拍数に臨床的に意義のある差は認められなかった．

2.7.6.5.3　結論

- MT-6548 を 80～1200 mg の用量で投与したとき，忍容性は良好であった.
- MT-6548 の吸収は良好で，すべての用量範囲で線形の PK を示した.
- MT-6548 を食後に単回経口投与したときの PK は，絶食下投与したときと同様であった.
- MT-6548 を 900～1200 mg の用量で単回経口投与したとき，プラセボと比較して MT-6548 投与後 18 時間の EPO はベースラインから上昇し，MT-6548 の EPO に対する薬力学的作用が示された.

2.7.6.6　健康成人を対象とした反復投与試験（CI-0002 試験）

添付資料：5.3.3.1—2　参考資料

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6—1 に示した．

表 2.7.6.6—1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1b Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Cohort Trial to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Response of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers
試験番号	AKB-6548-CI-0002
試験実施国，実施施設数	アメリカ，1 施設
試験実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（開始日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 - 健康被験者を対象に，MT-6548 を 3 つの異なる用量で 10 日間反復経口投与したときの安全性と忍容性を評価する． - Day 8，11，15 及び 22 における網状赤血球数のベースラインからの変化量を評価する． (2) 副次目的 - MT-6548 を 7 日間経口投与した後の薬物動態（以下，PK）を評価する． - Day 1，4，7，11，15 及び 22 の朝のエリスロポエチン（以下，EPO）のベースラインからの変化量を評価する． - Day 1 の投与後の EPO の急上昇と Day 7 の投与後の EPO の急上昇を比較する． - Day 8，11，15 及び 22 の Hb 値のベースラインからの変化量を評価する． - Day 1，4，7，11 及び 15 の朝の探索的バイオマーカー〔血管内皮増殖因子（以下，VEGF），ヘプシジン，トランスフェリン，シスタチン C，アディポネクチン及び血清フェリチン値〕のベースラインからの変化量を評価する．
試験デザイン	単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，反復投与試験 3 つの異なる用量コホートで，MT-6548 の安全性と PK を評価した．各コホートの被験者は，MT-6548 群（8 名）又はプラセボ群（3 名）にランダムに割付けられた．コホートごとの MT-6548 の投与量は，500，700 又は 900 mg/日とした． すべての被験者が，MT-6548 の投与開始日から Day 14 まで鉄の補充療法（鉄として 50 mg/日）を受けた．

表 2.7.6.6－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験者数	［計画時］33 名 ［登録時］34 名 ［解析時］ Intent-to-treat（以下，ITT）集団：34 名（プラセボ群；9 名，500 mg 群；8 名，700 mg 群；9 名，900 mg 群；8 名） PK 解析対象集団：24 名（500 mg 群；8 名，700 mg 群；8 名，900 mg 群；8 名）
対象（主な選択基準）	年齢が 18 歳以上 49 歳以下及び BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の健康成人男性
被験薬及び対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬： MT-6548 ゼラチンカプセル 200 mg（ロット番号；[redacted]） MT-6548 ゼラチンカプセル 300 mg（ロット番号；[redacted]） 対照薬： プラセボカプセル（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法： 規定の投与量になるようカプセルを組み合わせて，1 日 1 回朝経口投与した．
試験期間	スクリーニング期間：3 週間（Day -28～Day -1） 投与期間：10 日間（Day 1～Day 10） 後観察期間：Day 22 まで
評価項目	(1) PK 血漿中 MT-6548 濃度より，ノンコンパートメントモデル解析で以下の PK パラメータを算出した．：C_{max}，t_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F (2) 薬力学（以下，PD） 以下の PD パラメータのベースラインからの変化量を評価した．：網状赤血球数，Hb 値，EPO，RBC 及び探索的バイオマーカー（VEGF，ヘプシジン，トランスフェリン，シスタチン C，アディポネクチン及び血清フェリチン値） (3) PK／PD 血漿中 MT-6548 濃度と網状赤血球，EPO，Hb 値，RBC 及び探索的バイオマーカーとの関係性を探索的に検討した． (4) 安全性 有害事象，心電図，臨床検査値，身体検査，酸素飽和度及びバイタルサインにより評価した．
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.6－2 に示した．
統計手法	すべての安全性及び PD の解析は，ITT 集団を対象として実施した．PK の解析は PK 解析対象集団を対象として実施した．

表 2.7.6.6－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(1) PK 血漿中濃度は投与量ごとに記述統計量を算出した．平均及び被験者ごとの MT-6548 濃度を時間に対してプロットした（リニアスケール及び片対数スケール）．PK パラメータは，記述統計量｛被験者数，平均値，SD，変動係数（以下，%CV），SE，中央値，最大値，最小値，幾何平均値及びその%CV｝を算出した．なお，t_{max} は幾何平均値及びその%CV を算出しなかった． (2) PD EPO，Hb 値，網状赤血球及び RBC について，ベースライン（Day 1 の投与前）及び投与後の各時点におけるベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を算出した． (3) 安全性 安全性は有害事象，心電図，臨床検査値，身体検査及びバイタルサインにより評価した．治験薬投与前の最終測定を，安全性評価項目のベースラインとした．有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 12.0 を用いてコーディングした．

表 2.7.6.6－2　検査，観察スケジュール

	Screening		Dose Administration										Follow-up		
Study Day	**-28 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11[a]**	**15**	**22**
Informed Consent	X	X													
Demographics, Height	X														
Medical History/Prior Medications	X	X	X												
Assess Inclusion/Exclusion Criteria	X	X	X												
Physical Examination[b]	X	X	X							X				X	X
Vital Signs and O_2 Saturation[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Body Weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Serology (HbsAg, HIV, HCV)	X														
Drug/Alcohol/Cotinine Screen	X	X													
Clinical Chemistry[d,e]	X	X	X	X		X		X		X			X	X	X
Hematology[f]	X	X	X	X		X	X	X	X	X			X	X	X
Coagulation	X	X	X	X		X		X		X			X	X	X
Safety Urinalysis	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X		X	X
12-lead ECG[g]	X	X	X	X		X		X		X		X			
Cardiac Telemetry[m]		X	X					X	X						
Randomize to vadadustat or PBO			X												
Dose Under Observation			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Receive Iron Supplement[l]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
High fiber, no seed diet			X	X											
Pharmacokinetic Blood Draws[h]			X	X					X	X					
EPO Blood Draws[i]	X		X	X		X			X	X			X	X	X
24 Hour Urine Collection[j]			X	X					X	X					
48 Hour Stool Collection [n]			X	X	X										
Exploratory Biomarkers[k,e]			X	X		X			X	X			X	X	X
Prior/Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Event Monitoring			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[a] Subjects were discharged from the CPRU on Day 11 following breakfast. It was preferred that all outpatient follow-up (FU) visits were completed in the AM.

[b] A complete physical examination was performed at Screening and as needed to assess clinical symptoms; abbreviated physical examinations were performed at the other points indicated in the schedule of events.

[c] Vital signs included sitting heart rate, respiratory rate, body temperature and blood pressure; oxygen saturation were also measured pre-dose every day and 3 to 4 hours postdose (around lunch).
[d] Clinical chemistry included serum Fe, TIBC and TSAT. Blood was drawn prior to dosing.
[e] Ferritin was drawn with Clinical Chemistry for Screening and Day -1. Ferritin was drawn with Exploratory Biomarkers after Day -1.
[f] Hematology included reticulocyte count. Blood was drawn prior to dosing. Elevated hemoglobin levels were followed until the value was within 0.5 g/dL of baseline value.
[g] On Day -1, an ECG was performed around 11:00 am to coincide with the 3 hour post-dose time point on dosing days. On dosing days, ECGs were performed prior to and at 3 hours post-dosing.
[h] PK blood draws were performed prior to dosing and at 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours post dosing. Blood draws on Days 2 (prior to dosing) and 8 were only for the 24 hour value.
[i] On Days 1 and 7, blood was drawn for EPO levels at 30 minutes prior to dosing and at 8, 16, and 24 hours post-dosing. On Day 4, blood was drawn pre-dose only. On Days 11, 15, and 22 blood was drawn for morning EPO analysis only.
[j] 24-hour urine for vadadustat and metabolite excretion were obtained on Days 2 and 8. Creatinine was measured and an aliquot immediately frozen for future analysis. Subjects voided prior to dosing and urine was then collected for the following 24 hours.
[k] On Days 1 and 7, samples for Exploratory Biomarkers (VEGF, hepcidin, transferrin, cystatin-C, adiponectin, and ferritin) were drawn 30 minutes prior to dosing and at 8, 16, and 24 hours post-dosing. On Day 4, blood was drawn pre-dose only. On Days 11, 15, and 22 blood was drawn for morning biomarker analysis only. Screening and Day -1 ferritin were collected with Clinical Chemistry.
[l] 50 mg of elemental iron per day through Day 14. Iron was given with a meal, but at least 4 hours after dosing with vadadustat.
[m] Subjects underwent continuous cardiac monitoring (12 lead) starting from 12 hours prior (on Day -1) to dosing (to establish baseline characteristics) through 12 hours following the first dose (on Day 1). Subjects again underwent continuous monitoring starting 12 hours prior to dosing on Day 7 through 12 hours following the seventh dose.
[n] Stool samples were collected beginning post-dose on Day 1 and discontinued prior to dosing on Day 3.
5.3.3.1—2 Table 2 より引用

2.7.6.6.2　結果の要約

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6－3 に示した．34 名の被験者がランダム化され，MT-6548 又はプラセボの投与を受けた．計 32 名が治験を完了した．治験を完了しなかった被験者は 2 名で，被験者の個人的理由による中止が 1 名，カプセル剤の飲み込みが難しいことによる中止が 1 名であった．

ランダム化され，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 34 名が，ITT 集団に含まれた．PK が評価可能な 24 名が，PK 解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.6－3　被験者の内訳（ランダム化された被験者）

Disposition Reason	Placebo n (%)	Vadadustat 500 mg/day n (%)	Vadadustat 700 mg/day n (%)	Vadadustat 900 mg/day n (%)	Total n (%)
Randomized	9	8	9	8	34
ITT Population[1]	9 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	34 (100.0)
PK Evaluable Population[2]	0 (0.0.0)	8 (100.0)	8 (88.9)	8 (100.0)	24 (70.6)
Completed	9 (100.0)	8 (100.0)	8 (88.9)	7 (87.5)	32 (94.1)
Not completed	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (5.9)
Withdrew by subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.9)

ITT = intent-to-treat; PK = pharmacokinetic
[1] The ITT Population consisted of all randomized subjects who received any amount of randomized study drug.
[2] The PK Evaluable Population consisted of all ITT subjects who had adequate and reliable vadadustat plasma concentration data for the evaluation of pharmacokinetics.
Note: All percentage calculations are based on the ITT population as the denominators.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 3 より引用

2.7.6.6.2.2　被験者背景

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.6－4 に示した. 18 名（52.9%）の被験者が，アフリカ系アメリカ人であった．同意取得時の平均年齢は 32.6 歳であった．ヒスパニック又はラテン系民族の被験者はいなかった．ベースラインの平均体重は 82.19 kg，平均 BMI は 25.89 kg/m^2 であった．

