2.7.6.6.3　結論

- MT-6548 500 mg，700 mg 及び 900 mg を 1 日 1 回 10 日間投与したとき，安全で忍容性は良好であった．
- MT-6548 群では，プラセボ群と比較して胃腸障害の有害事象が多く認められた．これらの多くは，消化不良の性質を有するもの（悪心，胃酸逆流，消化障害）又は下痢であった．
- MT-6548 900 mg コホートの 3 名に熱感が認められた．
- MT-6548 のすべてのコホートにおいて，Day 6 及び Day 11 で網状赤血球数のベースラインからの上昇が認められた．700 mg 及び 900 mg コホートでは，Day 11 におけるベースラインからの平均変化量は，Day 6 におけるベースラインからの平均変化量より大きかった．
- MT-6548 のすべてのコホートにおいて，Day 1 の投与 16 時間後の EPO はベースラインから上昇した．700 mg 及び 900 mg コホートについては，Day 7 の投与 16 時間後の EPO はベースラインから上昇した．
- 700 mg 及び 900 mg コホートでは，Day 11 に Hb 値のベースラインからのわずかな上昇が認められた．
- 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，MT-6548 の 3 つのコホートすべてで平均変化率がマイナスの値であったのに対して，プラセボ群ではベースラインから平均変化率がプラスの値であった．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 及び 900 mg コホートの変化が最も顕著であった．VEGF 及びトランスフェリンについては，ベースラインからのわずかな上昇が認められた．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．
- プラセボ群及び MT-6548 群において，コホートごとの平均血清鉄は低下傾向が認められた．
- 血清鉄の低下に伴い，用量依存的な TIBC の上昇が認められた．

2.7.6.7　マスバランス試験（CI-0008 試験）

添付資料：5.3.3.1—3　参考資料

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7－1 に示した．

表 2.7.6.7－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	An Open-Label, Single-Dose, Single-Centre, Phase I Study to Assess the Absorption, Metabolism, Excretion, and Pharmacokinetics of [^{14}C]-AKB-6548 in Healthy Male Volunteers
試験番号	AKB-6548-CI-0008
試験実施国，実施施設数	アメリカ，1 施設
試験実施期間	2013 年 7 月 11 日（最初のスクリーニング）～2013 年 7 月 30 日（最後の追跡調査）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 MT-6548 の［^{14}C］標識体を用いて投与量に対する尿及び糞中累積排泄率を検討する．また，血漿，尿及び糞を採取し，MT-6548 及び代謝物を評価する． (2) 副次目的 血漿並びに尿中 MT-6548 及びグルクロン酸抱合体の薬物動態（以下，PK）パラメータを明らかにし，バイタルサイン，有害事象及び臨床検査に基づき MT-6548 の安全性を評価する．
試験デザイン	単施設，非盲検，単回投与試験
被験者数	［計画時］ 6 名 ［解析時］ PK 解析対象集団：6 名，安全性解析対象集団：6 名
対象（主な選択基準）	- 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 - 平均して 1 日 1 回排便のある健康成人男性
被験薬（バッチ番号）用量及び投与方法	被験薬：［^{14}C］標識 MT-6548 充填カプセル 325 mg（バッチ番号：[redacted]） 用量及び投与方法： 少なくとも 10 時間の絶食の後，［^{14}C］標識 MT-6548 充填カプセル（325 mg）を 2 カプセル（放射能：約 100 μCi）経口投与した．投与 4 時間後まで絶食とした．
試験期間	スクリーニング期間：治験薬投与前 21 日以内 Day -1 から尿及び糞中放射能排泄率が投与した放射能の 90%を上回るまで，又は 24 時間の尿及び糞中放射能排泄率が連続して投与量の 1%未満になるまで入院させた．

表 2.7.6.7－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	(1) PK - 血漿中総放射能，血漿中 MT-6548 並びにアシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ：C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，k_{el} 及び $t_{1/2}$ - C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の血漿中 MT-6548 に対する代謝物の比 - 血漿中 MT-6548 の PK パラメータ：CL/F 及び V_z/F - 尿中総放射能，尿中 MT-6548 並びにアシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の尿中総排泄量（mg として）及び投与量に対する排泄率（%） - 尿中排泄量の MT-6548 に対する代謝物の比 - 糞中総放射能の総排泄量（mg equivalents として）及び投与量に対する排泄率（%） (2) 安全性 有害事象，バイタルサイン，心電図，身体検査及び臨床検査値
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.7－2 に示した．
統計手法	(1) PK 血漿中総放射能，血漿中 MT-6548 並びにアシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータをノンコンパートメントモデルを用いて算出した．MT-6548 及び代謝物の RBC への分布を評価するため，総放射能の血液中濃度／血漿中濃度比を算出した． 採取間隔ごとの尿中総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の累積尿中総排泄量（mg）及び投与量に対する排泄率（%）を算出した．また，採取間隔ごとの糞中総放射能の累積総排泄量（mg equivalents）及び投与量に対する排泄率（%）を算出した． (2) 安全性 有害事象を集計し，臨床検査値，心電図及びバイタルサインについて記述統計量を算出した．有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 16.0 を用いてコーディングした．

表 2.7.6.7－2　検査，観察スケジュール

	Screen Visit	Admission Day	Dosing Day	Treatment Period				
Day	A[3]	Day -1	Day 1	Day 2		Day 3	Day 4 and forward[8]	Exit
				24 Hr.	36 Hr.	48 Hr		
Informed Consent	X							
Physical Exam[2]	X		X					X
Height and weight	X							
Medical History	X							
12-lead Electrocardiogram	X							
Calculation of eGFR	X							
Dose under observation			X					
Vital Signs[7]	X		X	X				X
Concomitant medication use		X	X	X	X	X	X	X
AE monitoring			X----------→X					
Laboratory Procedures								
HBsAg, HIV and HCV	X							
Urinalysis	X	X						X
Drug/Alcohol/Cotinine Screen[1]	X	X						X
Serum Chemistry and hematology	X	X						
Pharmacokinetics Blood Draws[4]			X----------→X					
Pharmacokinetic Urine samples[5]			X----------→X					
Feces Collection[6]			X----------→X					

[1] Drug, alcohol and continue screen can be based on urine or blood samples

[2] Physical exams may be performed as needed for clinical assessment on the Dosing Day.

[3] Screening visit must be within 21 days of dosing

[4] PK blood draws (10 mL samples for processing to plasma and a separate 1 mL sample of whole blood for radioactivity measurement) will be performed prior to dosing (baseline) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 30, 36, 48 and 72 hours post dosing. In addition, 20 mL blood samples will be collected at 3 and 12 hours post-dose for potential future metabolite profiling

[5] PK urine collection will be over 0 (pre-dose) and 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-48, 48-72 hours after the dose administration. For Day 4 onwards, the complete urine collection over 24 hour intervals will be continued until the subject discharge criteria has been met (until 2 consecutive specimens that are <1% different for radioactivity level have been obtained).

[6] In addition to a fecal sample collection prior to dosing, complete feces will be collected over 24 hour intervals until the subject discharge criteria has been met (until 2 consecutive specimens that are <1% different for radioactivity level have been obtained), at which time feces collection will be discontinued.

[7] Heart rate, respiratory rate, body temperature and blood pressure 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 and at exit. Vital signs should be measured prior to blood draws if possible

[8] Subjects will be confined to the clinical site until two consecutive specimens that are <1% different for radioactivity level have been obtained in urine and feces or until radioactivity recovery is judged acceptable (>90% of administered radioactive dose recovered). Procedures for Days 4 and forward are identical.

5.3.3.1—3 Table 9-1 より引用

2.7.6.7.2　結果の要約

2.7.6.7.2.1　被験者の内訳

11 名がスクリーニングを受け，6 名が治験に登録された．6 名すべての被験者が治験を完了し，PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた．

2.7.6.7.2.2　被験者背景

登録され，治験薬の投与を受けた 6 名の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 2.7.6.7－3 に示した．すべての被験者が男性で，大多数が白人（83.3%）であり，すべての被験者が非ヒスパニック又は非ラテン系であった．平均年齢は 42.0 歳，平均身長は 185.4 cm，平均体重は 90.6 kg，平均 BMI は 26.4 kg/m^2 であった．

表 2.7.6.7－3　人口統計学的特性及びベースラインの特性

		Total N = 6
Gender, n (%)	Male	6 (100)
	Female	0 (0)
Age (yr)	Mean (SD)	42.0 (10.64)
	Range	24, 52
Height (cm)	Mean (SD)	185.4 (7.49)
	Range	179, 199
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.4 (1.69)
	Range	24.1, 28.9
Weight (kg)	Mean (SD)	90.6 (8.45)
	Range	79.0, 104.8
Race, n (%)	White	5 (83.3)
	Black or African American	1 (16.7)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	0 (0)
	Not Hispanic or Latino	6 (100)

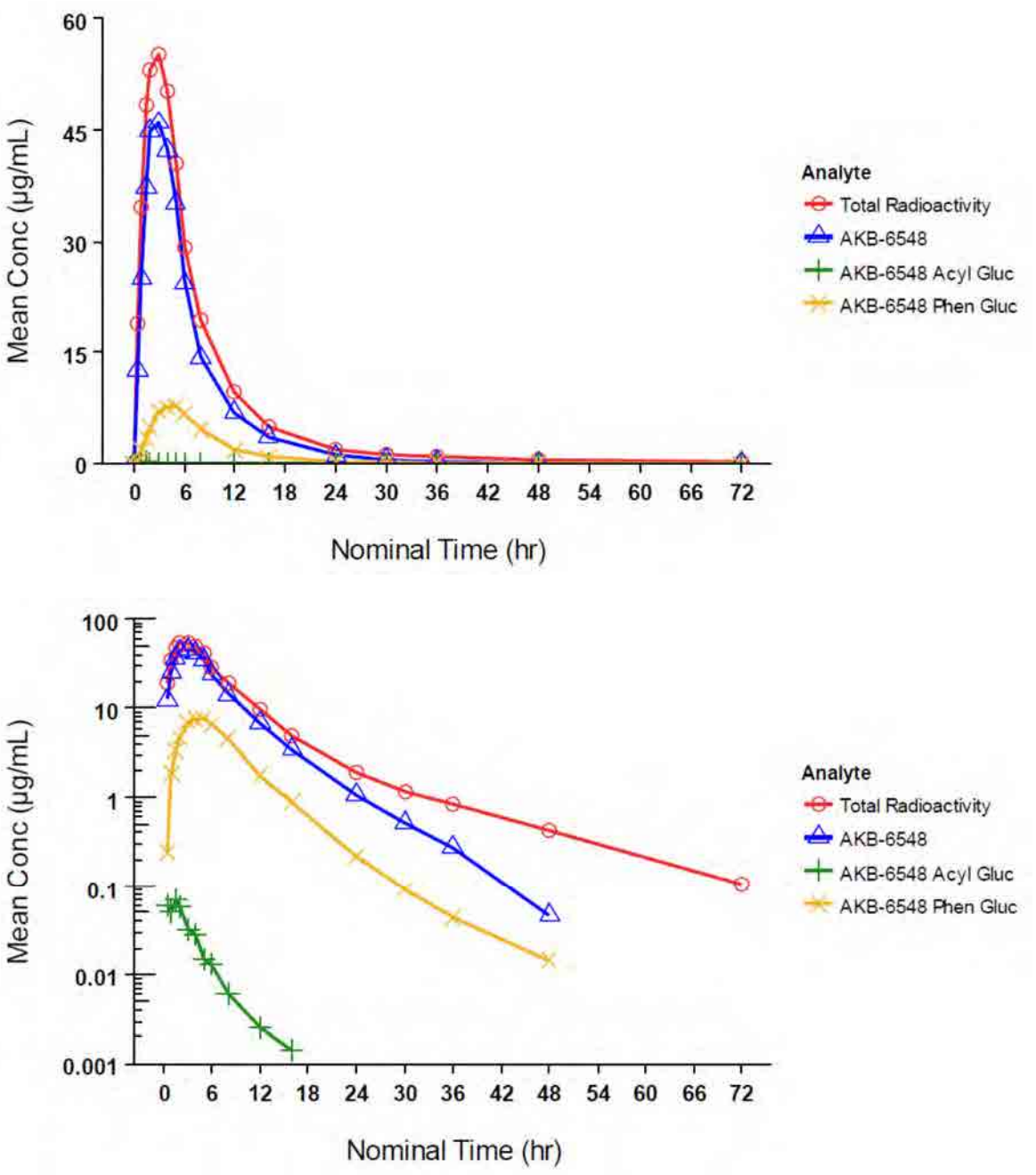
5.3.3.1—3 Table 10-1 より引用

2.7.6.7.2.3　薬物動態

(1) 血漿中濃度

総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度を図 2.7.6.7－1 に示した．

総放射能の最高血漿中濃度到達時間の中央値は投与後 2.5 時間（範囲：1.5～4 時間）であり，見かけ上二相性の消失を示した．MT-6548 及びアシルグルクロン酸抱合体の最高血漿中濃度到達時間の中央値は，それぞれ投与後 2.5 時間（範囲：1.5～4 時間）及び投与後 1.75 時間（範囲：0.5～4 時間）であった．O-グルクロン酸抱合体の最高血漿中濃度到達時間の中央値はわずかに遅く，投与後 5.0 時間（範囲：3～5 時間）であった．総放射能，MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度は同様の推移で消失したのに対し，血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度はより速やかに消失した．



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

図 2.7.6.7－1　血漿中総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体濃度推移（上：リニアスケール，下：片対数スケール）

5.3.3.1—3 Figure 11-1 より引用

(2)　血液中濃度／血漿中濃度比

放射能の血液中濃度／血漿中濃度比を算出し，放射性薬剤及び代謝物の RBC への分布を推定した．採血時間ごとの血液中濃度／血漿中濃度比の要約を表 2.7.6.7－4 に示した．

48 時間を除き，血液中濃度／血漿中濃度比は 0.504～0.546 の範囲であり，このことから MT-6548 及び代謝物は RBC に移行しないことが示された．48 時間のデータは，被験者 2 名（濃度比：0.895 及び 2.72）によるものであった．これら 2 名の被験者で 48 時間の濃度比がより高くなった原因は不明であり，当該時点のデータの解釈には注意が必要である．

表 2.7.6.7－4　各採血時間における血液中濃度／血漿中濃度比

Treatment		Time (hr)															
		0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	30	36	48	72
[14C]-vadadustat	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	4	2	0
	Mean	0.514	0.519	0.512	0.513	0.508	0.510	0.506	0.535	0.523	0.526	0.546	0.504	0.543	0.544	1.81	NR
	SD	0.0334	0.0208	0.0214	0.0225	0.0199	0.0183	0.0207	0.0262	0.0222	0.0390	0.0335	0.0346	0.0346	0.0603	1.29	NR

Abbreviations: N = number; SD = standard deviation; NR = Not Reported
Note: Values expressed in ratio.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—3 Table 11-2 より引用