表 2.7.6.6－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT 集団）

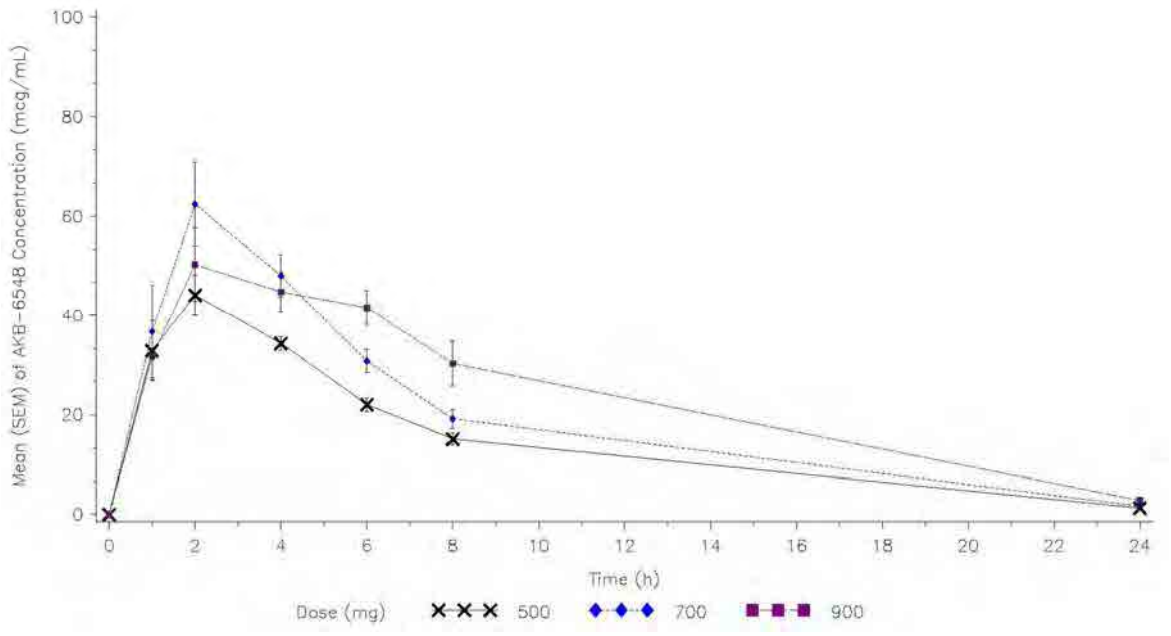
Demographic Category/Statistic	Placebo (N=9)	Vadadustat 500 mg/day (N=8)	Vadadustat 700 mg/day (N=9)	Vadadustat 900 mg/day (N=8)	Total (N=34)
Age at consent (years)					
n	9	8	9	8	34
Mean (SD)	35.2 (11.01)	28.8 (9.60)	30.9 (10.93)	35.6 (9.50)	32.6 (10.27)
Race, n (%)					
White	5 (55.6)	2 (25.0)	5 (55.6)	4 (50.0)	16 (47.1)
Black or AA	4 (44.4)	6 (75.0)	4 (44.4)	4 (50.0)	18 (52.9)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic, or Latino	9 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	34 (100.0)
Baseline[1] Weight (kg)					
n	9	8	9	8	34
Mean (SD)	83.11 (6.504)	78.04 (11.193)	84.38 (9.028)	82.85 (13.115)	82.19 (9.945)
Baseline[1] BMI (kg/m^2)					
n	9	8	9	8	34
Mean (SD)	26.15 (2.213)	24.85 (3.473)	26.34 (2.407)	26.12 (3.328)	25.89 (2.801)

AA = African American; BMI = body mass index; SD = standard deviation
[1] Baseline is defined as Day 1 pre-dose measurement. If missing, the last measurement prior to dosing will be used.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 4 より引用

2.7.6.6.2.3　薬物動態

各コホートの Day 1 及び Day 7 において，投与 2 時間後の時点でその他の投与後の時点と比較して最も高い平均 MT-6548 濃度が認められた．

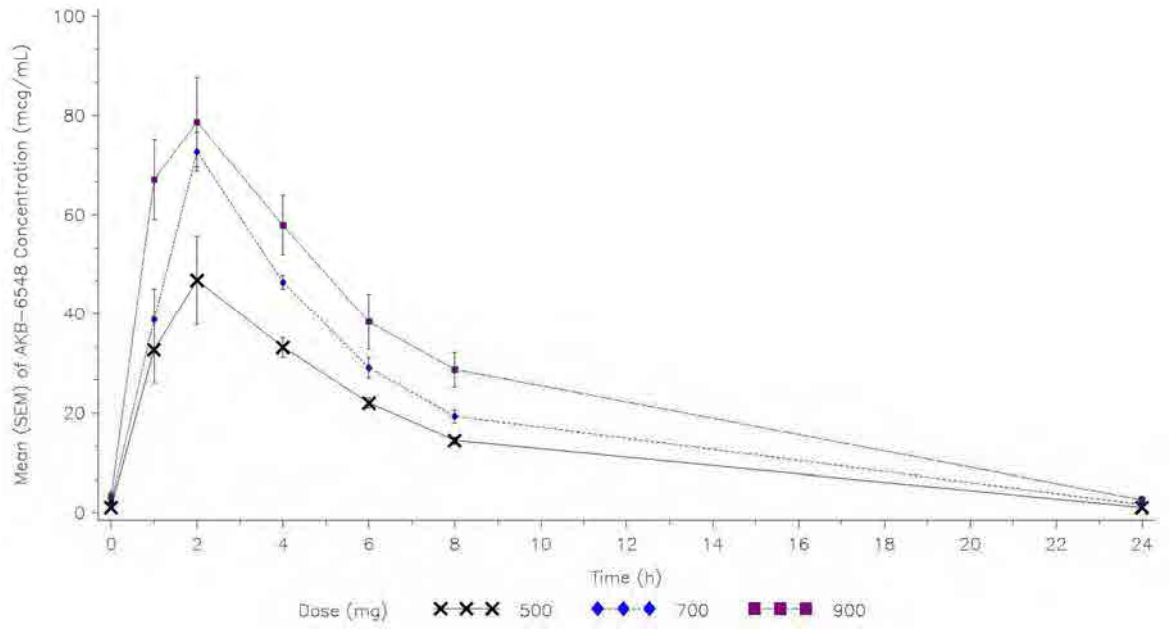
500 mg コホート，700 mg コホート及び 900 mg コホートの Day 1 及び Day 7 における経時的な平均濃度推移を，それぞれ図 2.7.6.6－1 及び図 2.7.6.6－2 に示した．Day 7 の投与後の各時点で，用量の増加に伴い平均 MT-6548 濃度は上昇した．



AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.6－1　コホートごとの平均 MT-6548 濃度推移：Day 1（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.1—2 Post-text Figure 2.2.1.1 より引用



AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.6－2　コホートごとの平均 MT-6548 濃度推移：Day 7（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.1—2 Post-text Figure 2.2.1.2 より引用

(1)　AUC

500 mg，700 mg 及び 900 mg を反復経口投与したときの MT-6548 の AUC の平均値及び幾何平均値を表 2.7.6.6－5 及び表 2.7.6.6－6 に示した．

Day 1 及び Day 7 において，MT-6548 の用量増加に伴い AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は増加した．

表 2.7.6.6－5　MT-6548 の薬物動態パラメータ：AUC_{0-t}（μg·h/mL）（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat 500 mg/day		Vadadustat 700 mg/day		Vadadustat 900 mg/day	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
N	8	8	8	8	8	7
Mean	357.871	352.531	473.017	487.066	573.620	658.365
SD	40.710	47.100	76.427	65.133	136.778	158.194
Geom. Mean	355.929	349.909	467.984	483.312	558.354	641.052
Geom. CV%	11.083	12.983	15.472	13.326	25.945	25.948

N = number of subjects; SD = standard deviation; CV% = coefficient of variance percent
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 5 より引用

表 2.7.6.6－6　MT-6548 の薬物動態パラメータ：$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat 500 mg/day		Vadadustat 700 mg/day		Vadadustat 900 mg/day	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
N	8	8	8	8	5	7
Mean	366.113	359.361	483.233	497.666	556.412	676.506
SD	43.374	47.836	80.887	70.737	118.938	168.174
Geom. Mean	363.962	356.714	477.750	493.359	544.253	657.676
Geom. CV%	11.532	12.910	15.961	14.116	25.027	26.656

N = number of subjects; SD = standard deviation; CV% = coefficient of variance percent
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 6 より引用

(2)　C_{max}

500 mg，700 mg 及び 900 mg を反復経口投与したときの MT-6548 の C_{max} の平均値及び幾何平均値を表 2.7.6.6－7 に示した．

Day 7 において，MT-6548 の用量増加に伴い，すべてのコホートで C_{max} の平均値が上昇した．900 mg コホートでは Day 1 において C_{max} が用量比を下回っていたが，Day 7 における吸収量は予測された程度であった．

これは，2 名の被験者の C_{max} が低いことによるものと考えられた．（被験者#372 及び被験者#376 でそれぞれ 47.91 及び 45.61 μg/mL）．これら 2 名の被験者の C_{max} が同コホートの他の被験者と比べて低かった原因は不明であった．被験者#372 については，睡眠中に一晩を通して 37 と低値の洞性徐脈が認められたが，C_{max} が低かったことを説明できるも

のではないと考えられた．C_{max} が低かったのは，おそらく本剤の吸収が十分でなかったことによるものと考えられた．

表 2.7.6.6－7　MT-6548 の薬物動態パラメータ：C_{max}（μg/mL）（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat 500 mg/day		Vadadustat 700 mg/day		Vadadustat 900 mg/day	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
N	8	8	8	8	8	7
Mean	47.218	52.765	69.079	72.779	59.581	84.091
SD	12.707	18.687	16.315	10.936	12.637	18.673
Geom. Mean	45.674	49.840	67.304	72.016	58.506	82.316
Geom. CV%	28.670	37.635	25.300	15.877	20.258	22.683

N = number of subjects; SD = standard deviation; CV% = coefficient of variance percent
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 7 より引用

(3)　t_{max}

500 mg，700 mg 及び 900 mg を反復経口投与したときの MT-6548 の t_{max} の平均値を表 2.7.6.6－8 に示した．900 mg コホートの Day 1 において，被験者#372 及び被験者#376 の 2 名で吸収遅延が認められた．

表 2.7.6.6－8　MT-6548 の薬物動態パラメータ：t_{max}（h）（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat 500 mg/day		Vadadustat 700 mg/day		Vadadustat 900 mg/day	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
N	8	8	8	8	8	7
Mean	2.125	2.633	2.375	2.000	4.000	2.000
SD	0.835	1.199	1.061	0.000	2.390	1.000
Median	2.000	2.000	2.000	2.000	3.000	2.000

N = number of subjects; SD = standard deviation
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 8 より引用

(4)　$t_{1/2}$

500 mg コホートの MT-6548 の $t_{1/2}$ の中央値は，Day 1 で 4.282 時間，Day 7 で 4.173 時間であり，700 mg コホートでは Day 1 で 4.136 時間，Day 7 で 4.155 時間，900 mg コホートでは Day 1 で 4.394 時間，Day 7 で 4.431 時間であった．

(5)　k_{el}

500 mg，700 mg 及び 900 mg を反復経口投与したときの MT-6548 の k_{el} の平均値及び幾何平均値を表 2.7.6.6－9 に示した．

表 2.7.6.6－9　MT-6548 の薬物動態パラメータ：k_{el}（1/h）（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat 500 mg/day		Vadadustat 700 mg/day		Vadadustat 900 mg/day	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
N	8	8	8	8	5	7
Mean	0.166	0.170	0.168	0.168	0.153	0.158
SD	0.021	0.018	0.019	0.020	0.019	0.021
Geom. Mean	0.165	0.169	0.167	0.166	0.152	0.157
Geom. CV%	12.991	10.680	11.114	12.250	12.796	13.879

N = number of subjects; SD = standard deviation; CV% = coefficient of variance percent
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 9 より引用

(6)　CL/F

500 mg，700 mg 及び 900 mg を反復経口投与したときの MT-6548 の CL/F の平均値及び幾何平均値を表 2.7.6.6－10 に示した．