(3)　血漿中総放射能，MT-6548 及び代謝物

総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータは，Phoenix WinNonlin（version 6.3，Pharsight 社）のノンコンパートメントモデルを用いて血漿中濃度から算出した．PK パラメータの算出には経過実時間を用いた．PK パラメータの要約を表 2.7.6.7－5 に示した．

薬物に関連する総放射能の大部分は MT-6548 によるものであった．MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の C_{max} の平均値は，総放射能の C_{max} の平均値のそれぞれ 83.4%，0.132%及び 13.5%を占めた（表 2.7.6.7－5）．MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値は，総放射能の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値のそれぞれ 75.9%及び 75.0%，0.0565%及び 0.0473%並びに 15.1%及び 14.9%であった（表 2.7.6.7－5）．これらのデータから，血漿中総放射能の約 90%は MT-6548 及び代謝物によるものであることが示された．

総放射能，MT-6548 及びアシルグルクロン酸抱合体の t_{max} の中央値は同程度で，それぞれ 2.5 時間，2.5 時間及び 1.75 時間であった（表 2.7.6.7－5）．O-グルクロン酸抱合体の t_{max} の中央値はこれらより遅く，投与後 5 時間であった．MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の $t_{1/2}$ の平均値は同程度で 6.43 時間及び 6.61 時間であり，アシルグルクロン酸抱合体の $t_{1/2}$ の平均値はこれらより短い 1.77 時間であった（表 2.7.6.7－5）．

MT-6548 と代謝物の PK パラメータの比較から，MT-6548 に対するアシルグルクロン酸抱合体の全身曝露量は 0.1%以下であることが示された（表 2.7.6.7－5）．MT-6548 に対する O-グルクロン酸抱合体の全身曝露量は 13%未満であった（表 2.7.6.7－5）．

表 2.7.6.7－5　血漿中総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

Parameter	Total Radioactivity[a]	Vadadustat	Vadadustat Acyl-Glucuronide	Vadadustat-O-Glucuronide
t_{max}, h (n=6)	2.50 (1.50, 4.00)	2.50 (1.50, 4.00)	1.75 (0.500, 4.00)	5.00 (3.00, 5.00)
C_{max}, µg/mL (n=6)	63.2 (19.2) [12.1]	52.7 (23.3) [12.3]	0.0835 (27.4) [0.0228]	8.54 (24.1) [2.06]
$AUC_{0\text{-last}}$, µg·h/mL (n=6)	432 (25.5) [110]	328 (24.6) [80.6]	0.244 (28.4) [0.0692]	65.3 (24.5) [16.0]
$AUC_{0\text{-}\infty}$, µg·h/mL (n=6)	440 (25.1) [111]	330 (24.4) [80.6]	0.208 (22.8) [0.0476] [b]	65.4 (24.4) [16.0]
k_{el}, h^{-1} (n=6)	0.0604 (69.9) [0.0423]	0.114 (25.3) [0.0289]	0.394 (7.15) [0.0281] [b]	0.110 (27.2) [0.0300]
$t_{1/2}$, h (n=6)	15.0(45.1) [6.75]	6.43 (28.7) [1.84]	1.77 (7.45) [0.132] [b]	6.61 (22.0) [1.45]
CL/F, L/h (n=6)	NC	2.100 (30.9) [0.649]	NC	NC
V_z/F, L (n=6)	NC	19.6 (42.0) [8.22]	NC	NC

Abbreviations: NC = not calculated, SD = standard deviation, CV = coefficient of variation
t_{max} is expressed as median and minimum-maximum.Other values are expressed as Mean, (CV%) and [SD].
[a] Units for C_{max} of total radioactivity is µg equivalents/mL. Units for $AUC_{0\text{-last}}$ and $AUC_{0\text{-}\infty}$ of total radioactivity are µg equivalents·h/mL.
[b] n=3
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—3 Table 14.2.1.5，Table 14.2.1.6，Table 14.2.1.7 及び Table 14.2.1.8 より引用（一部改変）

(4)　尿中総放射能，MT-6548 及び代謝物

採取間隔ごとの総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の累積尿中排泄率（投与量に対する割合）の要約を表 2.7.6.7－6 に，平均累積尿中排泄率を図 2.7.6.7－2 に示した．

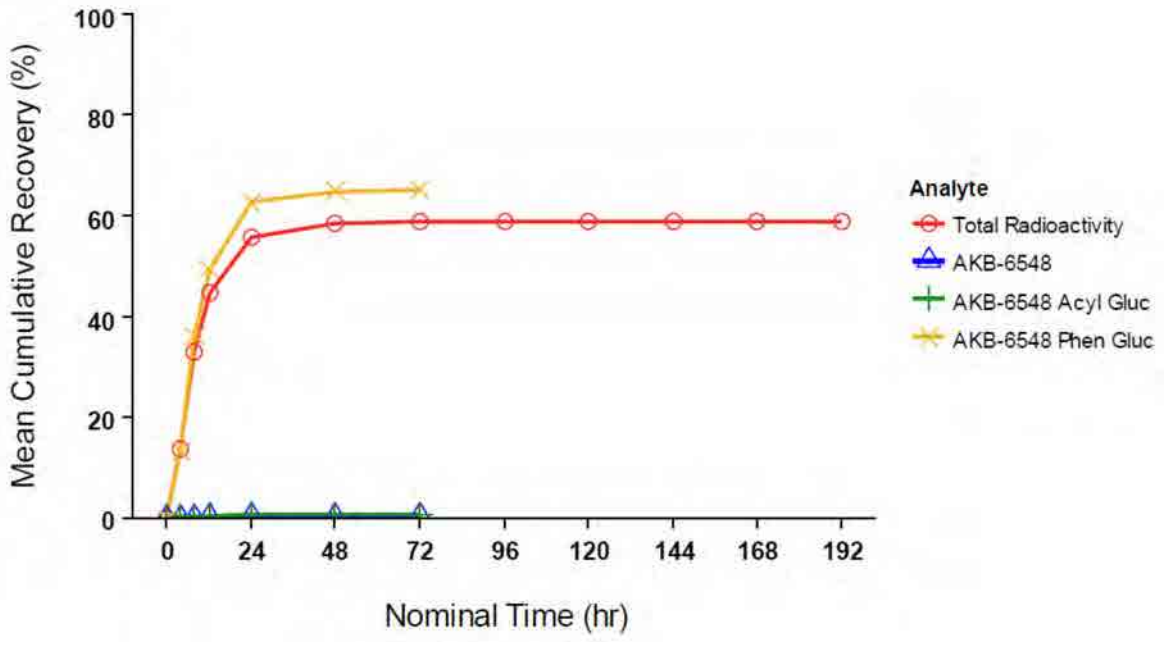
総放射能の平均累積尿中排泄率は総投与量の 58.9%で，主に O-グルクロン酸抱合体によるものであった．MT-6548 及びアシルグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ総投与量の 1%未満であった．投与後 24 時間以内に尿中放射能の 95%が排出され，投与後 72 時間までに総放射能の尿中排泄は完了すると考えられた．

なお，O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄率（投与量に対する割合）は，総放射能の尿中排泄率よりもわずかに高かった（投与後 72 時間の時点で 6.3%）（表 2.7.6.7－6）．このわずかな差は，主に放射能（シンチレーションカウンター）と代謝物（LC/MSMS）の測定に用いた 2 つの分析法の違いによるものと考えられた．

表 2.7.6.7－6　総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の平均累積尿中排泄率（投与量に対する%）

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

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



Note: Time 0 is a pre-dose collection; all other times mark the end of the collection interval. Time points where no sample was provided were denoted as zero for the cumulative recovery calculations.
AKB-6548: MT-6548, Acyl Gluc: acyl glucuronide, Phen Gluc: O-glucuronide

図 2.7.6.7－2　総放射能，MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の平均累積尿中排泄率（投与量に対する%）

5.3.3.1—3 Figure 11-3 より引用

(5)　糞中総放射能

採取間隔ごとの総放射能の累積糞中排泄率（投与量に対する割合）の要約を表 2.7.6.7－7 に示した．

糞中総放射能の 19%は投与後 24 時間以内に排泄され，80%が 48 時間以内に，90%が 72 時間以内に排泄された．総放射能の糞中排泄は投与後 144 時間までに完了すると考えられた．

表 2.7.6.7－7　総放射能の累積糞中排泄率（投与量に対する%）

Treatment		Time (hr)								
		0	24	48	72	96	120	144	168	192
[14-C]-Vadadustat	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	0	5.13	21.4	24.2	25.9	26.4	26.9	26.9	26.9
	SD	0	6.18	13.1	14.9	14.8	14.9	14.9	14.8	14.8

Abbreviations: N = number; SD = standard deviation
Values expressed as percent of total radioactivity.
Note: Time points where no sample was taken were denoted as zero for the cumulative recovery calculations. Time 0 is a pre-dose collection; all other times mark the end of the collection interval.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.1—3 Table 11-5 より引用

(6)　尿及び糞中への累積排泄量及び累積排泄率

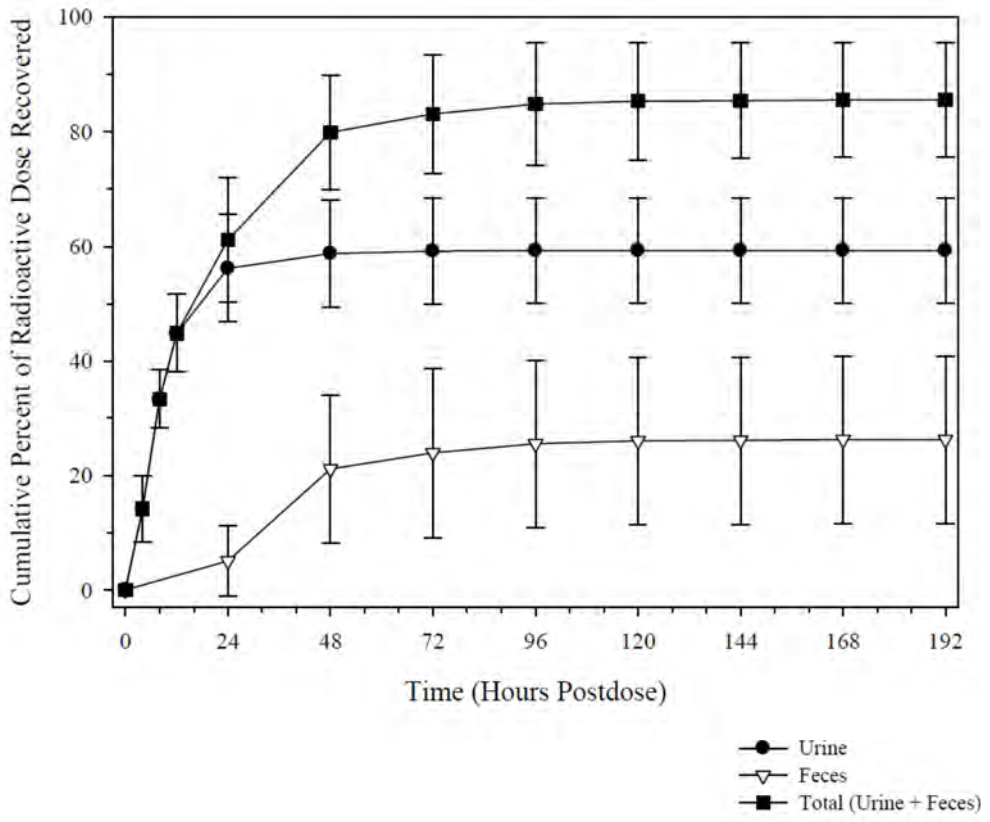
尿及び糞中総放射能の平均累積排泄量及び累積排泄率を表 2.7.6.7－8 に要約し，累積排泄率の投与量に対する割合を図 2.7.6.7－3 に示した．

尿及び糞中放射能の平均累積排泄率から，薬物に関連する放射能の尿中排泄率（58.9%）は糞中排泄率（26.9%）のほぼ 2 倍であったことが示された．

表 2.7.6.7－8　尿，糞中及び総放射能の平均累積排泄量及び累積排泄率（投与量に対する%）

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

5.3.3.1—3 Table 11-6 より引用



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

図 2.7.6.7－3　尿，糞中及び総放射能の平均累積排泄率（投与量に対する%）

5.3.3.1—3 Appendix 16.1.13 Figure 2 及び Appendix 16.1.13 Table 6 より引用

2.7.6.7.2.4　安全性

(1) 有害事象

1) 有害事象の簡潔な要約

2名の被験者に計5件の有害事象が認められた．有害事象の程度はすべて軽度で，5件中4件は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．有害事象はすべて治験終了時までに回復し，治療を必要とした有害事象はなかった．有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．また，重篤な有害事象又は死亡は報告されなかった．

2) 有害事象の表示

有害事象の一覧を表 2.7.6.7－9 に示した．

表 2.7.6.7－9　器官別大分類別基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	**Severity**	**Relationship**	**Vadadustat** **N = 6**
				n (%)
Any Adverse Event				2 (33.3)
		Mild		2 (33.3)
Gastrointestinal Disorders:	**胃腸障害：**			2 (33.3)
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	Mild	Possibly	1 (16.7)
Diarrhoea	下痢	Mild	Possibly	1 (16.7)
Eructation	おくび	Mild	Possibly	1 (16.7)
Nausea	悪心	Mild	Possibly	1 (16.7)
Injury, Poisoning, and Procedural Complications:	**傷害、中毒および処置合併症：**			1 (16.7)
Chemical injury	化学的損傷	Mild	Unrelated	1 (16.7)

Each subject was only counted once per System Organ Class and Preferred Term.
Percentages are based on the number of subjects receiving that treatment in the Safety population.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA, MedDAR/J version: 16.0
5.3.3.1―3 Table 12-1 より引用（一部改変）

(2) 臨床検査値

臨床検査値について, 臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった. すべての被験者で基準値範囲を逸脱した項目が少なくとも 1 つは認められたが，治験担当医師により有害事象と判断された臨床検査値異常はなかった．また，臨床的に意義のある臨床検査値異常は報告されなかった.

(3) バイタルサイン

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから治験終了時までの平均変化量 (SD) は, それぞれ -8.8（7.94）mmHg 及び -2.3（7.53）mmHg であった．その他のバイタルサインのパラメータについて，ベースラインからの明らかな変化は認められなかった.

バイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった.

2.7.6.7.3　結論

- 約 100 μCi の［^{14}C］標識体を充填した MT-6548 を 650 mg 投与したときの放射能の総排泄率は 85.9%であった．
- 血漿中の薬物関連放射能の大部分は MT-6548 によるものであった．MT-6548 の C_{max} の平均値は総放射能の 83.4%を占め，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値はそれぞれ総放射能の 75.9%及び 75.0%であった．
- アシルグルクロン酸抱合体の平均曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）は血漿中総放射能の 0.1%未満であり，O-グルクロン酸抱合体の平均曝露量は血漿中総放射能の約 15%であった．
- 48 時間を除き，血液中濃度／血漿中濃度比は 0.504～0.546 の範囲であり，このことから MT-6548 及び代謝物は RBC に移行しないことが示された．
- 総放射能の平均累積尿中排泄率は総投与量の 58.9%で，主に O-グルクロン酸抱合体によるものであった．MT-6548 及びアシルグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ総投与量の 1%未満であった．これらのデータから，MT-6548 の主な排泄経路はグルクロン酸抱合を介した O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄であると考えられた．
- 総放射能の約 27%は投与後 144 時間までに糞中に排泄された．
- 尿及び糞中放射能の平均累積排泄率から，薬物に関連する放射能の尿中排泄率（58.9%）は糞中排泄率（26.9%）のほぼ 2 倍であったことが示された．
- MT-6548 は概して安全で，忍容性は良好であった．
- 2 名の被験者に計 5 件の有害事象が認められた．有害事象の程度はすべて軽度で，5 件中 4 件は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．有害事象はすべて治験終了時までに回復し，治療を必要とした有害事象はなかった．重篤な有害事象又は死亡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．
- 収縮期血圧及び拡張期血圧は，ベースラインから治験終了時までの平均変化量（SD）がそれぞれ -8.8（7.94）mmHg 及び -2.3（7.53）mmHg であり低下を認めたが，バイタルサイン又は臨床検査値に臨床的に意義のある傾向は認められなかった．

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）

添付資料：5.3.3.2—1 参考資料

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8－1 に示した.

表 2.7.6.8－1 試験方法

項目	内容
試験課題名	A PHASE 2A SINGLE DOSE, OPEN LABEL STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF AKB-6548 IN SUBJECTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD), STAGES 3 AND 4
試験番号	AKB-6548 CI-0003
試験実施国，実施施設数	アメリカ，2 施設
試験実施期間	20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日（最初の被験者の登録）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の完了）
開発のフェーズ	第 II 相
目的	(1) 主目的 1) MT-6548 を単回経口投与したときの薬物動態（以下，PK）プロファイルを評価する. 2) ステージ 3｛推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）：30～59 mL/min｝及びステージ 4（eGFR：30 mL/min 未満でかつ透析治療を開始していない）の慢性腎臓病（以下，CKD）患者に MT-6548 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する. (2) 副次目的 1) MT-6548 を単回経口投与し 8，12 及び 24 時間後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. 2) MT-6548 を単回経口投与したときの探索的バイオマーカー｛血管内皮増殖因子（以下，VEGF），ペプシジン，トランスフェリン，シスタチン C，アディポネクチン及び血清フェリチン値｝の変化量を評価する.
試験デザイン	多施設共同，非盲検，単回投与試験 被験者は CKD の状態に応じて，以下のいずれかのコホートに割り当てられた. コホート 1：CKD のステージ 3 コホート 2：CKD のステージ 4
被験者数	［計画時］ 最小 16 名（各コホート 8 名）～最大 28 名（各コホート 14 名） ［解析時］ Intent-to-treat（以下，ITT）集団：22 名，PK 解析対象集団：22 名（いずれもコホート 1；10 名，コホート 2；12 名）
対象（主な選択基準）	- 年齢が 18 歳以上 79 歳以下 - ステージ 3 又はステージ 4 の CKD 患者

表 2.7.6.8－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（バッチ番号），用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 200 mg カプセル及び 300 mg カプセル（バッチ番号；[redacted]） 用量及び投与方法： MT-6548 500 mg（200 mg 1 カプセルと 300 mg 1 カプセル）を単回，経口投与した．被験者は治験薬投与前少なくとも 4 時間絶食とし，糖尿病用の標準的な朝食（米国糖尿病学会のガイドラインに従って，1 日 2200 カロリーの食事に基づく朝食）を摂取している途中に，治験薬を服用した．
試験期間	スクリーニング期間：Day -21～Day -2 観察期間：治験薬投与の前日（Day -1）～投与 24 時間後（Day 2） 後観察来院：Day 8
評価項目	(1) PK PK パラメータ：C_{max}，T_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，$AUC_{0-\tau}$，$AUC_{0-\infty}$，CL/F，V_z/F (2) 薬力学（以下，PD） EPO と探索的バイオマーカー（VEGF，ヘプシジン，トランスフェリン，シスタチン C，アディポネクチン及び血清フェリチン値）のベースラインからの変化量 (3) 安全性 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体検査
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.8－2 に示した．
統計手法	安全性及び PD の主要な解析は，ITT 集団を対象として実施した． 全体的な安全性及び忍容性は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図並びに身体検査により評価した．適宜，要約の中にベースラインからの変化量及びシフトテーブルを含めた．有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 13.0 を用いてコーディングした． PK について，血漿中 MT-6548 濃度及び PK パラメータはコホートごとに記述統計量を算出した．MT-6548 濃度の幾何平均値をコホートごとに算出し，MT-6548 濃度-時間プロファイルをプロットした（リニアスケール及び片対数スケール）． コホートごと及び時点ごとの EPO の要約を表に示した．EPO，網状赤血球数及び探索的バイオマーカーは，コホートごと及び時点ごとに記述統計量を算出した． 血漿中 MT-6548 濃度と EPO の変化量の関係性を探索的に検討した．

表 2.7.6.8－2　検査，観察スケジュール

	Screen Visit	Admission Day[1]	Dosing/ Day[9]	Discharge (24 hr)	F/U Phone	F/U Visit
Visit	1	2	3		4	5
Study Day	-21 to -2	-1	1	2	3	8
Informed Consent	X					
Inclusion/Exclusion Criteria	X					
Medical History	X					
Body Height	X					
Body Weight	X	X	X	X		X
Physical Examination[2]	X	X	X			X
Alcohol / Drug Screen	X	X				
Safety Urinalysis	X					
Serum Pregnancy	X	X				
Serology (HbsAg, HIV, HCV)	X					
Dose under observation			X			
Serum Chemistry[3]	X	X	X	X		X
Hematology and Coagulation Studies[3,4]	X	X	X	X		X
12-lead Electrocardiogram[5]	X		X	X		
Pharmacokinetic and metabolite Blood Draws[6]			X	X		
EPO and Exploratory Biomarkers[7]			X	X		
Vital Signs Monitoring[8]	X	X	X	X		X
Serum Fe, TIBC, and Ferritin	X		X	X		
12 hour Urine Collection			X			
Concomitant Medication review	X	X	X	X	X	X
Adverse Event Monitoring			X	X	X	X

F/U = Followup; HbsAg = Hepatitis B surface antigen; HIV = human immunodeficiency virus; HCV = Hepatitis C virus; Fe = Iron; TIBC = Total iron-binding capacity

[1] The admission labs were reviewed prior to dosing

[2] Physical exams were performed as needed for clinical symptomatology on admission and dosing days.

[3] Complete blood count (CBC), Serum Chemistry and coagulation studies were performed at screening, following admission on Day -1, and on Day 1 prior to dosing and at 8, 12, and 24 hours following dosing.

[4] Includes reticulocyte count, prothrombin time [PT], and partial thromboplastin time [PTT].

[5] ECG was performed at screening, prior to dosing and at 4, 8, 12, and 24 hours following dosing. ECGs were to be performed prior to blood draws when possible.

[6] PK blood draws were performed prior to dosing and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, and 24 hours post dosing. All draws were to be ± 3 minutes of designated interval with the exception of the 24 hour time point which could have been ±15 minutes. Backup plasma samples for up to six time points yet TBD will be used for metabolite analysis.

[7] EPO and Exploratory Biomarker blood draws were drawn prior to dosing and at 8, 12, and 24 hours post dosing.

[8] Heart rate, respiratory rate, body temperature and blood pressure assessed in the seated position after resting for 5 minutes. Vital signs were to be taken prior to blood draws when possible. On Day 1, vital signs were taken before dosing and at 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours after dosing.

[9] Subjects could have elected to be released from the clinic following the 12 hour post dose tests, and return to the clinic the following morning, 24 hours post dose (Study Day 2).

5.3.3.2—1 Table 1 より引用

2.7.6.8.2　結果の要約

2.7.6.8.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8－3 に示した．22 名の被験者が本治験に登録された．すべての被験者が治験薬の投与を受けて治験を完了し，ITT 集団及び PK 解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.8－3　被験者の内訳

	Cohort 1 CKD Stage 3 n (%)	Cohort 2 CKD Stage 4 n (%)	Total n (%)
Enrolled	10	12	22
ITT Population[1]	10 (100)	12 (100)	22 (100)
PK Evaluable Population[2]	10 (100)	12 (100)	22 (100)
Completed	10 (100)	12 (100)	22 (100)
Withdrawn	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ITT = intent-to-treat; PK = pharmacokinetic
[1] The ITT population consists of all enrolled subjects who received any amount of study medication.
[2] The PK Evaluable population consists of all ITT subjects who had adequate and reliable vadadustat plasma concentration data for evaluation of pharmacokinetics.
Note: All percentage calculations were based on the ITT population as the denominators.
vadadustat: MT-6548
5.3.3.2—1 Table 4 より引用

2.7.6.8.2.2　被験者背景

被験者の人口統計学的特性及び主要なベースラインの特性を表 2.7.6.8－4 に要約した．人口統計学的及びベースラインの特性は，被験者を CKD のステージ 3 又は 4 に分類するときに用いた eGFR 及びクレアチニンクリアランス（12 時間）を除いて，コホート間で類似していた．

表 2.7.6.8－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT 集団）

Demographic or baseline characteristic		CKD Stage 3 (N=10)	CKD Stage 4 (N=12)	Total (N=22)
Sex, n (%)	Male	5 (50.0)	4 (33.3)	9 (40.9)
	Female	5 (50.0)	8 (66.7)	13 (59.1)
Age (years)	Mean (SD)	63.0 (12.9)	64.4 (10.0)	63.8 (11.1)
	Range	37 - 78	46 - 77	37 - 78
Race, n (%)	White	9 (90.0)	11 (91.7)	20 (90.9)
	Black or African American	0 (0)	1 (8.3)	1 (4.5)
	American Indian or Alaskan Native	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Not Hispanic or Latino	10 (100)	12 (100)	22 (100)
Height (cm)	Mean (SD)	167.06 (9.56)	162.96 (10.64)	164.82 (10.14)
	Range	148.6 – 182.0	146.0 – 182.0	146.0 – 182.0
Baseline Weight[1] (kg)	Mean (SD)	79.30 (16.78)	83.56 (19.46)	81.62 (17.99)
	Range	52.8 – 106.1	57.7 – 116.3	52.8 – 116.3
Baseline BMI[1] (kg/m^2)	Mean (SD)	28.38 (5.62)	31.14 (4.68)	29.89 (5.19)
	Range	23.3 – 38.3	25.0 – 38.9	23.3 – 38.9
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)[2]	Mean (SD)	45.22 (8.54)	24.39 (3.31)	33.86 (12.23)
	Range	31.5 – 55.1	19.1 – 28.5	19.1 – 55.1
Creatinine Clearance Over 12 Hours[3]	Mean (SD)	58.13 (22.40)	33.66 (5.37)	44.78 (19.64)
	Range	22.4 – 95.5	23.5 – 39.0	22.4 – 95.5

[1] Baseline is defined as the Day 1 pre-dose measurement. If missing, the last measurement prior to dosing was used.
[2] eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 x (Screening Creatinine)**(-1.154) x (AGE)**(-0.203) x (0.742 if female) x (1.212 if African American) (conventional units).
[3] Calculated as (UCR*V)/PCR, where UCR is the urine creatinine (mg/dL); PCR is the plasma creatinine (mg/dL); V is the urine flow rate (total urine volume/total collection time)
5.3.3.2—1 Table 5 より引用

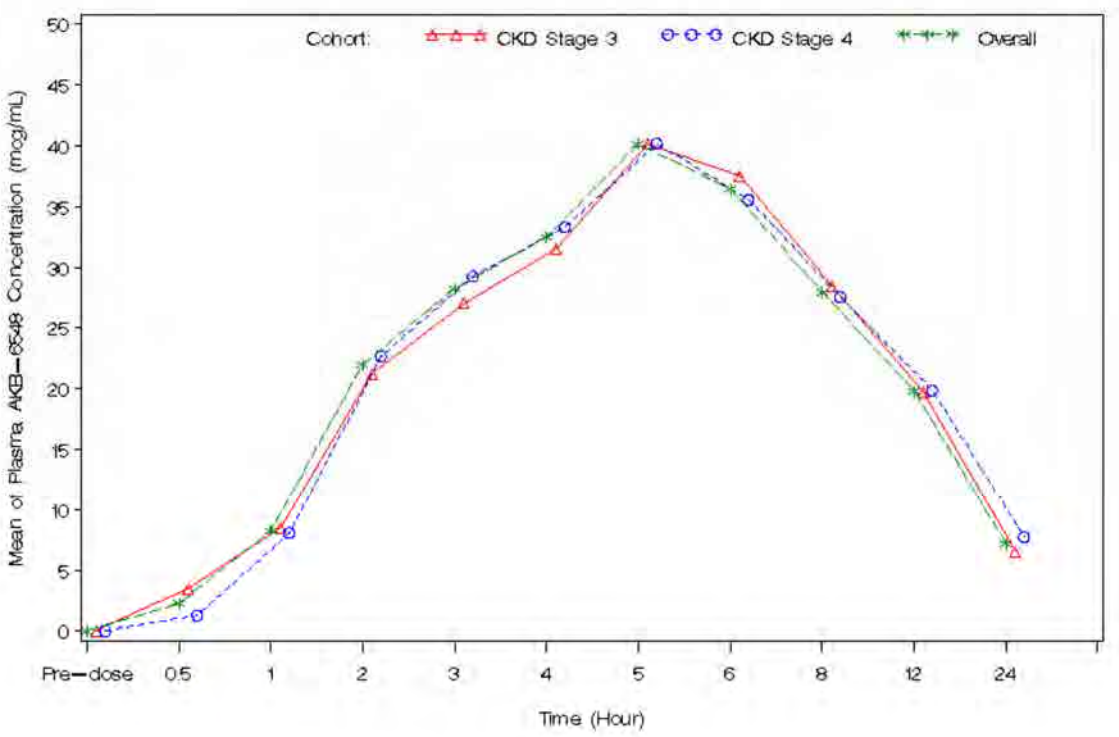
2.7.6.8.2.3　薬物動態及び薬力学

(1) PK

CKDステージ3及びCKDステージ4のコホートにおけるMT-6548の平均血漿中濃度推移及びPKパラメータを図 2.7.6.8－1及び表 2.7.6.8－5に示した. 平均血漿中濃度推移及びPK

パラメータは，CKDステージ3とCKDステージ4のコホートでよく類似していた．

eGFRと$t_{1/2}$の相関を図 2.7.6.8－2に示した．全体的に，MT-6548の$t_{1/2}$はeGFRと反比例していた．



AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.8－1　血漿中 MT-6548 濃度（平均値）の推移（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.2—1 Figure 2 より引用