500 mg コホートの CL/F の平均値は，Day 7 において Day 1 と比較して上昇した．700 mg コホート及び 900 mg コホートでは，Day 1 と比較して Day 7 で CL/F の平均値は低下した．

表 2.7.6.6－10　MT-6548 の薬物動態パラメータ：CL/F（L/h）（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat 500 mg/day		Vadadustat 700 mg/day		Vadadustat 900 mg/day	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
N	8	8	8	8	5	7
Mean	1.382	1.412	1.481	1.431	1.698	1.411
SD	0.154	0.175	0.221	0.198	0.476	0.394
Geom. Mean	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Geom. CV%	NC	NC	NC	NC	NC	NC

N = number of subjects; SD = standard deviation; CV% = coefficient of variance percent; NC = not calculated
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 10 より引用

(7)　V_z/F

500 mg，700 mg 及び 900 mg を反復経口投与したときの MT-6548 の V_z/F の平均値及び幾何平均値を表 2.7.6.6－11 に示した．

表 2.7.6.6－11　MT-6548 の薬物動態パラメータ：V_z/F（L）（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat 500 mg/day		Vadadustat 700 mg/day		Vadadustat 900 mg/day	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
N	8	8	8	8	5	7
Mean	8.406	8.377	8.854	8.551	11.513	8.988
SD	1.067	1.277	1.216	0.731	4.928	2.569
Geom. Mean	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Geom. CV%	NC	NC	NC	NC	NC	NC

N = number of subjects; SD = standard deviation; CV% = coefficient of variance percent: NC = not calculated
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 11 より引用

(8)　蓄積率

MT-6548 の C_{max}，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の蓄積率を表 2.7.6.6－12 に示した．500 mg コホートでは，C_{max} の平均蓄積率は 1.278 であり，AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均蓄積率はそれぞれ 0.997 及び 0.994 であった．700 mg コホートでは，各 PK パラメータの平均蓄積率は，C_{max} が 1.128，AUC_{0-t} が 1.038 及び $AUC_{0-\infty}$が 1.037 であった．900 mg コホートでは，各 PK パラメータの平均蓄積率は，C_{max} が 1.448，AUC_{0-t} が 1.162 及び $AUC_{0-\infty}$が 1.183 であった．900 mg コホートでは，Day 1 の C_{max} 及び AUC が低かったことにより，Day 7 において見かけの蓄積が認められた．900 mg コホートでは，Day 1 の 24 時間値が Day 7 の 0 時間及び 24 時間値と同程度であったことから，蓄積は認められなかった．

表 2.7.6.6－12　MT-6548 の薬物動態パラメータの蓄積率（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat 500 mg/day			Vadadustat 700 mg/day			Vadadustat 900 mg/day		
	C_{max}	AUC 0-t	AUC 0-inf	C_{max}	AUC 0-t	AUC 0-inf	C_{max}	AUC 0-t	AUC 0-inf
N	8	8	8	8	8	8	7	7	4
Mean	1.278	0.997	0.994	1.128	1.038	1.037	1.448	1.162	1.183
SD	0.812	0.187	0.183	0.393	0.108	0.107	0.304	0.118	0.115
Geom. Mean	1.091	0.983	0.980	1.070	1.033	1.033	1.423	1.157	1.179
Geom. CV%	64.274	17.975	17.662	35.682	10.271	10.104	20.160	10.039	9.456

N = number of subjects; SD = standard deviation; CV% = coefficient of variance percent
AUC_{0-inf}: $AUC_{0-\infty}$, Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 12 より引用

(9)　PK パラメータと BMI の相関

各用量における Day 1 と Day 7 の MT-6548 の PK パラメータと BMI との相関を表 2.7.6.6－13 に示した．BMI と PK パラメータの間に統計学的に有意な相関はないと考えられた．

表 2.7.6.6－13　MT-6548 の薬物動態パラメータと BMI との相関（薬物動態解析対象集団）

Treatment Day	Cmax	AUC (0-t)	AUC (0-inf)
AKB-6548 500 mg/day			
Day 1	0.167 (p=0.6932)	0.286 (p=0.4927)	0.286 (p=0.4927)
Day 7	-0.405 (p=0.3199)	-0.190 (p=0.6514)	-0.238 (p=0.5702)
AKB-6548 700 mg/day			
Day 1	-0.333 (p=0.4198)	-0.214 (p=0.6103)	-0.214 (p=0.6103)
Day 7	0.357 (p=0.3851)	0.048 (p=0.9108)	0.071 (p=0.8665)
AKB-6548 900 mg/day			
Day 1	-0.500 (p=0.2070)	-0.143 (p=0.7358)	0.500 (p=0.3910)
Day 7	0.250 (p=0.5887)	-0.071 (p=0.8790)	0.000 (p=1.0000)

Correlation coefficients are Spearman's rank correlation coefficient.
AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1—2 Post-text Table 4.4 より引用

(10)　代謝物

各用量の 24 時間までの代謝物の総尿中排泄量を表 2.7.6.6－14 に示した．用量増加に伴い，MT-6548 の平均尿中排泄量が増加し，グルクロン酸抱合体の平均尿中排泄量も増加した．

各用量の 48 時間までの代謝物の総糞中排泄量を表 2.7.6.6－15 に示した．700 mg コホートでは，500 mg コホートと比較して糞中 MT-6548 濃度の平均値が上昇した．900 mg コホートでは，本分析用糞検体が得られなかった被験者が 4 名存在した．

表 2.7.6.6－14　24 時間までの代謝物の尿中排泄量（薬物動態解析対象集団）

Type Statistic	AKB-6548 500 mg/day (N = 8)	AKB-6548 700 mg/day (N = 8)	AKB-6548 900 mg/day (N = 8)
AKB6548 Concentration (mcg)			
n	8	8	8
Mean	1664.58	1915.23	3330.15
Standard Deviation	597.768	807.947	1200.659
Median	1506.41	2121.81	3251.60
Minimum	1029.6	851.2	1770.1
Maximum	2797.2	3102.3	5785.6
Glucuronide (mcg)			
n	8	8	8
Mean	225160.50	263432.38	451826.00
Standard Deviation	33221.083	57826.454	121456.126
Median	219168.00	273800.00	481115.00
Minimum	181440.0	190080.0	181578.0
Maximum	292370.0	367380.0	595200.0

AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1—2 Post-text Table 4.5 より引用

表 2.7.6.6－15　48 時間までの代謝物の糞中排泄量（薬物動態解析対象集団）

Type Statistic	AKB-6548 500 mg/day (N = 8)	AKB-6548 700 mg/day (N = 8)	AKB-6548 900 mg/day (N = 8)
AKB6548 Concentration (mcg)			
n	8	8	4
Mean	21895.57	46201.81	32286.92
Standard Deviation	15402.636	61352.380	24116.692
Median	17061.38	22414.90	35312.70
Minimum	8552.7	674.7	210.3
Maximum	57365.4	180004.5	58312.0
Glucuronide (mcg)			
n	1	0	0
Mean	5315.25		
Standard Deviation			
Median	5315.25		
Minimum	5315.3		
Maximum	5315.3		

AKB-6548: MT-6548
5.3.3.1—2 Post-text Table 4.6 より引用

2.7.6.6.2.4　薬力学

(1)　EPO，網状赤血球数，Hb 値及び RBC

EPO，網状赤血球数，Hb 値及び RBC のベースラインからの変化量及び変化率の要約を表 2.7.6.6－16 に示した．

EPO については，3 つすべてのコホートで Day 1 の投与 8 時間後及び 16 時間後に平均値のベースラインからの上昇が認められた．ベースラインから Day 1 の投与 16 時間後までの平均変化率として，EPO の上昇は 47.54%～110.16%の範囲であった．Day 7 の投与 8 時間後及び 16 時間後に，3 つすべてのコホートで平均 EPO のベースラインからの上昇が認められた．ベースラインから Day 7 の投与 16 時間後までの平均変化率として，EPO の上昇は 500 mg コホートの 31.10%から 900 mg コホートの 105.56%の範囲であった．プラセボ群の患者では Day 7 の日内変動が大きかったが，これは採血量によるものと考えられた．EPO のベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.6－3 にプロットした．

すべての MT-6548 コホート及びプラセボ群で，Day 6 において平均網状赤血球数のベースラインからの上昇が認められた．Day 6 における網状赤血球数のベースラインからの平均変化量（cells/μL）は，500 mg コホートで 32677.50（26900.136），700 mg コホートで 21215.00（15499.040），900 mg コホートで 18985.71（9778.730），プラセボ群で 3951.11（15598.394）であった．700 mg コホート及び 900 mg コホートでは Day 11 に網状赤血球数のベースラインからの平均変化量（cells/μL）が更に増加し，700 mg コホートで 33422.50（15425.326），900 mg コホートで 44451.43（27557.446）となった．また，プラセボ群でも Day 11 の網状赤血球数の平均値（cells/μL）が 14772.22（19106.418）と，ベースラインからの上昇が認められた．網状赤血球数のベースラインからの平均変化量（cells/μL）を図 2.7.6.6－4 にプロットした．

Day 6 に，すべての MT-6548 コホート及びプラセボ群で平均 Hb 値のベースラインからの低下が認められた．平均低下率が最も大きかったのはプラセボ群の-3.37%であった．

700 mg コホートでは，ベースラインからの平均低下率が-0.30%と最も低かった．Day 6 の完了までの各被験者の採血量は 184 mL であり，Hb 値の低下と相関している可能性がある．700 mg コホート及び 900 mg コホートで Day 11 に平均 Hb 値のベースラインからのわずかな上昇が認められた．Day 11 における Hb 値のベースラインからの平均変化率は，700 mg コホートで 2.87%，900 mg コホートで 3.04%であった．500 mg コホートでは，平均 Hb 値のベースラインからの本質的な変化は認められなかった．Hb 値のベースラインからの平均変化率のプロットを図 2.7.6.6－5 に示した．

500 mg コホート及び 900 mg コホートでは，Day 11 に平均 RBC のベースラインからのわずかな上昇が認められた．Day 11 における RBC のベースラインからの平均変化率は，500 mg で 0.55%，900 mg コホートで 1.69%であった．700 mg コホートでは，RBC のベースラインからの変化は実質的に認められなかった．

RBC のベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.6－6 にプロットした．

また，投与前値で補正した場合と補正しなかった場合で，ノンコンパートメントモデルを用いて EPO の PD 解析を実施した．各コホートの EPO の C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の要約を表 2.7.6.6－17 及び表 2.7.6.6－18 に示した．投与前値で補正した場合と補正しなかった場合のいずれでも，すべての用量で用量依存的な EPO 曝露量の増加が認められた．

表 2.7.6.6－16　ベースラインから Day 1，Day 7 及び Day 11 におけるエリスロポエチン，網状赤血球数，Hb 値及び RBC の平均値（ITT 集団）