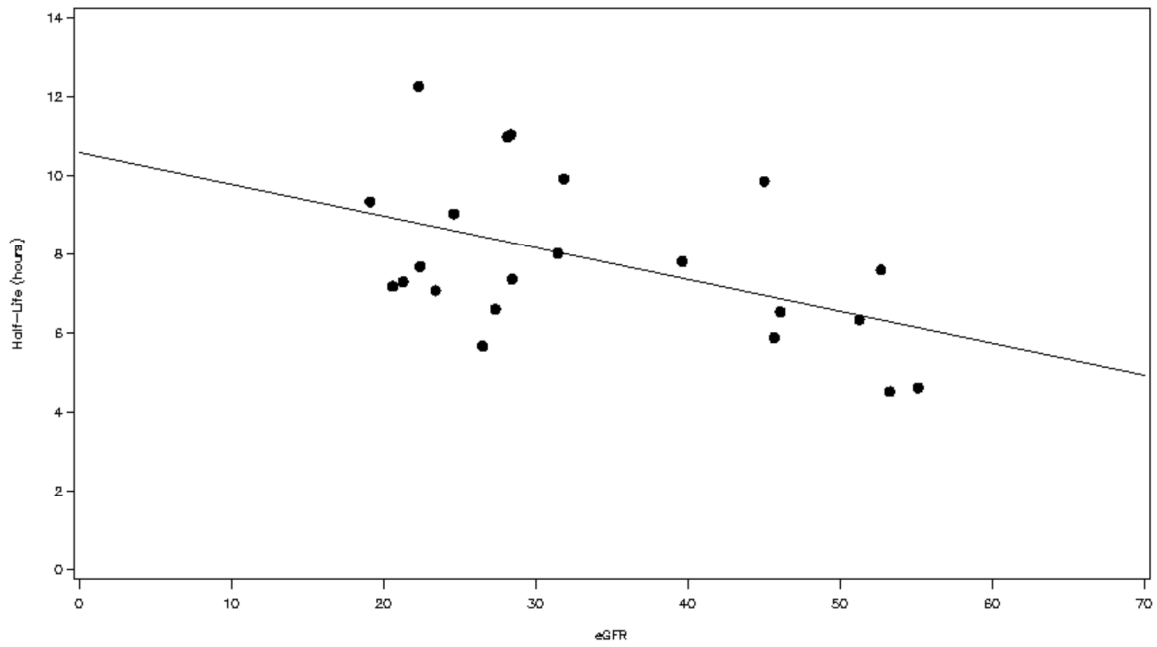
表 2.7.6.8－5　MT-6548 の薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

	CKD Stage 3 (n=10)	CKD Stage 4 (n=12)	Total (n=22)
Cmax (mcg/mL)	44.744 (14.158)	43.198 (14.784)	43.901 (14.178)
Tmax[1] (hr)	5.500 (1.0 – 8.0)	5.000 (2.0 - 6.0)	5.000 (1.0 – 8.0)
λz (1/hr)	0.105 (0.029)	0.086 (0.020)	0.095 (0.026)
t½ (hr)	7.119 (1.896)	8.468 (2.057)	7.855 (2.057)
$AUC_{(0-\tau)}$ (mcg*hr/mL)	466.361 (160.520)	473.005 (170.842)	469.985 (162.305)
$AUC_{(0-\infty)}$ (mcg*hr/mL)	540.272 (209.759)	577.469 (253.120)	560.561 (229.731)
CL/F (L/hr)	1.069 (0.432)	0.994 (0.329)	1.028 (0.372)
Vd/F (L)	10.039 (1.907)	11.578 (3.295)	10.878 (2.804)

[1] Median (range) reported for Tmax.

λ_z: k_{el}, $AUC_{(0-\tau)}$: $AUC_{0-\tau}$, $AUC_{(0-\infty)}$: $AUC_{0-\infty}$, Vd/F: V_z/F

5.3.3.2—1 Table 7 より引用



Regression Equation:
thalf = 10.57785 - 0.080416*eGFR

RSQUARE=0.2287

図 2.7.6.8－2　eGFR と $t_{1/2}$ の相関（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.2—1 Figure 3 より引用

(2) PD

PD パラメータの要約を表 2.7.6.8－6 に示した.

CKD ステージ 3 及び 4 のいずれのコホートでも，平均 EPO は治験薬投与 8 時間後及び 12 時間後で上昇が認められた. 両時点の EPO 濃度のベースラインからの上昇は, CKD ステージ 3 のコホートと比較して CKD ステージ 4 のコホートで大きかった．EPO 濃度は，投与 24 時間後にベースラインに戻った.

ベースラインのヘプシジンの平均値は，CKD ステージ 3 のコホートと比較して CKD ステージ 4 のコホートで高かった．治験薬投与後，CKD ステージ 3 及び 4 いずれのコホートでも，ヘプシジンの平均値はベースラインから低下した．また，いずれのコホートでも，トランスフェリンの平均値はベースラインから低下した．ベースラインと投与 24 時間後を比較すると，その他の PD パラメータ（VEGF，シスタチン C，アディポネクチン及び血清フェリチン値）に一貫した傾向又は変化は認められなかった.

表 2.7.6.8－6　薬力学パラメータのベースライン平均値及び平均変化量（ITT 集団）

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

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

2.7.6.8.2.4　安全性

(1) 有害事象

1) 有害事象の簡潔な要約

治験中に，全体の36.4%（8／22名）の被験者で有害事象が認められた（表 2.7.6.8－7）．各コホートの有害事象の発現割合は，CKDステージ3で60.0%（6／10名），CKDステージ4で16.7%（2／12名）であった．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は，CKDステージ3の40.0%（4／10名）及びCKDステージ4の8.3%（1／12名）で認められた．

表 2.7.6.8－7　有害事象の要約（ITT 集団）

	CKD Stage 3 (N=10)	CKD Stage 4 (N=12)	Total (N=22)
Subjects with any TEAE	6 (60.0)	2 (16.7)	8 (36.4)
Subjects with any study drug-related TEAE	4 (40.0)	1 (8.3)	5 (22.7)
Subjects with any Serious TEAE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adverse event resulting in discontinuation	0 (0)	0 (0)	0 (0)

5.3.3.2—1 Table 17 より引用

2) 有害事象及び副作用

器官別大分類及び基本語別の有害事象及び副作用を，表 2.7.6.8－8及び表 2.7.6.8－9に示した．

治験中に，8名の被験者に計18件の有害事象が認められた．有害事象の発現割合は，CKDステージ4のコホート｛16.7%（2／12名）｝と比較して，CKDステージ3のコホート｛60.0%（6／10名）｝で高かった．同様に，副作用の発現割合は，CKDステージ4のコホート｛8.3%（1／12名）｝と比較して，CKDステージ3のコホート｛40.0%（4／10名）｝で高かった．2名以上に認められた有害事象は，悪心（CKDステージ3の2名）のみであった．2名に認められた悪心はともに，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された．有害事象の多くは，程度は軽度（7名，12件）又は中等度（1名，4件）であった．程度が高度の有害事象は，CKDステージ3の1名に2件（頻脈及び低血圧）認められ，この頻脈及び低血圧はともに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．CKDステージ3の被験者に認められた軽度の皮膚乳頭腫及びCKDステージ4の被験者に認められた軽度の背部痛を除く有害事象は，治験終了までに回復が認められた．皮膚乳頭腫及び背部痛は，治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され，治験終了時には軽快した．

表 2.7.6.8－8　器官別大分類及び基本語別有害事象（ITT 集団）

SOC Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	CKD Stage 3 (N=10)	CKD Stage 4 (N=12)	Total (N=22)
Number of Subjects with any TEAE		6 (60.0)	2 (16.7)	8 (36.4)
Cardiac Disorders	**心臓障害**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Tachycardia	頻脈	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	2 (20.0)	0 (0)	2 (9.1)
Nausea	悪心	2 (20.0)	0 (0)	2 (9.1)
Vomiting	嘔吐	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
General Disorders and Administration Site Conditions	**全身障害および投与局所様態**	1 (10.0)	1 (8.3)	2 (9.1)
Catheter Site Inflammation	カテーテル留置部位炎症	0 (0)	1 (8.3)	1 (4.5)
Pyrexia	発熱	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	2 (20.0)	1 (8.3)	3 (13.6)
Back pain	背部痛	0 (0)	1 (8.3)	1 (4.5)
Myalgia	筋痛	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Pain in Extremity	四肢痛	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Neoplasms Benign, Malignant, and Unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Skin Papilloma	皮膚乳頭腫	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Nervous System Disorders	**神経系障害**	1 (10.0)	1 (8.3)	2 (9.1)
Headache	頭痛	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Somnolence	傾眠	0 (0)	1 (8.3)	1 (4.5)
Tremor	振戦	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	0 (0)	1 (8.3)	1 (4.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0)	1 (8.3)	1 (4.5)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**皮膚および皮下組織障害**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Cold Sweat	冷汗	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Vascular Disorders	**血管障害**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Hypotension	低血圧	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)

TEAE = Treatment Emergent Adverse Events

Note: If a patient has more than one event with a given preferred term, it is counted for each event in the count of events for that preferred term, and counted once for that patient in the count of patients for that preferred term. Similarly if a patient has more than one event with a given system organ class, it is counted for each event in the count of events for that system organ class, and counted once for that patient in the count of patients for that preferred term.

MedDRA, MedDRA/J version: 13.0

5.3.3.2―1 Table 18 より引用（一部改変）

表 2.7.6.8－9　器官別大分類及び基本語別副作用（ITT 集団）

SOC Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	CKD Stage 3 (N=10)	CKD Stage 4 (N=12)	Total (N=22)
Number of Subjects with any study drug-related TEAE		4 (40.0)	1 (8.3)	5 (22.7)
Cardiac Disorders	**心臓障害**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Tachycardia	頻脈	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	2 (20.0)	0 (0)	2 (9.1)
Nausea	悪心	2 (20.0)	0 (0)	2 (9.1)
Vomiting	嘔吐	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
General Disorders and Administration Site Conditions	**全身障害および投与局所様態**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Pyrexia	発熱	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Myalgia	筋痛	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Nervous System Disorders	**神経系障害**	1 (10.0)	1 (8.3)	2 (9.1)
Headache	頭痛	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Somnolence	傾眠	0 (0)	1 (8.3)	1 (4.5)
Tremor	振戦	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	0 (0)	1 (8.3)	1 (4.5)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0)	1 (8.3)	1 (4.5)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**皮膚および皮下組織障害**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Cold Sweat	冷汗	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Vascular Disorders	**血管障害**	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)
Hypotension	低血圧	1 (10.0)	0 (0)	1 (4.5)

TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
Note: If a patient has more than one event with a given preferred term, it is counted for each event in the count of events for that preferred term, and counted once for that patient in the count of patients for that preferred term. Similarly if a patient has more than one event with a given system organ class, it is counted for each event in the count of events for that system organ class, and counted once for that patient in the count of patients for that preferred term.
MedDRA, MedDRA/J version: 13.0
5.3.3.2―1 Table 19 より引用（一部改変）

3) 死亡，重篤な有害事象，中止に至った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又はその他の重要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．

4) 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び凝固検査の検査値の平均値に，臨床的に意義のある変化は認められなかった．

5) バイタルサイン

バイタルサインの平均値に明らかな傾向やコホート間の違いは認められなかった.

6) 心電図

心電図パラメータの平均値に明らかな傾向やコホート間の違いは認められなかった. 治験中に，投与前値から60 msを超えるQTc延長は認められなかった．治験で規定された心電図検査で，臨床的に意義のある異常は認められなかった.

7) 身体検査

治験中の身体検査で，臨床的に意義のある所見はなかった.

2.7.6.8.3　結論

- MT-6548 を 500 mg 投与したとき，すべての PK パラメータは CKD ステージ 3 のコホートと CKD ステージ 4 のコホートでよく類似していた.
- MT-6548 の $t_{1/2}$ は，健康成人の結果（平均 4.8 時間）（AKB-6548-CI-0001 試験）と比較して，CKD 患者（平均 7.9 時間）で少し長かった.
- CKD ステージ 3 及び 4 のいずれのコホートでも，平均 EPO は MT-6548 の投与 8 時間後及び 12 時間後で上昇が認められた.
- EPO のベースラインからの上昇は，CKD ステージ 3 のコホートと比較して CKD ステージ 4 のコホートで大きかった.
- MT-6548 の投与後，ヘプシジン及びトランスフェリンの平均値はベースラインから低下した.
- CKD ステージ 3 及び 4 の被験者に MT-6548 500 mg を単回投与したとき，概して安全で忍容性は良好であった.

2.7.6.9　エスノブリッジング試験（CI-0020 試験）

添付資料：5.3.3.3—1　評価資料

2.7.6.9.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9—1 に示した.

表 2.7.6.9—1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vadadustat (AKB-6548) in Healthy Japanese and Caucasian Subjects
試験番号	AKB-6548-CI-0020
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 10 月 26 日（最初の被験者のスクリーニング）～2016 年 1 月 28 日（最後の被験者の完了）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	日本人及び白人の健康成人を対象に，MT-6548 を反復漸増経口投与したときの薬物動態（以下，PK），薬力学（以下，PD），安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	単施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験 3 つの用量漸増コホートで，MT-6548 又はプラセボを反復経口投与した．各コホートは日本人 8 名及び白人 8 名から成り，これらの被験者を MT-6548 投与群又はプラセボ投与群に 3：1 の比率でランダムに割付けた（日本人 MT-6548 投与群；6 名，日本人プラセボ投与群；2 名，白人 MT-6548 投与群；6 名，白人プラセボ投与群；2 名）.
被験者数	［計画時］最大 48 名（日本人；24 名，白人；24 名） ［登録時］48 名（日本人；24 名，白人；24 名） ［解析時］48 名（日本人；24 名，白人；24 名）
対象（選択基準及び除外基準）	［選択基準］ 以下の選択基準を満たす者を対象とした. (1) 治験の必要事項（例：食事，運動，たばこ及びアルコール制限）を理解し，それを遵守する意思があり，書面による同意が得られた者 (2) 年齢が 20 歳以上 55 歳以下の男性又は女性 (3) BMI が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下，かつ体重が 45 kg 以上 90 kg 以下（日本人）又は 50 kg 以上 100 kg 以下（白人）の者 (4) 白人被験者はヨーロッパ又はラテンアメリカ系の者 (5) 既往歴，心電図，バイタルサイン及び臨床検査により健康であることが確認できた者（ただし，治験担当医師が必要と判断した場合，適格性を確認するため，スクリーニング期又は Day -2 に心電図，バイタルサイン及び臨床検査の再検査を 1 度行うことができることとした.）