	Placebo (N=9)	Vadadustat 500 mg/day (N=8)	Vadadustat 700 mg/day (N=9)	Vadadustat 900 mg/day (N=8)
Mean and (SD) at baseline				
Erythropoietin	10.19 (3.285)	11.89 (3.100)	13.19 (6.079)	13.74 (6.407)
Absolute reticulocytes	46815.56 (19713.292)	55325.00 (14357.281)	64686.67 (11186.866)	65806.25 (21100.775)
Hemoglobin	14.82 (0.682)	14.70 (0.735)	15.39 (0.437)	14.98 (0.985)
Red Blood Cell s	4.94 (0.243)	5.02 (0.290)	5.10 (0.208)	5.11 (0.409)
Mean and (SD) at Day 1 – 8 hours post-dose				
Erythropoietin	10.30 (2.639)	15.64 (4.048)	24.50 (9.870)	25.46 (11.582)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 1, 8 hours post-dose				
Erythropoietin	0.11 (2.070)	3.75 (4.043)	10.78 (6.374)	11.73 (7.506)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 1, 8 hours post-dose				
Erythropoietin	4.46 (20.217)	35.81 (35.524)	89.16 (62.378)	90.04 (56.201)
Mean and (SD) at Day 1 – 16 hours post-dose				
Erythropoietin	13.12 (2.149)	17.04 (5.889)	19.70 (8.981)	26.51 (10.633)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 1, 16 hours post-dose				
Erythropoietin	2.93 (2.695)	5.15 (5.952)	5.98 (4.195)	12.78 (8.414)
Mean % Δ from baseline and (SD)to Day 1, 16 hours post-dose				
Erythropoietin	35.90 (33.456)	48.25 (48.623)	47.54 (31.635)	110.16 (77.141)
Mean and (SD) at Day 6				
Hemoglobin	14.32 (0.795)	14.28 (0.534)	15.26 (0.400)	14.61 (0.641)
Absolute reticulocytes	50766.67 (15786.219)	88002.50 (22320.550)	84642.50 (15009.632)	84740.00 (19960.321)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 6				
Hemoglobin	-0.50 (0.433)	-0.43 (0.489	-0.05 (0.346)	-0.36 (0.648)
Absolute reticulocytes	3951.11 (15598.394)	32677.50 (26900.136)	21215.00 (15499.040)	18985.71 (9778.730)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 6				
Hemoglobin	-3.37 (2.897)	-2.80 (3.322)	-0.30 (2.288)	-2.18 (4.167)
Absolute reticulocytes	20.11 (43.668)	68.92 (65.643)	36.49 (30.543)	34.14 (22.584)
Mean and (SD) at Day 7 – 8 hours post-dose				
Erythropoietin	13.02 (3.049)	15.65 (3.481)	25.70 (7.396)	28.39 (17.701)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 7, 8 hours post-dose				
Erythropoietin	2.83 (2.908)	3.76 (3.356)	11.98 (8.005)	14.80 (14.213)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 7, 8 hours post-dose				
Erythropoietin	32.96 (28.468)	35.67 (29.997)	116.18 (100.840)	120.51 (86.426)
Mean and (SD) at Day 7 – 16 hours post-dose				
Erythropoietin	14.40 (3.840)	14.85 (3.425)	23.58 (8.219)	25.51 (14.118)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 7, 16 hours post-dose				
Erythropoietin	4.21 (2.615)	2.96 (4.188)	9.85 (5.718)	11.93 (11.202)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 7, 16 hours post-dose				
Erythropoietin	45.54 (33.841)	31.10 (39.383)	87.58 (68.755)	105.56 (85.650)
Mean and (SD) at Day 11				
Erythropoietin,	12.96 (6.179)	11.79 (3.064)	13.28 (3.935)	11.69 (6.357)
Absolute reticulocytes	61587.78 (18314.846)	84406.25 (7907.994)	96850.00 (16227.832)	110205.71 (37152.230)
Hemoglobin	14.71 (0.783)	14.70 (0.707)	15.75 (0.707)	15.40 (0.849)
Red Blood Cells	4.88 (0.331)	5.04 (0.160)	5.08 (0.189)	5.19 (0.384)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 11				
Erythropoietin,	2.77 (3.938)	-0.10 (1.485)	-0.45 (4.633)	-1.90 (6.024)
Absolute reticulocytes	14772.22 (19106.418)	29081.25 (17463.391)	33422.50 (15425.326)	44451.43 (27557.446)
Hemoglobin	-0.11 (0.518)	0.00 (0.583)	0.44 (0.630)	0.43 (0.660)
Red Blood Cells	-0.06 (0.170)	0.02 (0.220)	0.00 (0.179)	0.08 (0.203)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 11				
Erythropoietin,	25.21 (34.897)	0.06 (12.935)	4.84 (30.731)	-4.18 (53.874)
Absolute reticulocytes	49.56 (65.171)	62.83 (49.413)	56.00 (31.190)	76.17 (56.705)
Hemoglobin	-0.73 (3.547)	0.08 (4.152)	2.87 (4.130)	3.04 (4.584)
Red Blood Cells	-1.34 (3.454)	0.55 (4.611)	0.08 (3.434)	1.69 (4.071)

% = percent; Δ = change; SD = standard deviation
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 13 より引用

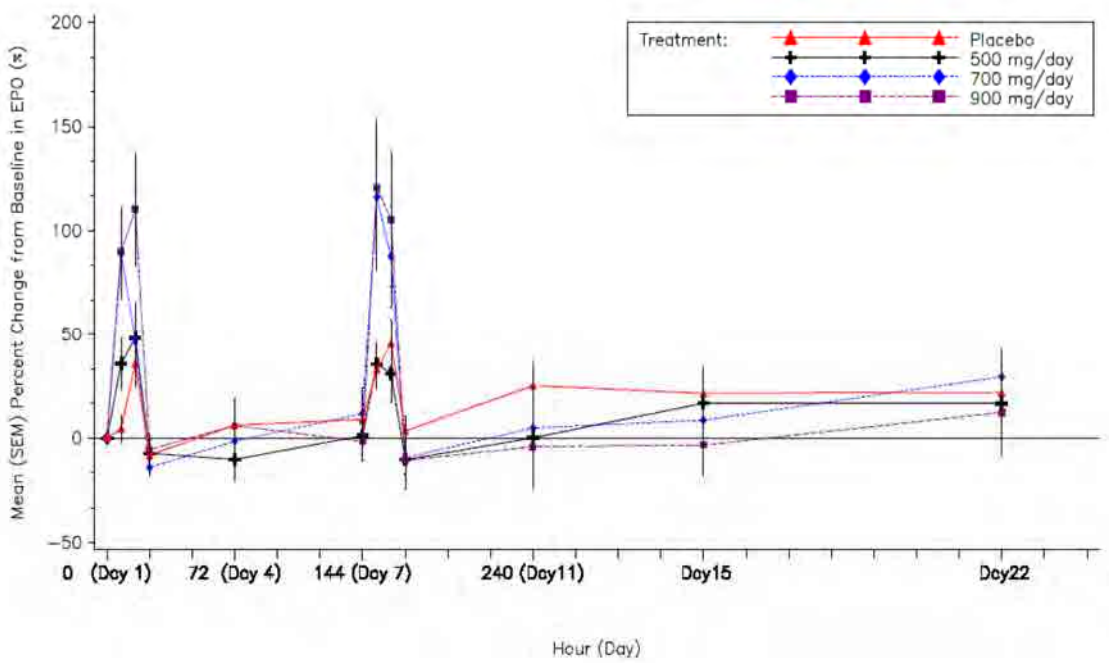


図 2.7.6.6－3　エリスロポエチンのベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 2 より引用

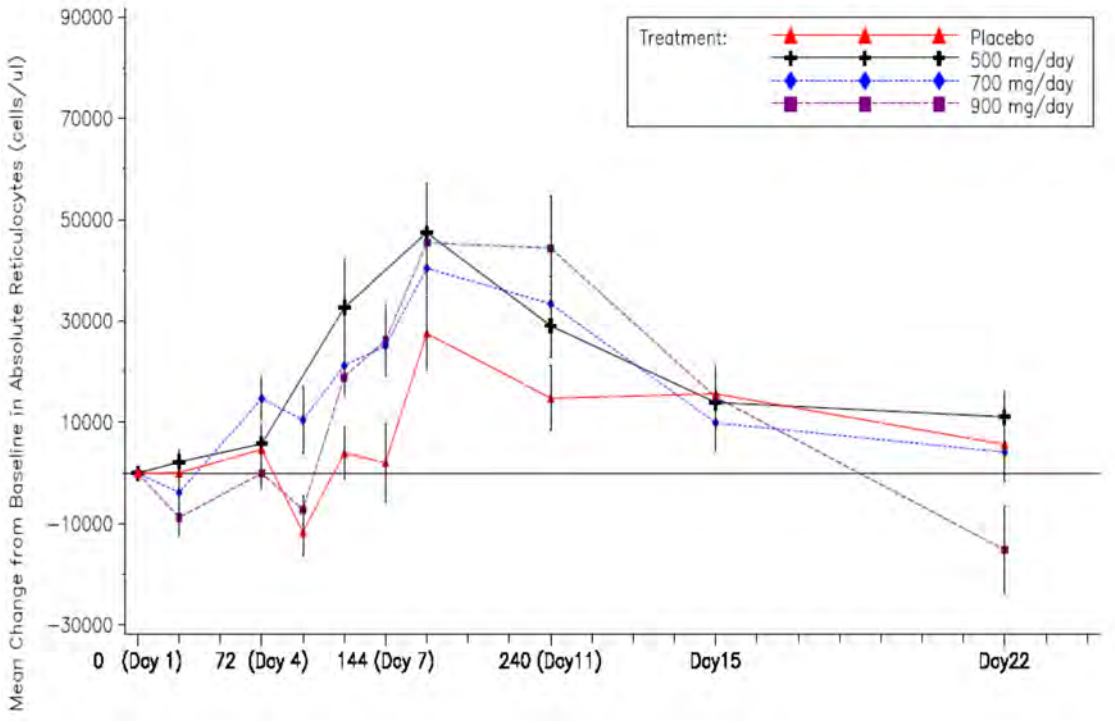


図 2.7.6.6－4　網状赤血球数のベースラインからの平均（標準誤差）変化量の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 3 より引用

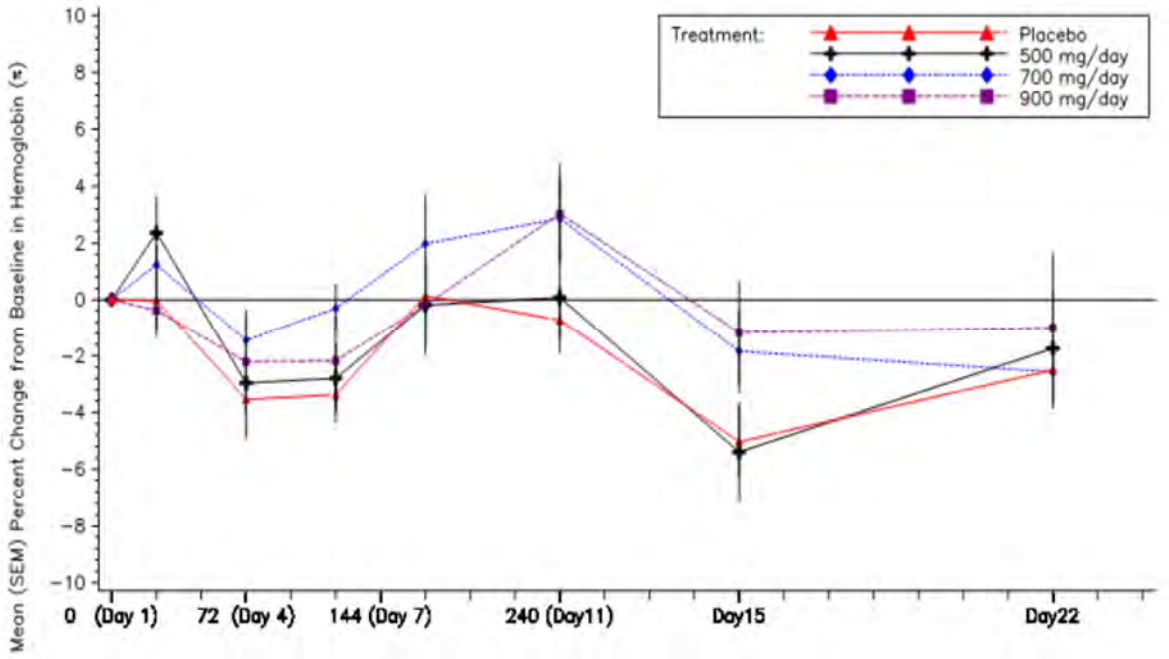


図 2.7.6.6－5　Hb 値のベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 4 より引用

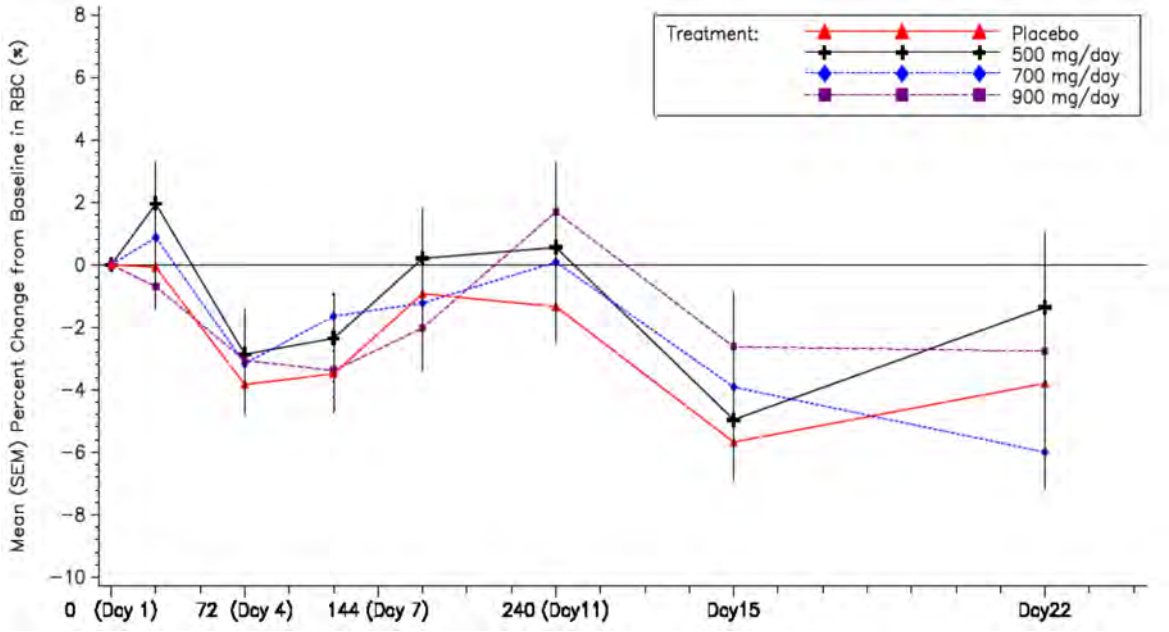


図 2.7.6.6－6　RBC のベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 5 より引用

表 2.7.6.6－17　エリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Treatment Day	Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
Placebo				
DAY 1	N	9	9	9
	Mean	13.289	14.235	263.972
	SD	2.384	5.338	52.089
	CV%	17.940	37.501	19.733
	SE	0.795	1.779	17.363
	Median	13.800	16.000	250.692
	Minimum	9.400	0.000	210.033
	Maximum	16.800	16.117	368.488
DAY 7	N	9	9	9
	Mean	15.367	12.444	305.147
	SD	4.881	5.812	87.228
	CV%	31.764	46.702	28.586
	SE	1.627	1.937	29.076
	Median	14.300	16.000	299.788
	Minimum	10.200	0.000	212.929
	Maximum	25.700	16.000	493.679
Vadadustat 500 mg				
DAY 1	N	8	8	8
	Mean	18.125	12.004	352.054
	SD	5.109	6.051	91.381
	CV%	28.186	50.404	25.957
	SE	1.806	2.139	32.308
	Median	16.900	16.000	322.932
	Minimum	11.500	0.000	235.712
	Maximum	25.900	16.033	505.368
DAY 7	N	8	8	8
	Mean	16.563	9.994	332.766
	SD	3.400	3.707	65.754
	CV%	20.528	37.095	19.760
	SE	1.202	1.311	23.248

表 2.7.6.6－17　エリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

Treatment Day	Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
	Median	16.350	8.000	328.858
	Minimum	10.900	7.950	236.525
	Maximum	22.100	16.000	432.313
Vadadustat 700 mg				
DAY 1	N	9	9	9
	Mean	22.767	7.111	424.854
	SD	10.596	2.667	189.881
	CV%	46.542	37.500	44.693
	SE	3.532	0.889	63.294
	Median	22.700	8.000	443.465
	Minimum	8.900	0.000	196.592
	Maximum	43.700	8.000	818.125
DAY 7	N	8	8	8
	Mean	26.825	11.013	499.397
	SD	8.112	4.130	151.175
	CV%	30.242	37.504	30.271
	SE	2.868	1.460	53.448
	Median	25.850	8.050	512.754
	Minimum	16.400	8.000	283.654
	Maximum	38.300	16.000	682.138
Vadadustat 900 mg				
DAY 1	N	8	8	8
	Mean	28.613	13.002	520.394
	SD	10.164	4.142	204.501
	CV%	35.523	31.857	39.297
	SE	3.594	1.464	72.302
	Median	26.850	16.000	494.356
	Minimum	13.500	8.000	241.963
	Maximum	45.000	16.017	910.004
DAY 7	N	7	7	7
	Mean	29.671	12.571	522.782
	SD	17.116	4.276	286.612
	CV%	57.684	34.015	54.824
	SE	6.469	1.616	108.329
	Median	27.500	16.000	509.225
	Minimum	11.400	8.000	240.858
	Maximum	62.000	16.000	1096.075

Note: 90% CIs were based on the estimation of geometric mean. AUC(0-t) included available assessments from 0 to 24 hours.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 14 より引用

表 2.7.6.6－18　投与前値で補正したエリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Treatment Day	Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
Placebo				
DAY 1	N	9	9	9
	Mean	3.100	14.235	31.558
	SD	2.419	5.338	27.480
	CV%	78.039	37.501	87.078
	SE	0.806	1.779	9.160
	Median	3.200	16.000	27.050
	Minimum	0.000	0.000	0.000
	Maximum	6.100	16.117	79.540
DAY 7	N	9	9	9
	Mean	4.244	12.444	55.354
	SD	2.108	5.812	25.163
	CV%	49.660	46.702	45.459
	SE	0.703	1.937	8.388
	Median	4.600	16.000	59.387
	Minimum	0.000	0.000	0.000
	Maximum	7.500	16.000	85.163
Vadadustat 500 mg				
DAY 1	N	8	8	8
	Mean	6.238	12.004	80.323
	SD	4.755	6.051	69.526
	CV%	76.239	50.404	86.559
	SE	1.681	2.139	24.581
	Median	4.950	16.000	63.150
	Minimum	0.000	0.000	0.000
	Maximum	14.100	16.033	225.153
DAY 7	N	8	8	8
	Mean	4.613	9.994	56.673
	SD	3.135	3.707	39.486
	CV%	67.963	37.095	69.674

表 2.7.6.6－18　投与前値で補正したエリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

Treatment Day	Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
	SE	1.108	1.311	13.960
	Median	4.000	8.000	48.700
	Minimum	0.100	7.950	0.800
	Maximum	8.800	16.000	112.579
Vadadustat 700 mg				
DAY 1	N	9	9	9
	Mean	9.578	7.111	119.133
	SD	6.960	2.667	87.016
	CV%	72.672	37.500	73.041
	SE	2.320	0.889	29.005
	Median	8.600	8.000	102.938
	Minimum	0.000	0.000	0.000
	Maximum	22.100	8.000	256.246
DAY 7	N	8	8	8
	Mean	12.013	11.013	156.947
	SD	5.863	4.130	78.867
	CV%	48.808	37.504	50.251
	SE	2.073	1.460	27.884
	Median	12.200	8.050	171.781
	Minimum	4.300	8.000	54.221
	Maximum	20.300	16.000	262.383
Vadadustat 900 mg				
DAY 1	N	8	8	8
	Mean	14.875	13.002	198.080
	SD	7.594	4.142	109.806
	CV%	51.049	31.857	55.435
	SE	2.685	1.464	38.822
	Median	15.100	16.000	190.325
	Minimum	4.800	8.000	45.129
	Maximum	26.600	16.017	384.672
DAY 7	N	7	7	7
	Mean	17.271	12.571	233.447
	SD	12.738	4.276	178.544
	CV%	73.754	34.015	76.481
	SE	4.815	1.616	67.483
	Median	15.100	16.000	199.371
	Minimum	1.200	8.000	11.950

表 2.7.6.6－18　投与前値で補正したエリスロポエチンの薬力学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）（続き）

Treatment Day	Statistic	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (mIU*hr/mL)
	Maximum	40.000	16.000	573.075

Note: 90% CIs were based on the estimation of geometric mean. AUC(0-t) included available assessments from 0 to 24 hours. Pre-dose concentrations were subtracted from each timepoint of post-dose for baseline correction.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 15 より引用

(2)　探索的 PD 項目

探索的バイオマーカーであるヘプシジン，トランスフェリン，血清フェリチン値並びに VEGF，シスタチン C 及びアディポネクチンのベースライン値及びベースラインからの変化率を表 2.7.6.6－19 及び表 2.7.6.6－20 に示した．

MT-6548 投与によりプラセボと比較して意味のある変化が認められた 2 つの探索的バイオマーカーは，ヘプシジン及び血清フェリチン値であった．ヘプシジンについては，平均変化率がマイナスとなり，ベースラインから Day 11 までに低下したことが示された．プラセボ群ではベースラインから Day 11 までの平均変化率がプラスの値であった．ヘプシジンのベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.6－7 にプロットした．血清フェリチン値については，MT-6548 の 3 つすべてのコホート及びプラセボ群で Day 11 におけるベースラインからの平均変化率がマイナスの値であり，700 mg コホート及び 900 mg コホートでは平均変化率が大幅にマイナスの値であった．血清フェリチン値のベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.6－8 にプロットした．

また，用量にかかわらず，トランスフェリンのベースラインからのわずかな上昇が認められた．MT-6548 コホートでは，トランスフェリンのベースラインから Day 11 までの平均変化率がプラスの値であった．900 mg コホートでベースラインからの平均変化率が 16.20%と最も高かった．プラセボ群では，トランスフェリンのベースラインから Day 11 までの平均変化率がマイナスの値であった．トランスフェリンのベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.6－9 にプロットした．

VEGF についても同様に，用量にかかわらずベースラインからのわずかな上昇が認められた．Day 11 に，500 mg コホート，700 mg コホート及び 900 mg コホート並びにプラセボ群で，VEGF のベースラインからの平均変化率はわずかであるがプラスの値であった．700 mg コホートで VEGF の平均変化率が 16.02%と最も高かった．VEGF のベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.6－10 にプロットした．

シスタチン C 及びアディポネクチンについては，ベースラインからの変化はほとんど認められなかった．シスタチン C のベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.6－11 にプロットした．アディポネクチンのベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.6－12 にプロットした．