表 2.7.6.9－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(6) 女性被験者は妊婦及び授乳婦でないこと．妊娠する可能性のある女性は，許容される避妊法を実施することができ，その意思があることかつスクリーニング期及び Day -2 においてβヒト絨毛性ゴナドトロピン（βHCG）検査が陰性であること．また，閉経後（最終月経から 1 年は経過）の女性は，卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 35 U/L を超えていること (7) 精管切除術を受けていない男性は，許容される避妊法を実施することができ，その意思があること (8) 治験薬投与開始前 28 日以内にスクリーニングを終えた者 以下の選択基準は日本人に適用した． (9) 生誕地が日本である者 (10)生物学的な 2 人の親及び 4 人の祖父母が日本人であることを面談で確認できた者 (11)スクリーニング時点で，日本国外の滞在期間が 10 年以下の者 (12)食事を含む生活習慣が，日本を離れてから大きく変わっていない者 ［除外基準］ 以下の除外基準に 1 つでも該当する者は対象から除外した． (1) 1 日 5 本超のたばこを常用している者，治験中に喫煙を始める予定のある者，スクリーニング期又は Day -2 で，たばこを使用していた又は現在ニコチン製品（パッチ，ガム等）を使用している者 (2) スクリーニング期又は Day -2 の乱用薬物又はアルコール尿検査において陽性であった者 (3) 過去 1 年以内の薬物中毒，薬物乱用又はアルコール依存の既往の自己申告があった者 (4) 治験担当医師の判断に基づき，食物又は薬物の問題となるアレルギーを有する者 (5) スクリーニング前又はスクリーニング期から Day -2 の入院までの期間に，以下の状態に 1 つでも該当する者 - 過去 2 ケ月間における重大な外傷又は手術歴 - 14 日以内の急性感染症 - 過去 5 年以内の悪性腫瘍（基底細胞癌を除く） - 治験担当医師により，薬物の吸収，分布，代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性がある状態であると判断された者 (6) 心血管，呼吸器，肝臓，腎臓，胃腸，内分泌系，神経学的，免疫学的又は精神医学的な障害又は疾患のうち，治験担当医師の意見又は治験依頼者のメディカルモニターとの協議に基づき，治験に参加することにより被験者に新たなリスクがある，又は治験結果に影響を及ぼす可能性があると考えられる 1 つ以上の既往歴又は現病歴を有する者 (7) 治験担当医師により臨床的に意義があると判断された臨床検査値の異常を認めた者 注：臨床検査は，適格性の確認のために 1 度再検査できる．

表 2.7.6.9－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(8) ALT，AST，GGT，ALP 又は直接ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の者．糸球体ろ過量（以下，GFR）（Cockcroft-Gault 式）が 80 mL/min/1.73m^2 未満の者注：臨床検査は，適格性の確認のために 1 度再検査できることとした． (9) Hb 値，フェリチン値，トランスフェリン飽和度（以下，TSAT）が基準値範囲外の者 (10)過去 3 ケ月以内に治験実施施設の標高より 2500 フィートを超える高地に長期滞在（連続 7 日間超）した者（飛行機への搭乗は除く） (11)以下に示す禁止薬物又は食物を 1 度以上摂取した者 - アルコール飲料（例：ビール，ワイン，蒸留酒）の過剰摂取（1 日 3 杯超）：アルコール乱用の既往がある又は治験中のアルコール飲料摂取制限を遵守する意思がない - Day -2 の前 30 日以内又は治験薬の半減期の 5 倍以内（いずれか長い期間）の，治験薬（新しい化学物質）又は生物学的製剤の使用 - Day -2 の前 14 日以内の，市販薬，サプリメント又はハーブ療法（セントジョンズワートを含む）を含むあらゆる薬物の使用（1 日あたり 2 g 以下のアセトアミノフェンを除く） - Day -2 の前 28 日以内のホルモン避妊薬（例：経口，貼付，注射又は子宮内避妊用具）又は Day -2 の前 4 ケ月以内の長期作用型ホルモン注射避妊薬の使用 - Day -2 の前 14 日以内のグレープフルーツ，グレープフルーツジュース，ダイダイ又はザボン含有食品の摂取 (12)Day -2 の前 3 ケ月以内に血液，血漿又は血小板を献血又は輸血した者．治験薬投与開始前 12 ケ月以内に 2 回以上の献血（450 mL 以上）を行ったか，治験期間中に献血を予定している者 (13)スクリーニング期に，A 型肝炎ウイルス抗体｛免疫グロブリン M（IgM）｝，B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg），C 型肝炎ウイルス抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陽性の者 (14)以下の理由で，一般開業医又は治験担当医師により，本治験に参加することができない又は治験を完了することができないと判断された者 - 同意の法的年齢未満，精神的又は法的に同意能力がない又は何らかの理由で同意することができない - 行政的又は法的決定のため拘留されている，後見を受けている，療養所又は社会的施設に入所している - 緊急時に連絡ができない - その他，治験担当医師の判断
被験薬，バッチ／ロット番号，用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠（150 mg） バッチ／ロット番号：[redacted]（[redacted]） 用量及び投与方法：

表 2.7.6.9－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬，バッチ／ロット番号，用量及び投与方法（続き）	各コホートの MT-6548 の 1 日あたりの投与量は，150 mg，300 mg，600 mg とした．10 日間にわたり，少なくとも 10 時間の絶食後，1 日 1 回毎朝同時刻に約 240 mL の水とともに経口投与した．Day 1 及び Day 10 は，投与後少なくとも 4 時間は絶食とした．Day 2 から Day 9 は，投与後少なくとも 2 時間は絶食とした．また，投与後少なくとも 2 時間は立位を維持した．
対照薬，バッチ／ロット番号，用量及び投与方法	対照薬：MT-6548 錠（150 mg）プラセボ バッチ／ロット番号：[redacted]（[redacted]） 用量及び投与方法：被験薬と同様に投与した．
試験期間	スクリーニング期間：Day -28 から Day -3 入院期間：Day -2 から Day 11 安全性の事後検査を Day 17（±1）に実施した．
評価項目	(1) PK ノンコンパートメントモデル解析により算出した PK パラメータ：C_{max}：Day 1 及び Day 10，t_{max}：Day 1 及び Day 10，$AUC_{0\text{-last}}$：Day 1，$AUC_{0\text{-}\tau}$：Day 1 及び Day 10，k_{el}，RA（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ の累積率），MR（MT-6548 に対する代謝物の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の比），$t_{1/2,ss}$（定常状態），CL/F_{ss}（定常状態，MT-6548 のみ），V_z/F_{ss}（定常状態，MT-6548 のみ） (2) PD エリスロポエチン（以下，EPO），網状赤血球，Hb 値，ヘプシジン，血清フェリチン値，血清鉄，総鉄結合能（以下，TIBC）及び TSAT (3) 安全性 有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）の変化量，バイタルサイン（仰臥位血圧，仰臥位脈拍，口腔体温，呼吸数）の変化量及び 12 誘導心電図（RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔及び QTcF）の変化量 (4) ファーマコゲノミクス 別途，必要な場合に実施するファーマコゲノミクス検査*（PGx）のために血液検体を採取し保管する． *：MT-6548 の PK 及び安全性に影響を及ぼす可能性のある PGx プロファイルを探索的に検討する．
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.9－2 に示した．
統計手法	(1) PK MT-6548 及び代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）の血漿中濃度及び PK パラメータは被験者ごとに一覧表に示し，記述統計量及び／又はグラフにより要約した．PK 解析対象集団を対象として，すべての PK データを図表に示した．用量比例性等は統計解析及び視覚的な方法により評価した． (2) PD 及び安全性 PD 及び安全性評価結果は被験者ごとに一覧表に示し，記述統計量及び／又はグラフにより要約した．PD 解析対象集団を対象として，すべての PD データを図表に示した． 有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 18.1 を用いてコーディングした．

表 2.7.6.9－2　検査，観察スケジュール

	Screening	In-house												Discharge	Follow-up/ ET
	Days −28 to −3	Day −2	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 17 (± 1)
ICF reviewed and signed	X														
Inclusion/exclusion criteria evaluated	X	X													
Demographic information	X														
Medical history	X	X													
Height and weight[a]	X	X													
Physical examination	X													X	
12-lead ECG (supine)[b]	X	X		X									X		
Vital signs (blood pressure, pulse, respiratory rate)[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Oral body temperature[d]	X	X		X											X
Blood sample for serology (antibodies for HBsAg, HAV, HCV and HIV)	X														
Blood sample for clinical laboratory tests (chemistry and hematology panels)[e]	X			X[f]			X[f]			X[f]			X[g]		X
Urinalysis	X			X[f]			X[f]							X[g]	
Serum pregnancy test for female subjects as appropriate	X	X[h]												X	X

表 2.7.6.9－2　検査，観察スケジュール（続き）

	Screening	In-house											Discharge	Follow-up/ ET
	Days −28 to −3	Day −2	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 17 (± 1)
FSH (all postmenopausal female subjects)	X														
Blood sample for PGT assessment				X[f]											
Blood samples for PK assessment[i]				X									X		
Blood samples for PD markers[j]	X[k]		X	X			X			X			X		X
Urine alcohol and drug screen[l]	X	X													
Randomization				X											
IMP dose[m]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Adverse events				X	X	X	X	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

ECG = electrocardiogram; EPO = erythropoietin; ET = early termination; FSH = follicle-stimulating hormone; HAV = anti-hepatitis A virus; HBsAg = hepatitis B surface antigen, HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; ICF = informed consent form; IMP = investigational medicinal product; PD = pharmacodynamic; PGT = pharmacogenetic; PK = pharmacokinetic; TIBC = total iron-binding capacity; TSAT = transferrin saturation.

[a] Height was measured at the Screening Visit only.

[b] Electrocardiograms were performed at the Screening Visit, on Day −2 and at 2 hours (± 20 min) post-dose Day 1 and Day 10. Subjects were resting supine for at least 5 minutes before each assessment.

[c] Vital sign measurements included respiratory rate, blood pressure, and pulse and were performed twice daily approximately 12 hours apart. Subjects were resting supine for at least 5 minutes before each assessment.

[d] Temperature was assessed at the Screening Visit, Day −2, before Day 1 dosing and at the Follow-up Visit/ET.

[e] Glomerular Filtration Rate (calculated based on Cockcroft-Gault formula) was calculated for subjects at the Screening Visit and Day 1.

[f] Performed pre-dose.

[g] Performed 24 hours after the Day 10 dose.

[h] Urine pregnancy testing was performed on Day −2.
[i] Blood samples of 6 mL each for PK assessments were drawn on Day 1 and Day 10 within 30 minutes pre-dose and at 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, and 24 hours post-dose; the Day 1, 24-hour sample was collected before IMP administration on Day 2.
[j] Blood samples for EPO were collected Day −1 (time-matched to Day 1) and Day 1 pre-dose (the Day 1 pre-dose sample was the same as the Day −1, 24-hour sample), 4, 8, 12, 16, and 24 hours post-dose (the Day 1, 24-hour sample was collected before IMP administration on Day 2); Day 4 and Day 7 pre-dose; Day 10 pre-dose, 4, 8, 12, 16, and 24 hours post-dose. Blood samples for reticulocytes, hepcidin, ferritin, serum iron, TIBC, and TSAT were collected pre-dose Day 1, Day 4, Day 7, and Day 10 and at the Follow-up Visit/ET.
[k] Ferritin and TSAT were tested at the Screening Visit only.
[l] At the Screening Visit and Day −2, urine was collected for the alcohol and drug screen (amphetamines, barbiturates, benzodiazepines, cocaine, opiates, tetrahydrocannabinol, and phencyclidine). Additional assessments could have been performed at the Investigator's discretion.
[m] On Day 1 and Day 10, IMP administration was given after fasting for at least 10 hours; fasting continued until at least 4 hours post-dose, when a standard lunch was served. On Day 2 through Day 9, IMP administration was given after fasting for at least 10 hours; fasting continued until at least 2 hours post-dose, when a light breakfast was served.
5.3.3.3―1 Table 9-2 より引用

2.7.6.9.2　結果の要約

2.7.6.9.2.1　被験者の内訳

計 130 名の被験者がスクリーニングを受け，48 名が治験に登録された．すべての被験者が治験を完了し，安全性解析対象集団，PK 解析対象集団，PK 評価可能集団，PD 解析対象集団及び PD 評価可能集団に含まれた（表 2.7.6.9－3）．

表 2.7.6.9－3　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	Vadadustat 150 mg		Vadadustat 300 mg		Vadadustat 600 mg		Placebo	
	Japanese (n = 6) n (%)	Caucasian (n = 6) n (%)	Japanese (n = 6) n (%)	Caucasian (n = 6) n (%)	Japanese (n = 6) n (%)	Caucasian (n = 6) n (%)	Japanese (n = 6) n (%)	Caucasian (n = 6) n (%)
Enrolled	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Completed the study	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Discontinued from the study	0	0	0	0	0	0	0	0
Safety analysis population	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
PK analysis population	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
PK-evaluable population	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
PD analysis population	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
PD-evaluable population	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)

n = number of subjects exposed; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.3—1 Table 10-1 より引用

2.7.6.9.2.2　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 2.7.6.9－4 に示した．

各用量群で，身長，体重及び BMI の平均値は，日本人健康成人の方が白人健康成人よりも低値であった．平均年齢は 28.3 歳（白人，プラセボ群）～39.8 歳（白人，150 mg 群），平均体重は 61.73 kg（日本人，300 mg 群）～81.53 kg（白人，150 mg 群），平均身長は 167.3 cm（日本人，150 mg 群）～177.8 cm（白人，150 mg 群），平均 BMI は 20.77 kg/m^2（日本人，300 mg 群）～26.30 kg/m^2（白人，300 mg 群）であった．白人健康成人はすべて男性で，日本人健康成人の多くも男性であった．