表 2.7.6.6－19　探索的バイオマーカーのベースライン値及び Day 11 におけるベースラインからの変化率（ITT 集団）

	Placebo (N=9)	Vadadustat 500 mg/day (N=8)	Vadadustat 700 mg/day (N=9)	Vadadustat 900 mg/day (N=8)
Mean and (SD) at baseline				
VEGF	479.00 (73.181)	492.63 (94.610)	414.00 (47.138)	484.75 (59.025)
Hepcidin	28.60 (14.123)	59.35 (18.803)	49.66 (22.055)	23.28 (13.276)
Transferrin	2208.89(348.835)	2158.75(327.171)	2368.75(420.151)	2090.00(254.222)
Cystatin-C	878.00 (106.216)	987.50 (168.266)	831.38 (90.040)	831.00 (74.848)
Adiponectin	2.01 (1.027)	1.98 (0.967)	1.85 (0.561)	2.05 (1.093)
Ferritin	86.33 (68.604)	104.13 (46.869)	111.50 (46.697)	60.00 (30.294)
Mean and (SD) at Day 11				
VEGF	495.11 (49.625)	499.75 (71.201)	481.50 (80.482)	515.71 (96.472)
Hepcidin	32.35 (32.077)	40.03 (16.660)	20.81 (9.735)	10.25 (5.020)
Transferrin	2123.33(336.861)	2282.50(428.411)	2402.50(360.109)	2410.00(339.313)
Cystatin-C	833.22 (94.284)	924.00 (164.607)	809.50 (85.794)	872.71 (127.925)
Adiponectin	1.99 (0.958)	2.06 (1.117)	1.74 (0.427)	2.15 (1.069)
Ferritin	81.67 (69.363)	96.88 (45.821)	84.75 (42.844)	38.71 (25.915)
Percent change from baseline to Day 11				
VEGF	4.41 (10.133)	3.04 (13.460)	16.02 (10.570)	8.69 (12.211)
Hepcidin	34.42 (127.094)	-31.57 (30.400)	-45.20 (46.474)	-32.00 (1.414)
Transferrin	-3.35 (11.479	5.30 (8.186)	2.19 (8.972)	16.20 (11.676)
Cystatin-C	-4.73 (8.242)	-6.40 (4.901)	-2.58 (3.624)	6.69 (8.164)
Adiponectin	3.72 (32.278)	4.26 (25.252)	-2.15 (22.476)	2.12 (14.763)
Ferritin	-7.16 (12.550)	-2.49 (21.872)	-20.21 (29.951)	-36.00 (11.364)

% = percent; SD = standard deviation
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 16 より引用

表 2.7.6.6－20　探索的バイオマーカーのベースライン値及び Day 7 におけるベースラインからの変化率（ITT 集団）

	Placebo (N=9)	Vadadustat 500 mg/day (N=8)	Vadadustat 700 mg/day (N=9)	Vadadustat 900 mg/day (N=8)
Mean and (SD) at baseline				
VEGF	479.00 (73.181)	492.63 (94.610)	414.00 (47.138)	484.75 (59.025)
Hepcidin	28.60 (14.123)	59.35 (18.803)	49.66 (22.055)	23.28 (13.276)
Transferrin	2208.89(348.835)	2158.75(327.171)	2368.75(420.151)	2090.00(254.222)
Cystatin-C	878.00 (106.216)	987.50 (168.266)	831.38 (90.040)	831.00 (74.848)
Adiponectin	2.01 (1.027)	1.98 (0.967)	1.85 (0.561)	2.05 (1.093)
Ferritin	86.33 (68.604)	104.13 (46.869)	111.50 (46.697)	60.00 (30.294)
Mean and (SD) at Day 7 – 8 hours post-dose				
VEGF	496.00 (80.895)	436.00 (108.475)	527.50 (127.150)	501.86 (28.766)
Hepcidin	50.44 (37.386)	72.26 (21.314)	31.95 (25.622)	16.77 (15.436)
Transferrin	2126.67(264.858)	2190.00(287.849)	2391.25(414.158)	2181.43(237.236)
Cystatin-C	752.67 (104.192)	833.13 (171.788)	755.13 (107.779)	731.00 (79.808)
Adiponectin	2.06 (0.964)	2.00 (0.932)	1.74 (0.463)	1.94 (0.880)
Ferritin	81.56 (63.222)	88.13 (43.923)	92.00 (43.382)	36.71 (24.260)
Percent change from baseline to Day 7 – 8 hours post-dose				
VEGF	6.04 (26.061)	-10.80 (17.555)	26.57 (20.954)	7.04 (10.750)
Hepcidin	68.87 (73.736)	25.42 (31.324)	-37.96 (28.214)	-8.62 (79.312)
Transferrin	-3.02 (8.150)	2.00 (7.760)	1.28 (9.528)	5.38 (9.134)
Cystatin-C	-13.88 (10.906)	-15.75 (8.688)	-6.94 (4.568)	-10.14 (8.287)
Adiponectin	6.17 (18.128)	3.88 (26.508)	-3.38 (16.762)	-6.93 (11.742)
Ferritin	-1.84 (22.714)	-17.17 (11.722)	-15.43 (18.969)	-38.95 (10.927)
Mean and (SD) at Day 7 – 16 hours post-dose				
VEGF	543.00 (77.709)	478.63 (103.539)	606.13 (152.039)	605.57 (75.042)
Hepcidin	41.16 (21.392)	52.48 (21.410)	32.49 (18.905)	15.08 (5.463)
Transferrin	2132.22(252.774)	2211.25(328.000)	2416.25(402.277)	2284.29(332.559)
Cystatin-C	832.22 (78.089)	921.75 (177.294)	825.50 (95.421)	799.14 (105.961)
Adiponectin	2.06 (0.942)	1.94 (0.824)	1.73 (0.417)	2.06 (0.842)
Ferritin	85.33 (69.206)	86.00 (44.016)	129.00 (131.016)	38.57 (24.952)
Percent change from baseline to Day 7 – 16 hours post-dose				
VEGF	15.24 (21.083)	-1.60 (18.759)	45.21 (25.034)	29.71 (23.890)
Hepcidin	52.80 (53.202)	-10.96 (37.204)	-30.59 (33.609)	-9.85 (44.640)
Transferrin	-2.67 (8.244)	2.84 (9.872)	2.59 (9.848)	9.93 (10.298)
Cystatin-C	-4.69 (8.084)	-6.92 (5.714)	-0.73 (4.077)	-2.08 (8.194)
Adiponectin	5.45 (19.760)	0.96 (17.477)	-3.34 (18.331)	0.62 (14.571)
Ferritin	-1.72 (19.734)	-17.10 (18.032)	10.82 (89.448)	-35.20 (11.551)

% = percent; SD = standard deviation
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 17 より引用

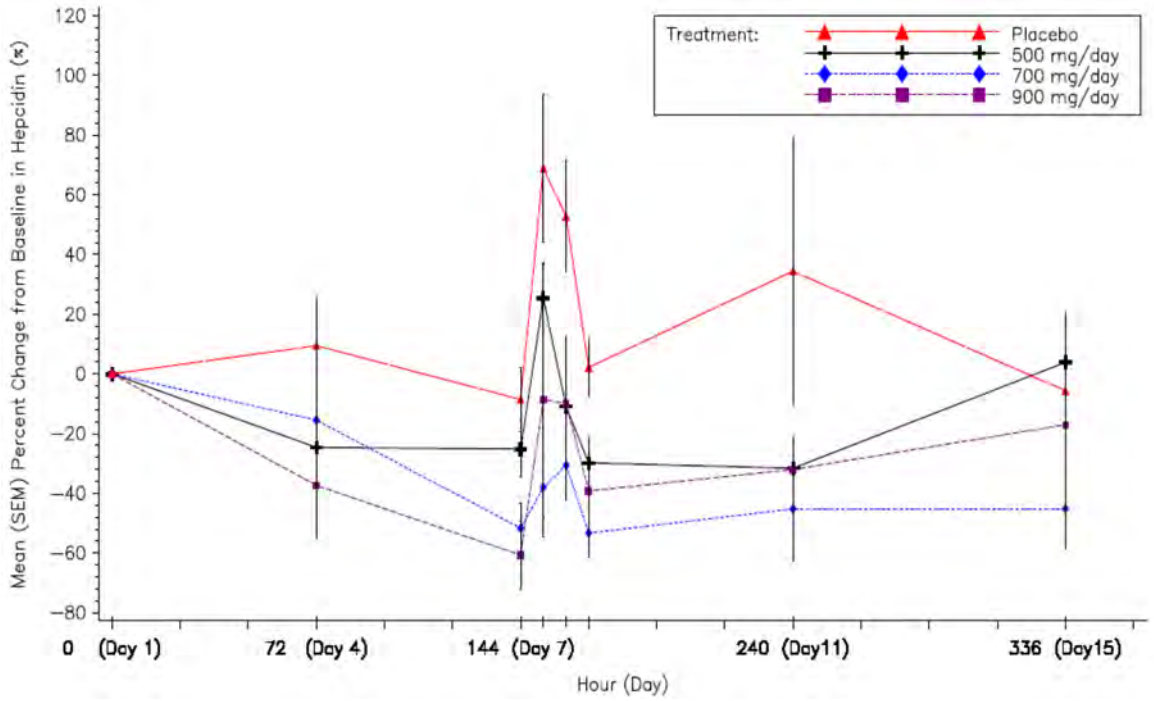


図 2.7.6.6－7　ヘプシジンのベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 7 より引用

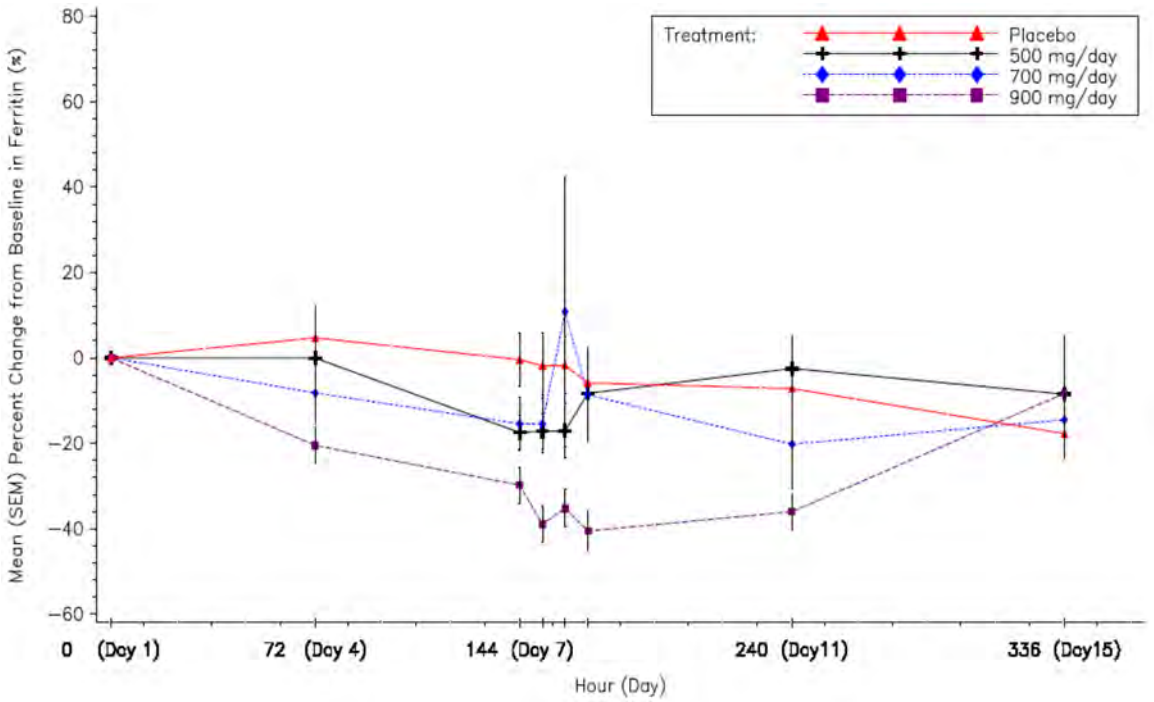


図 2.7.6.6－8　血清フェリチン値のベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 11 より引用