表 2.7.6.9－4　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）

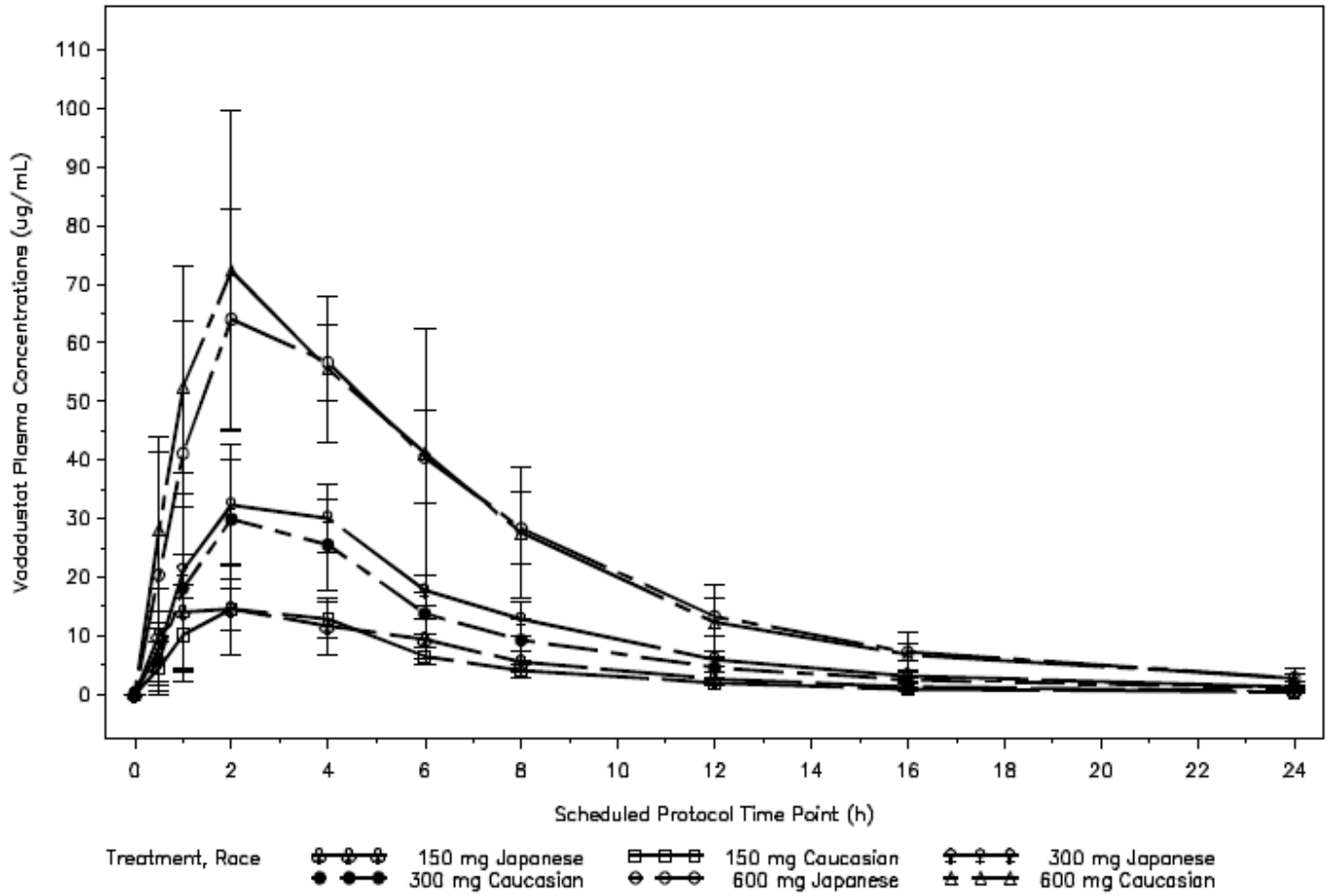
Characteristic	Statistics	Vadadustat 150 mg		Vadadustat 300 mg		Vadadustat 600 mg		Placebo	
		Japanese (n = 6)	Caucasian (n = 6)	Japanese (n = 6)	Caucasian (n = 6)	Japanese (n = 6)	Caucasian (n = 6)	Japanese (n = 6)	Caucasian (n = 6)
Continuous Variables									
Age (years)	n	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	31.0	39.8	38.7	38.0	37.3	28.8	33.3	28.3
	SD	5.62	8.73	7.06	9.59	7.34	4.79	6.62	4.84
	Median	29.5	37.5	40.5	36.0	34.5	28.5	31.0	27.0
	Min	25	28	27	27	31	23	26	23
	Max	41	52	45	51	47	36	42	36
Height (cm)	n	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	167.3	177.8	170.5	174.5	168.7	174.2	172.7	175.7
	SD	7.20	6.65	11.18	3.94	5.47	5.12	9.00	7.45
	Median	166.0	177.0	176.0	175.5	168.0	173.5	176.5	173.5
	Min	156	170	153	169	163	166	159	166
	Max	177	190	180	180	178	181	181	186
Weight (kg)	n	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	66.50	81.53	61.73	79.97	64.08	71.90	67.63	73.30
	SD	13.234	12.308	9.088	8.214	10.153	9.226	9.708	12.018
	Median	66.75	83.00	64.10	78.85	64.20	70.70	66.25	70.30
	Min	50.5	63.6	50.7	67.6	50.1	61.9	58.2	58.6
	Max	84.6	94.1	72.2	89.8	77.5	87.4	85.5	94.1
BMI (kg/m²)	n	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	23.45	25.52	20.77	26.30	22.42	23.62	22.40	23.58
	SD	3.378	2.958	1.263	1.881	2.823	3.486	2.588	2.450
	Median	23.25	25.50	20.85	26.35	22.70	23.80	22.65	23.70
	Min	18.6	21.1	18.9	23.3	19.3	19.2	18.6	19.7
	Max	27.8	29.4	22.6	29.1	26.3	29.3	26.1	27.1
Categorical Variables									
Characteristic	**Category (n [%])**	**Vadadustat 150 mg**		**Vadadustat 300 mg**		**Vadadustat 600 mg**		**Placebo**	
		Japanese (n = 6)	**Caucasian (n = 6)**	**Japanese (n = 6)**	**Caucasian (n = 6)**	**Japanese (n = 6)**	**Caucasian (n = 6)**	**Japanese (n = 6)**	**Caucasian (n = 6)**
Gender	Male	4 (66.7%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)
	Female	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; n = the number of subjects evaluated; SD = standard deviation
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.3—1 Table 11-2 より引用

2.7.6.9.2.3　薬物動態

(1)　血漿中濃度推移

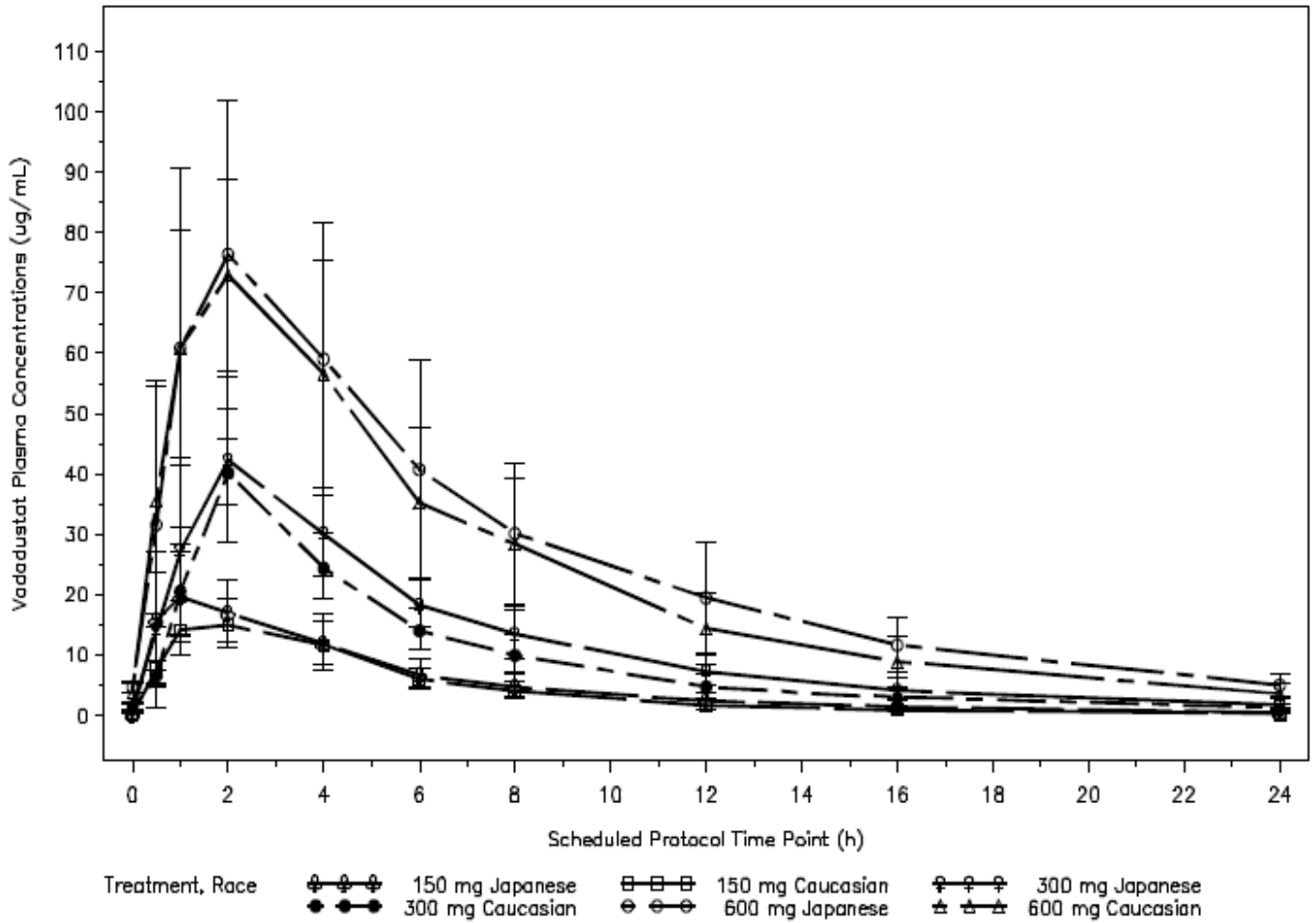
各人種及び用量における平均血漿中濃度推移を，リニアスケール及び片対数スケールで示した：血漿中 MT-6548（図 2.7.6.9－1，図 2.7.6.9－2，図 2.7.6.9－3 及び図 2.7.6.9－4），O-グルクロン酸抱合体（図 2.7.6.9－5，図 2.7.6.9－6，図 2.7.6.9－7 及び図 2.7.6.9－8）及びアシルグルクロン酸抱合体（図 2.7.6.9－9，図 2.7.6.9－10，図 2.7.6.9－11 及び図 2.7.6.9－12）．



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.9－1　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回投与したときの血漿中 MT-6548 濃度（平均値±標準偏差，リニアスケール）

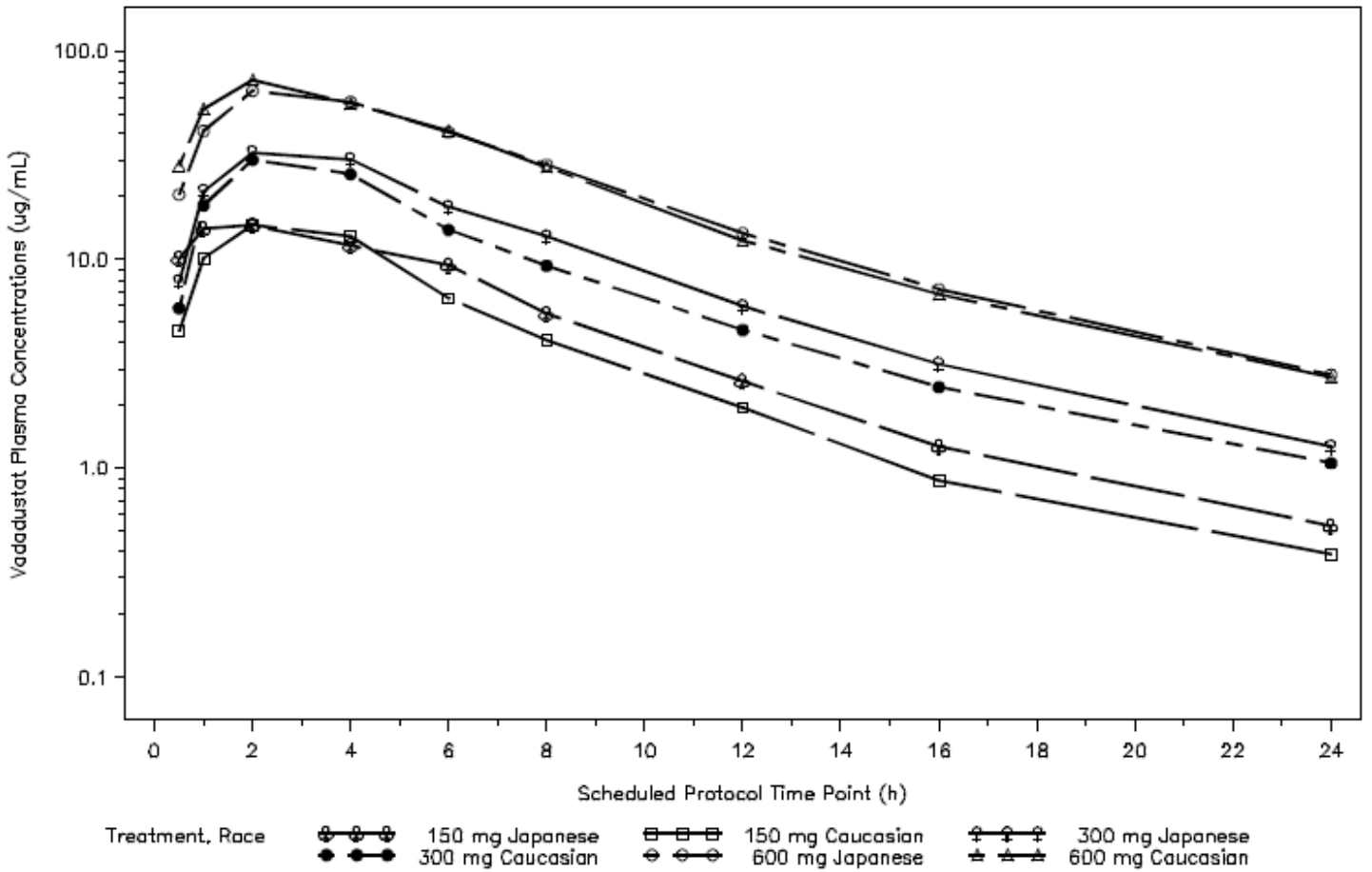
5.3.3.3—1 Figure 11-1 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.9－2　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの Day 10 における血漿中 MT-6548 濃度（平均値±標準偏差，リニアスケール）

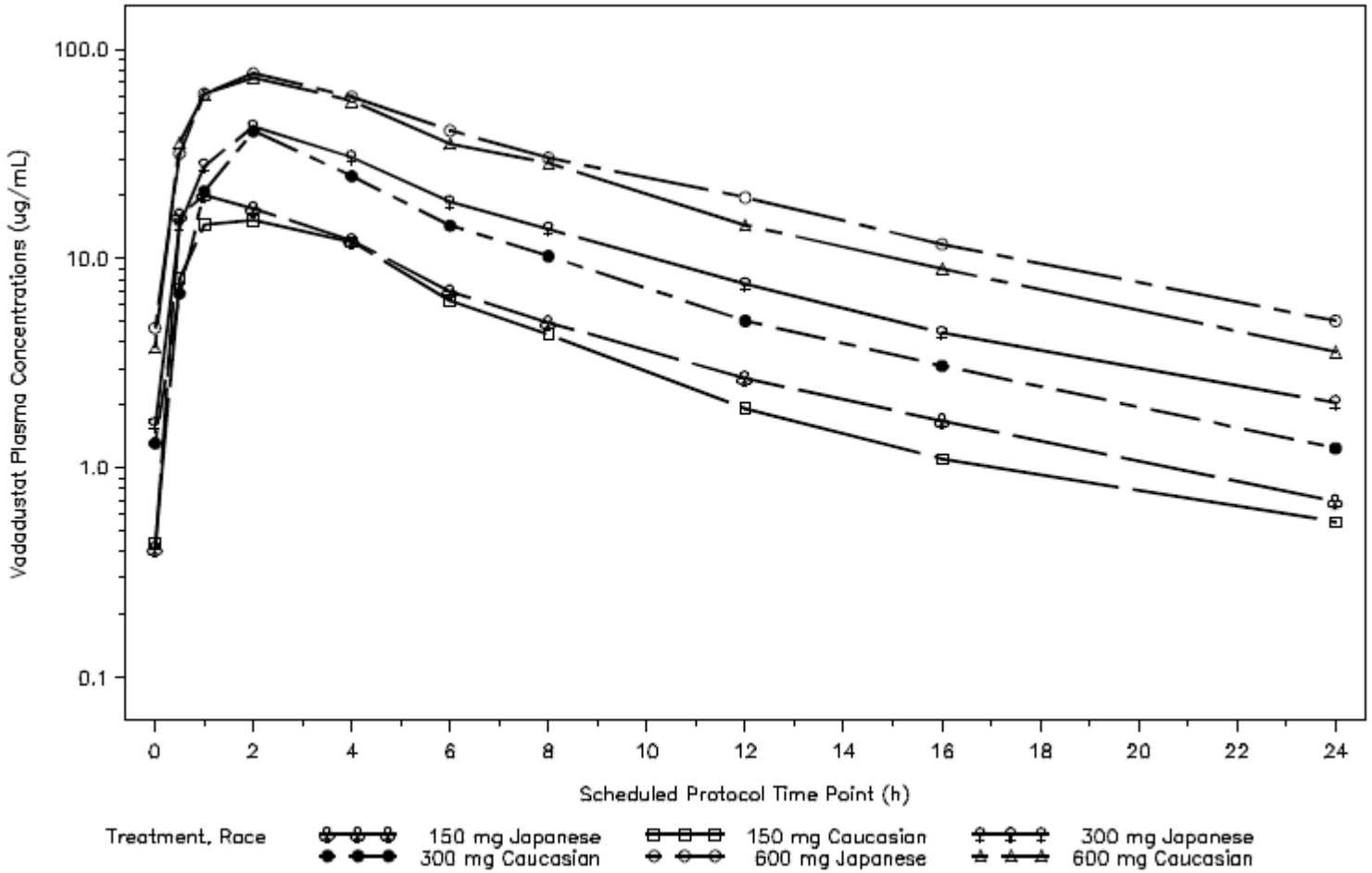
5.3.3.3—1 Figure 11-2 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.9－3　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回投与したときの血漿中 MT-6548 濃度（平均値，片対数スケール）

5.3.3.3—1 Figure 14.2.4 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.9－4　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの Day 10 における血漿中 MT-6548 濃度（平均値，片対数スケール）

5.3.3.3—1 Figure 14.2.4 より引用

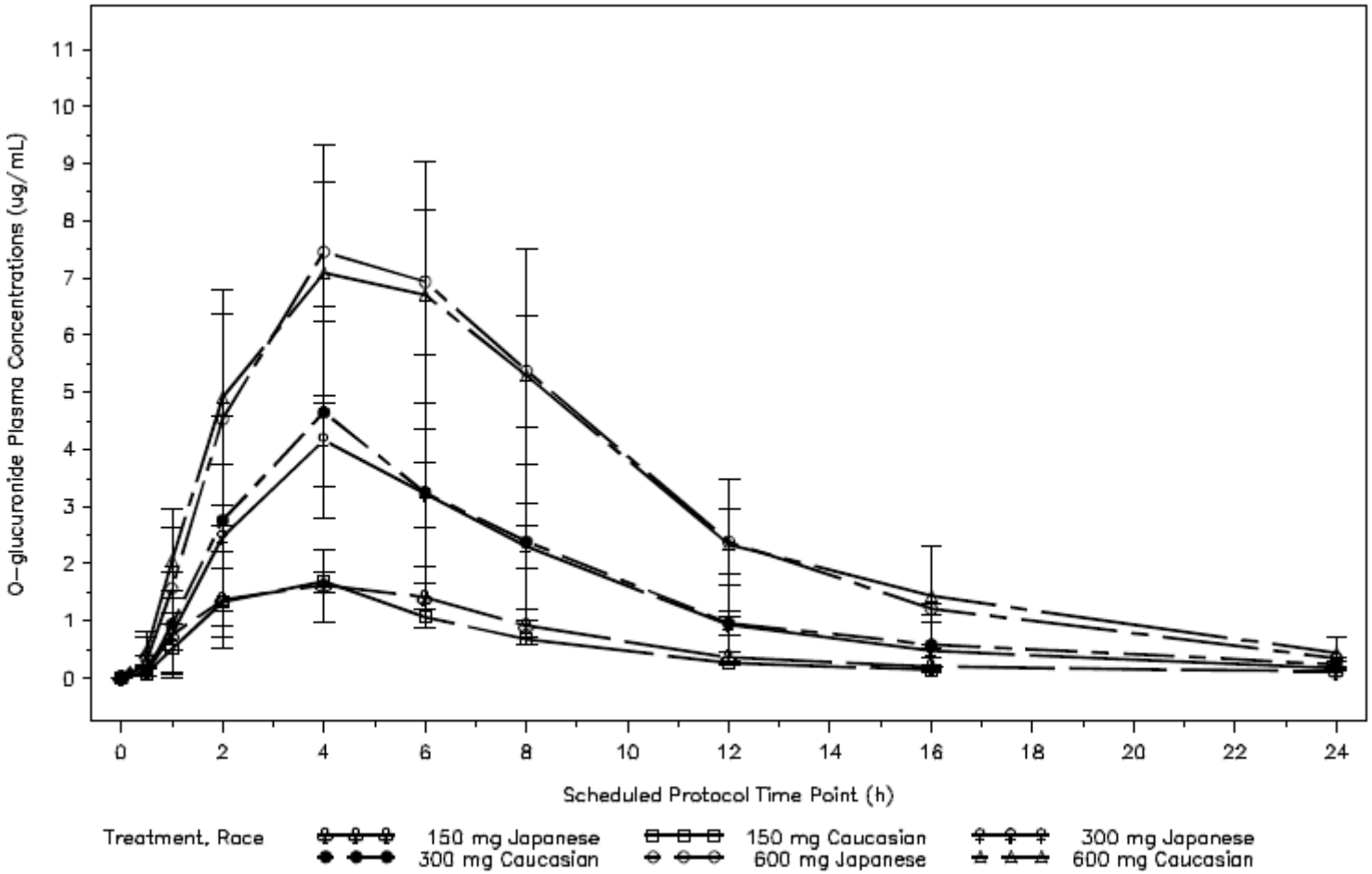


図 2.7.6.9－5　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回投与したときの血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度（平均値±標準偏差，リニアスケール）

5.3.3.3—1 Figure 14.2.7 より引用

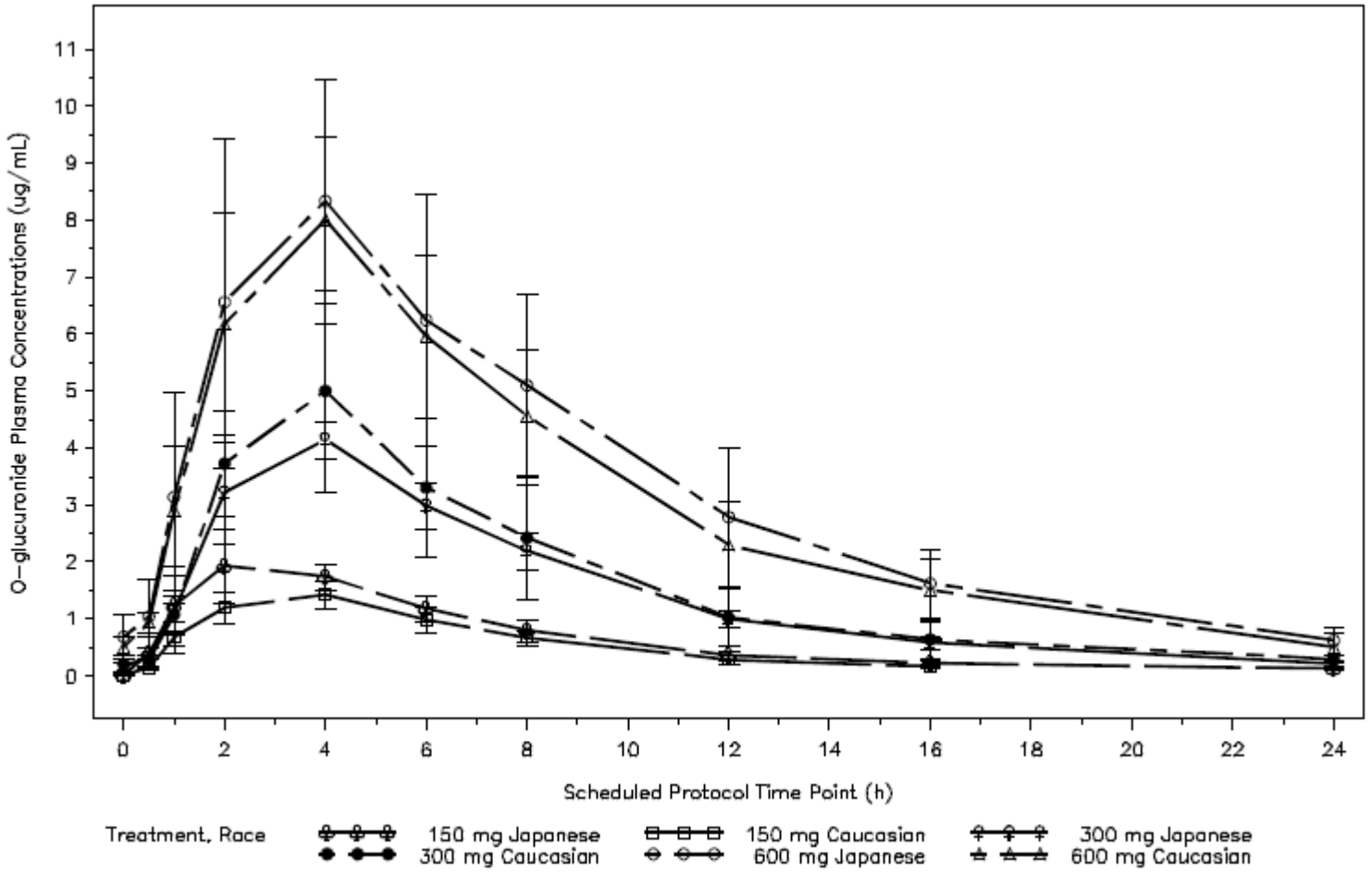


図 2.7.6.9－6　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの Day 10 における血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度（平均値±標準偏差，リニアスケール）

5.3.3.3—1 Figure 14.2.7 より引用

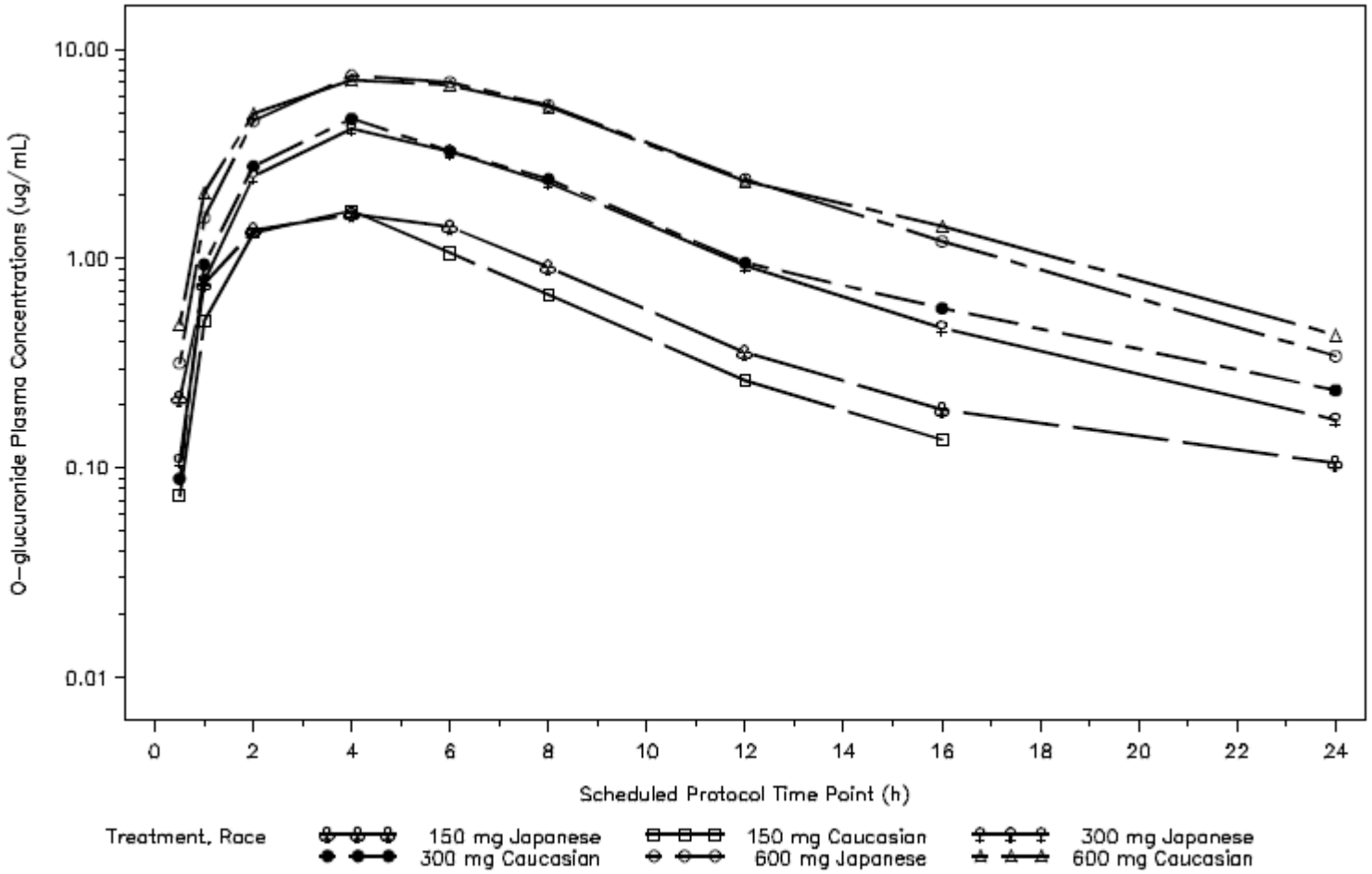


図 2.7.6.9－7　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回投与したときの血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度（平均値，片対数スケール）