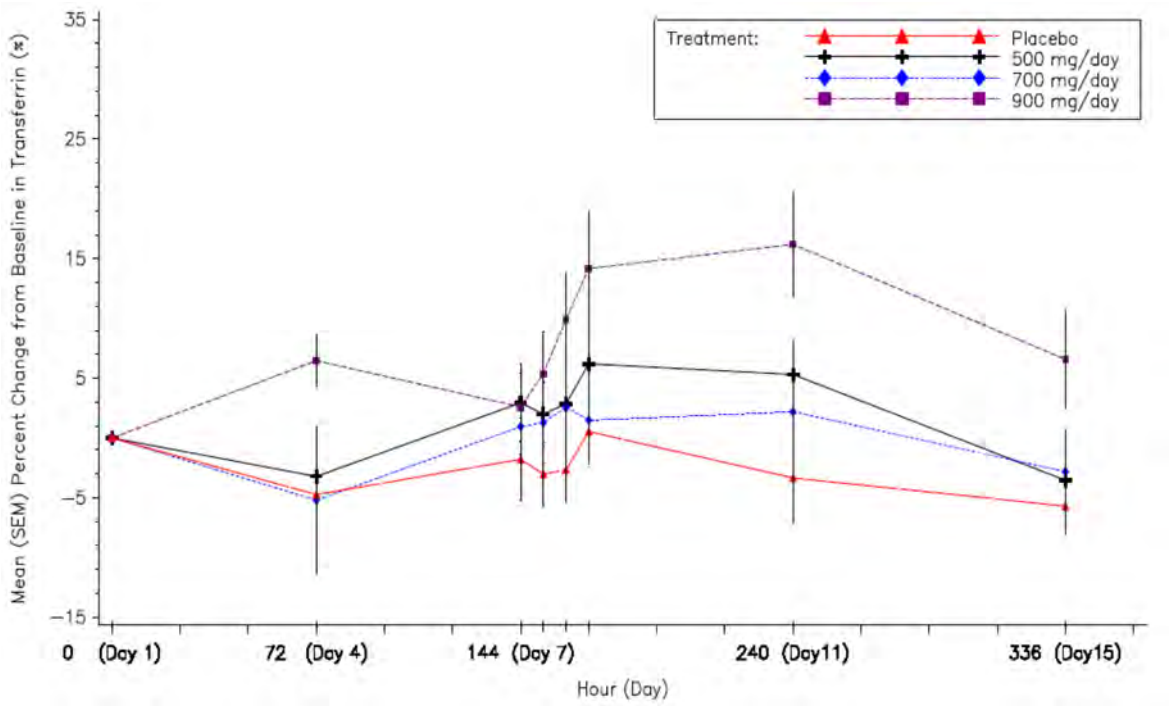


図 2.7.6.6－9　トランスフェリンのベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 8 より引用

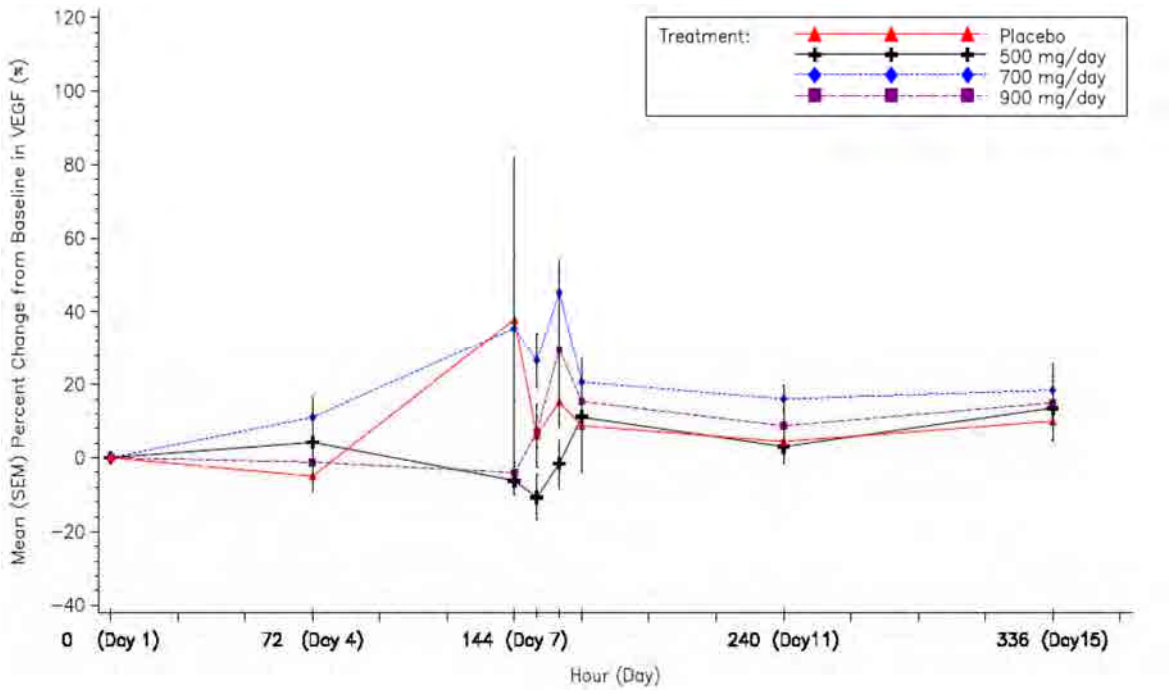


図 2.7.6.6－10　血管内皮増殖因子のベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 6 より引用

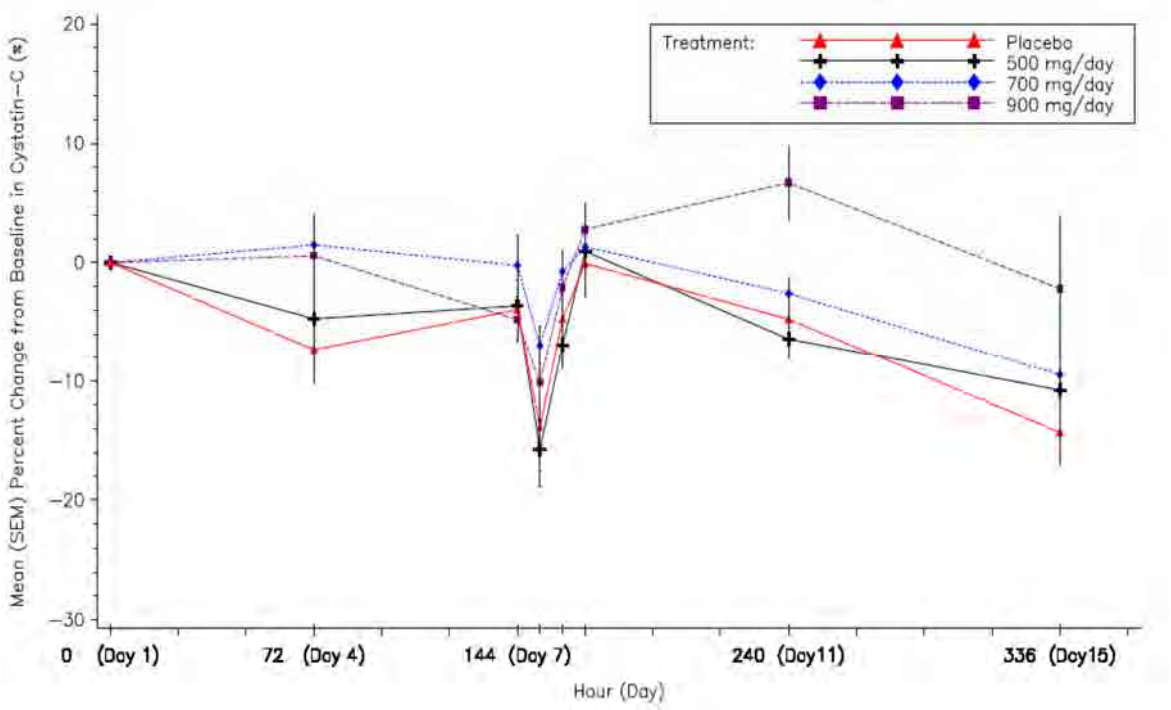


図 2.7.6.6－11　シスタチン C のベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 9 より引用

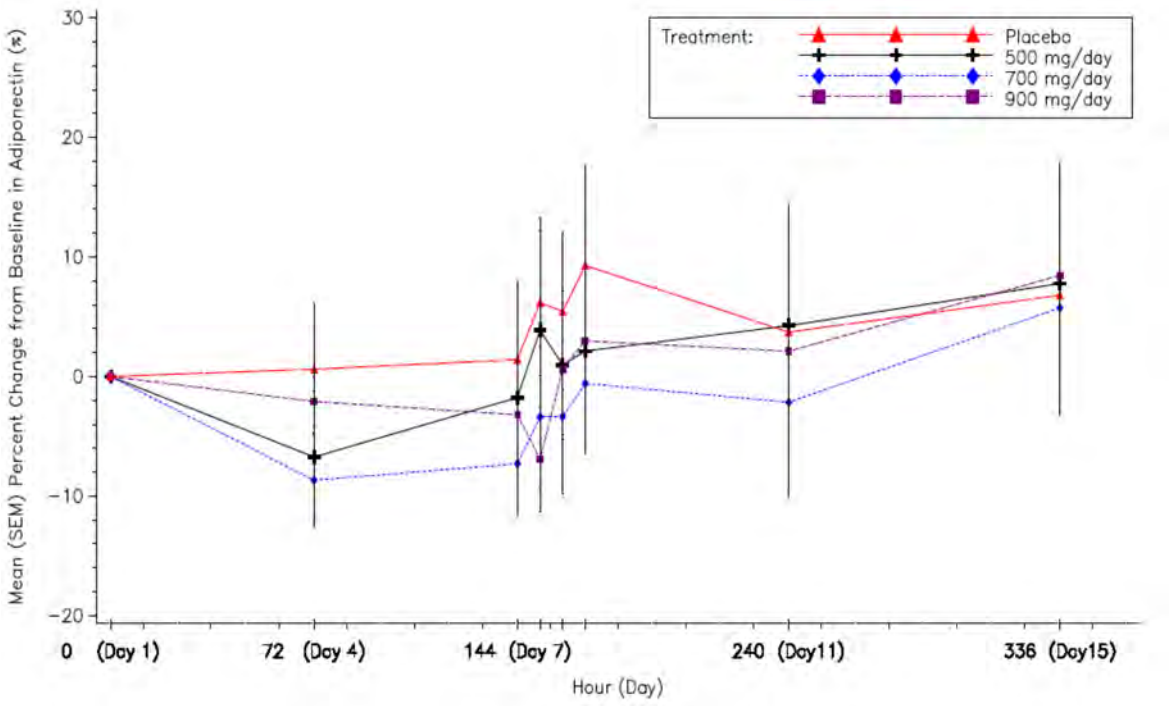


図 2.7.6.6－12　アディポネクチンのベースラインからの平均（標準誤差）変化率の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 10 より引用

(3)　血清鉄

Day 4，6 及び 11 における血清鉄のベースラインからの変化量及び変化率の要約を表 2.7.6.6－21 に示した．Day 4 及び 6 に，MT-6548 コホートではプラセボ群と比較して早期に血清鉄の低下が認められたが，Day 11 では同程度であった．すべての MT-6548 コホート及びプラセボ群で，血清鉄のベースラインから Day 11 までの平均変化率がマイナスの値であった．

血清鉄のベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.6－13 に示した．MT-6548 コホートでは，網状赤血球の産生量が増加したため，早期に血清鉄の低下が認められた．

総鉄結合能（以下，TIBC）のベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.6－14 に示した．すべての MT-6548 コホートで，TIBC のベースラインからの平均変化量は Day 11 に最大値を示した．

表 2.7.6.6－21　血清鉄のベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量（ITT 集団）

	Placebo (N=9)	Vadadustat 500 mg/day (N=8)	Vadadustat 700 mg/day (N=9)	Vadadustat 900 mg/day (N=8)
Mean and (SD) at baseline				
	99.11 (38.116)	98.25 (43.915)	97.00 (20.451)	107.13 (34.659)
Mean and (SD) at Day 4				
	97.56 (32.925)	70.13 (12.597)	74.50 (19.472)	74.29 (11.026)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 4				
	-1.56 (52.579)	-28.13 (36.810)	-22.38 (15.702)	-35.00 (35.618)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 4				
	8.22 (45.343)	-21.72 (22.777)	-22.14 (17.581)	-27.11 (19.526)
Mean and (SD) at Day 6				
	102.89 (25.872)	77.25 (18.889)	84.50 (26.447)	71.00 (20.873)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 6				
	3.78 (44.136)	-21.00 (37.378)	-12.38 (18.631)	-38.29 (45.006)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 6				
	12.46 (36.914)	-14.55 (24.881)	-12.95 (20.181)	-29.24 (28.794)
Mean and (SD) at Day 11				
	84.33 (17.234)	82.63 (20.860)	78.38 (14.242)	68.71 (12.392)
Mean Δ from baseline and (SD) to Day 11				
	-14.78 (35.964)	-15.63 (31.518)	-18.50 (14.580)	-40.57 (40.298)
Mean % Δ from baseline and (SD) to Day 11				
	-7.40 (32.315)	-9.68 (25.383)	-17.60 (13.054)	-31.52 (22.508)

% = percent; SD = standard deviation
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 18 より引用

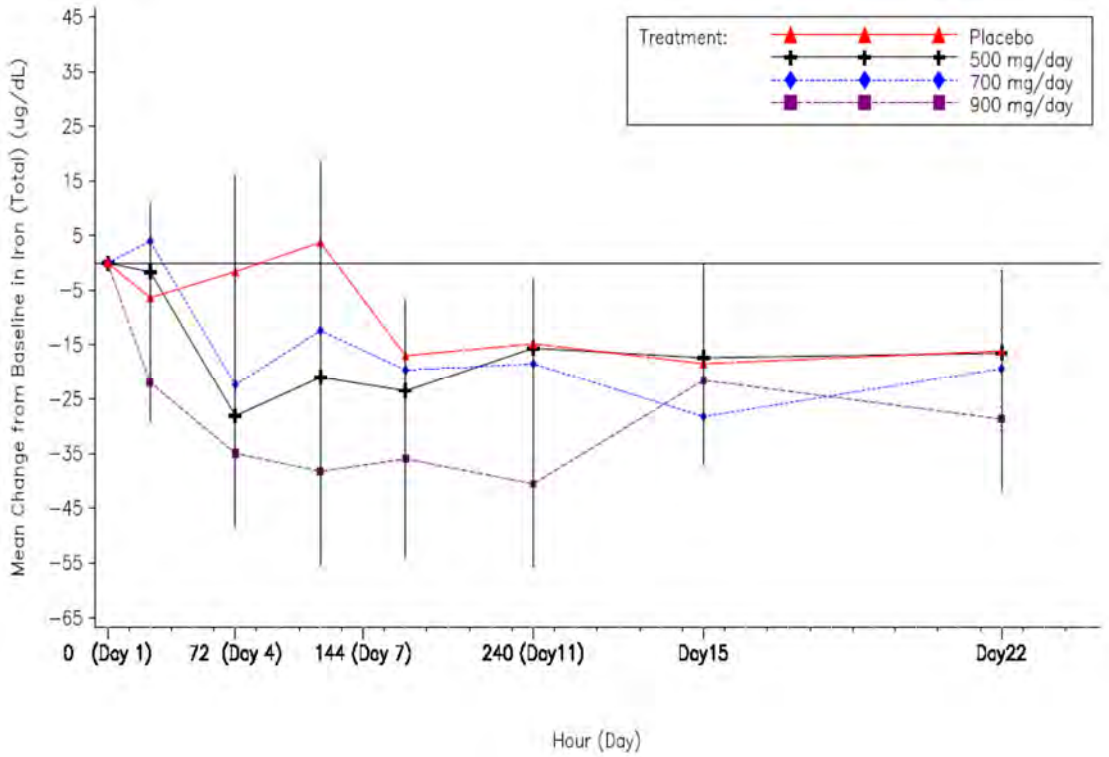


図 2.7.6.6－13　血清鉄のベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 12 より引用

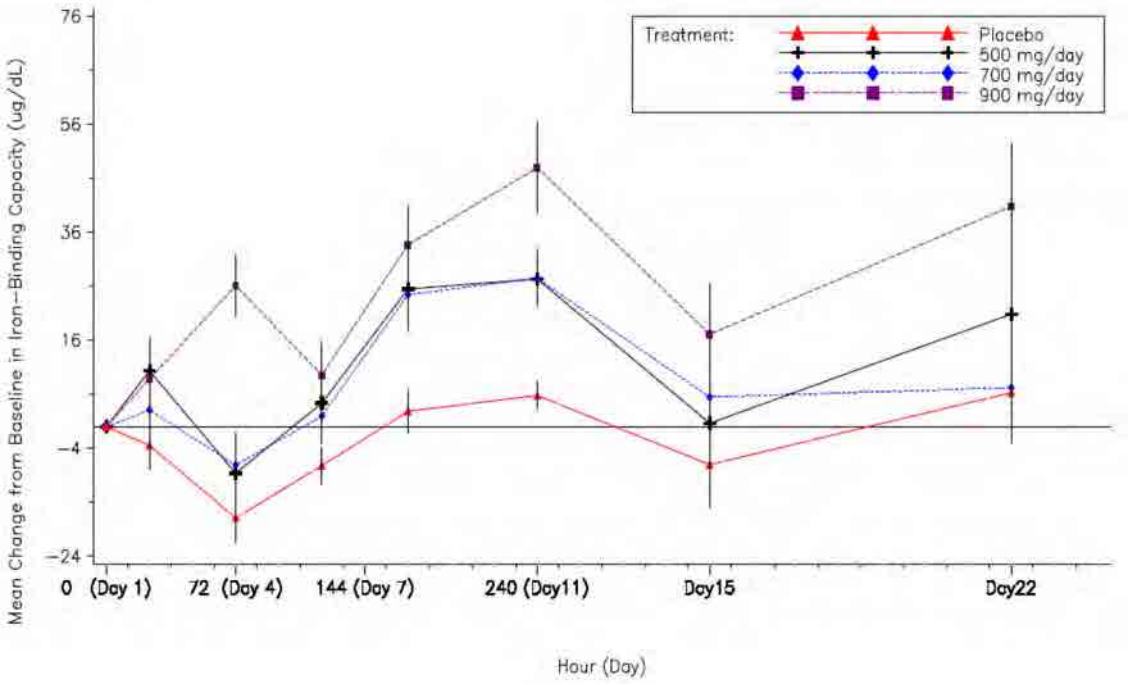


図 2.7.6.6－14　総鉄結合能のベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移（ITT 集団）

5.3.3.1—2 Figure 13 より引用

2.7.6.6.2.5　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

ITT集団で認められた有害事象を表 2.7.6.6－22に示した．全体の76.5%（26／34名）の被験者で有害事象が認められた．投与群別の有害事象発現割合は，プラセボ群で77.8%（7／9名），MT-6548群で76.0%（19／25名）であった．重篤な有害事象は報告されなかった．

表 2.7.6.6－22　有害事象の要約（ITT 集団）

	Placebo (N=9) n %	VAD 500mg/day (N=8) n %	VAD 700mg/day (N=9) n %	VAD 900mg/day (N=8) n %	Total (N=34) n %
Subjects with any TEAE	7 (77.8)	7 (87.5)	6 (66.7)	6 (75.0)	26 (76.5)
Subjects with any study drug-related TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (5.9)
Subjects with any Serious TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = number of subjects; TEAE = treatment emergent adverse event; SAE = serious adverse event
VAD: MT-6548
5.3.3.1—2 Table 19 より引用

2)　有害事象の表示

全体で52件の有害事象が発現し，その内訳はプラセボ群で10件，MT-6548群（全体）で42件であった．MT-6548群で最も有害事象の発現件数が多かったコホートは900 mgコホートで，22件の有害事象が発現した．多く認められた有害事象｛器官別大分類（以下，SOC）｝は，「胃腸障害」（16件），「神経系障害」（10件）及び「腎および尿路障害」（6件）であった．

SOC が「胃腸障害」，「神経系障害」，「腎及び尿路障害」の有害事象を，基本語別に表 2.7.6.6－23 に示した．「胃腸障害（SOC）」の中で最も多かった有害事象は下痢（6 名）であり，その他の事象はすべて 1 名又は 2 名に認められた．プラセボ群の被験者では，胃腸障害の有害事象は認められなかった．

SOC が「神経系障害」であった有害事象は頭痛のみで，MT-6548 群及びプラセボ群で同様に発現が認められた．SOC が「腎および尿路障害」であった有害事象は頻尿のみで，6 名に認められた．頻尿の発現は，MT-6548 900 mg コホートで最も多く 3 名に認められ，500 mg コホート，700 mg コホート及びプラセボ群では，それぞれ 1 名に認められた．

治験薬との関連ありと判断された有害事象は，2 名に認められた．これらはともに，SOC が「胃腸障害」の事象であり，その内訳は 1 名が消化不良，1 名が胃食道逆流性疾患であった．

下痢は計 6 件認められ，そのうち 4 件は軽度，2 件は中等度であった．下痢が継続した期間は，1 件は 13 日間，1 件は 3 日間，その他の 4 件は 1 日間であった．6 件中 2 件

は，治験担当医師により治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された．下痢はすべて回復した．

熱感が 900 mg コホートの 3 名で計 5 件認められ，その程度は 4 件は軽度，1 件は中等度であった．熱感が継続した期間は，1 件は 3 日間，その他の 4 件は 1 日間であった．5 件の熱感はすべて，治験担当医師により治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断され，回復が認められた．

表 2.7.6.6－23　器官別大分類「胃腸障害」「神経系障害」「腎および尿路障害」の有害事象（基本語別）（ITT 集団）

		Placebo (N=9)	VAD 500 mg/day (N=8)	VAD 700 mg/day (N=9)	VAD 900 mg/day (N=8)	Total (N=34)
Gastrointestinal Disorders：胃腸障害						
Number of Subjects		0 (0.0)	3 (37.5)	2 (22.2)	4 (50.0)	9 (26.5)
Number of Treatment-Emergent Adverse Events						
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (22.2)	3 (37.5)	6 (17.6)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (5.9)
Dyspepsia	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (5.9)
Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (5.9)
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (5.9)
Flatulence	鼓腸	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
Frequent bowel movements	排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.9)
Nervous System Disorders：神経系障害						
Number of Subjects		4 (44.4)	1 (12.5)	2 (22.2)	3 (37.5)	10 (29.4)
Number of Treatment-Emergent Adverse Events						
Headache	頭痛	4 (44.4)	1 (12.5)	2 (22.2)	3 (37.5)	10 (29.4)
Renal and Urinary Disorders：腎および尿路障害						
Number of Subjects		1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)	3 (37.5)	6 (17.6)
Number of Treatment-Emergent Adverse Events						
Pollakiuria	頻尿	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)	3 (37.5)	6 (17.6)

N = number of subjects
VAD: MT-6548
MedDRA, MedDRA/J version: 12.0
5.3.3.1―2 Table 20 より引用（一部改変）

3)　死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

治験中に，死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は報告されなかった．

(2)　臨床検査値

治験中の臨床検査値に，臨床的に重要な変化は認められなかった．個々の被験者の臨床検査値について，重篤な有害事象と判断された又は治験中止に至った臨床的に問題となる臨床検査値異常は認められなかった．

(3)　バイタルサイン

治験中の収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数について，用量に関連した変化は認められなかった.