5.3.3.3—1 Figure 14.2.8 より引用

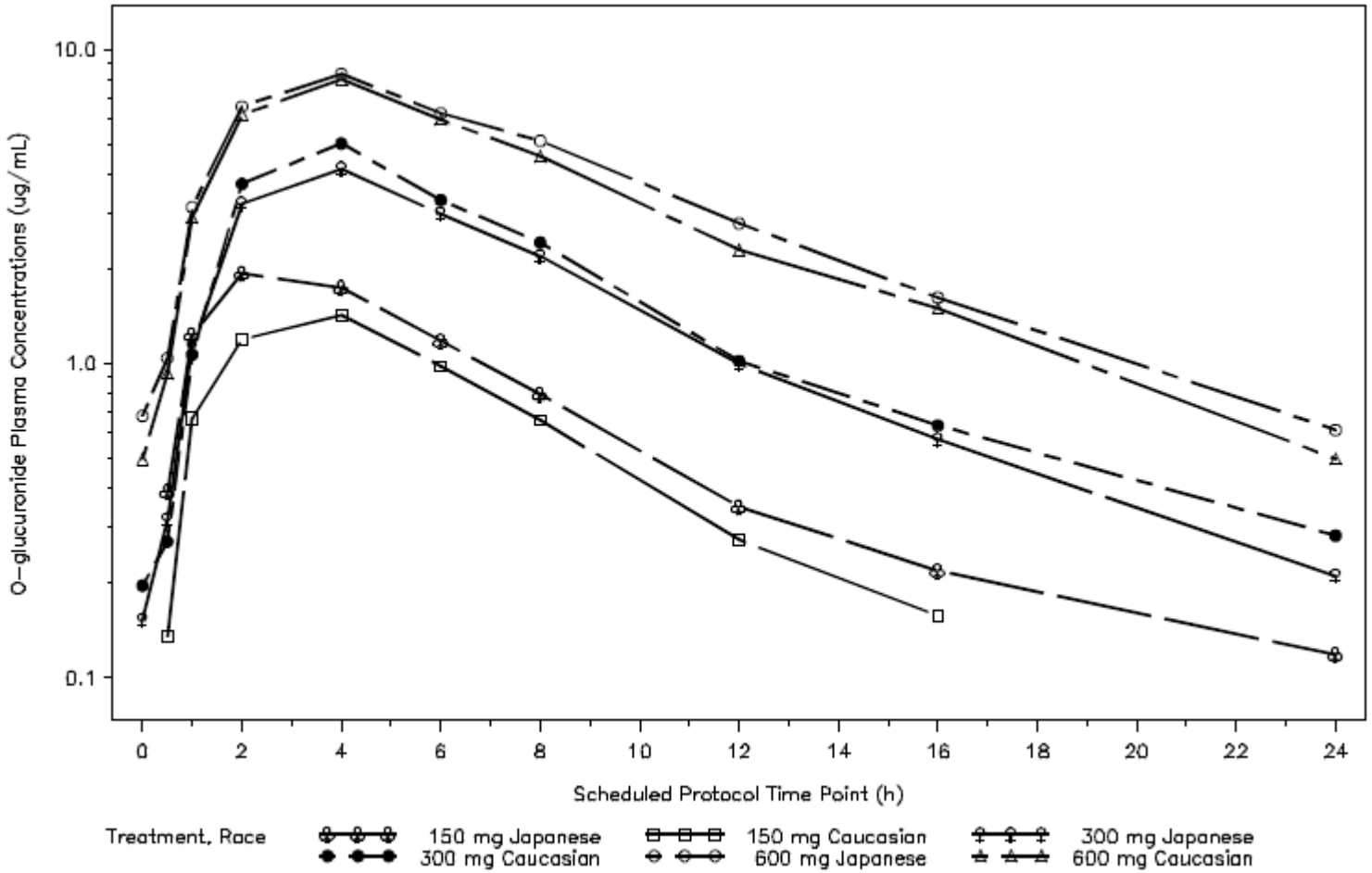


図 2.7.6.9－8　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの Day 10 における血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度（平均値，片対数スケール）

5.3.3.3—1 Figure 14.2.8 より引用

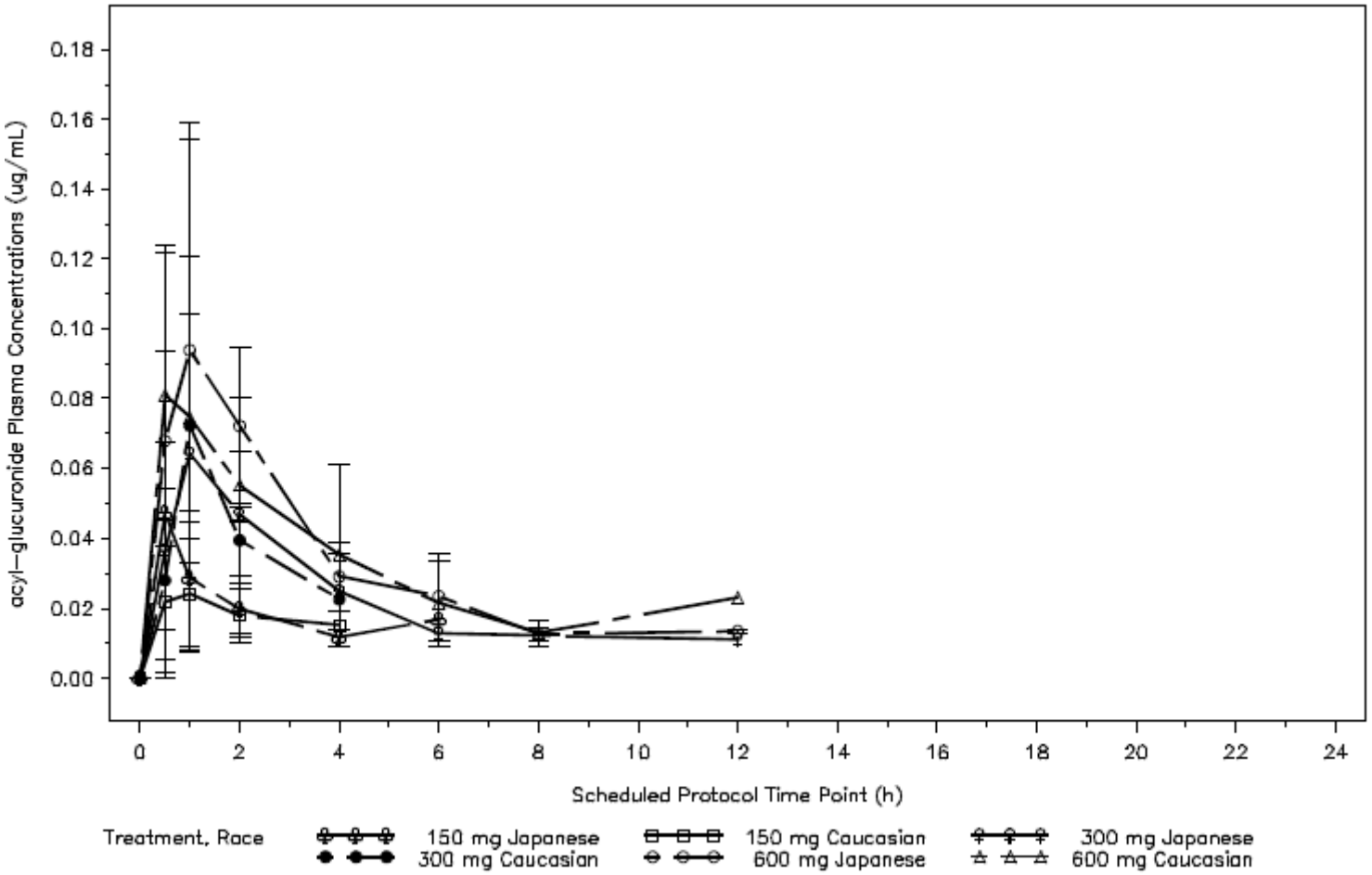


図 2.7.6.9−9　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回投与したときの血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度（平均値±標準偏差，リニアスケール）

5.3.3.3—1 Figure 14.2.11 より引用

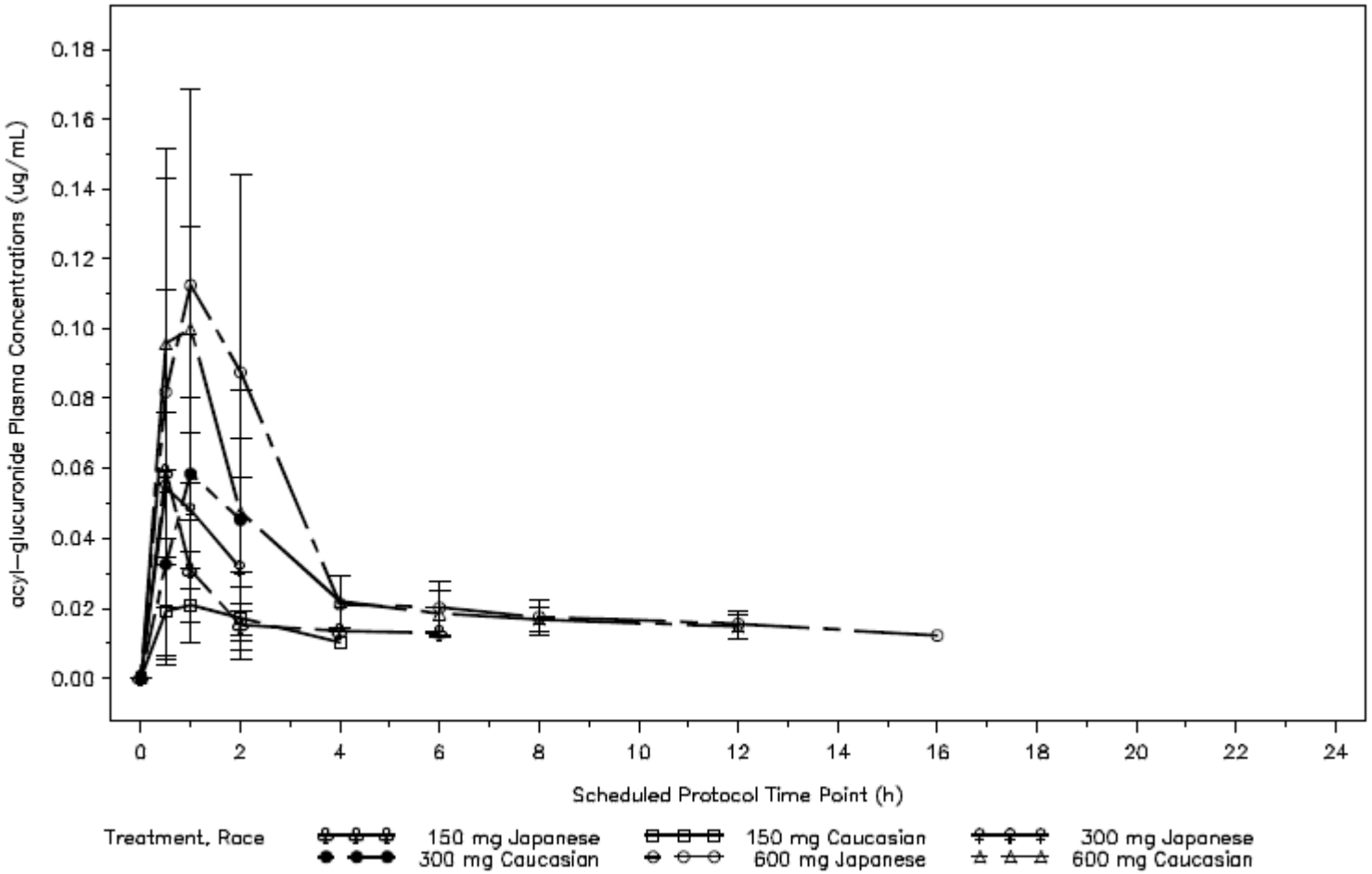


図 2.7.6.9－10　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの Day 10 における血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度（平均値±標準偏差，リニアスケール）

5.3.3.3—1 Figure 14.2.11 より引用

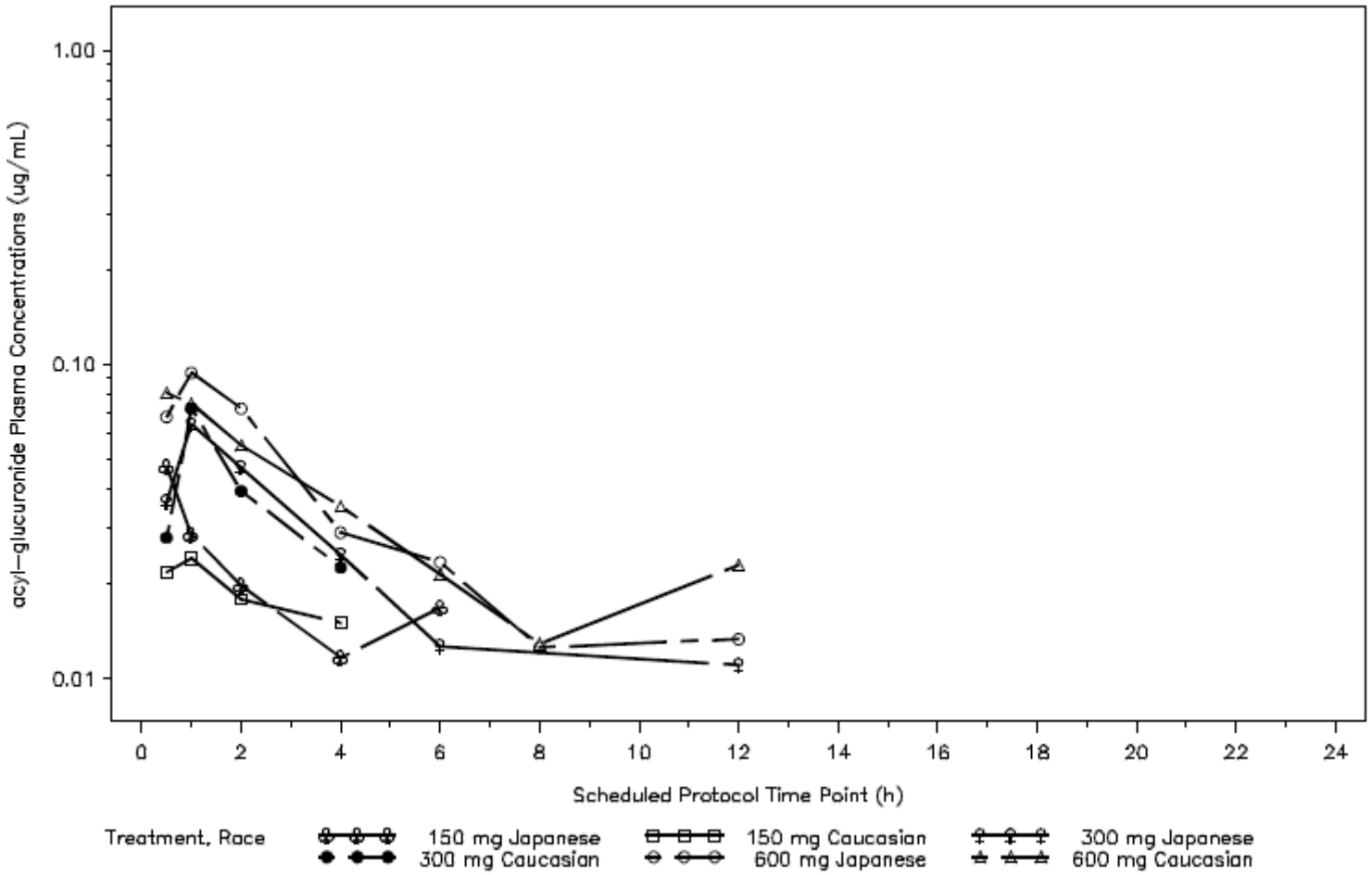


図 2.7.6.9－11　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回投与したときの血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度（平均値，片対数スケール）

5.3.3.3—1 Figure 14.2.12 より引用

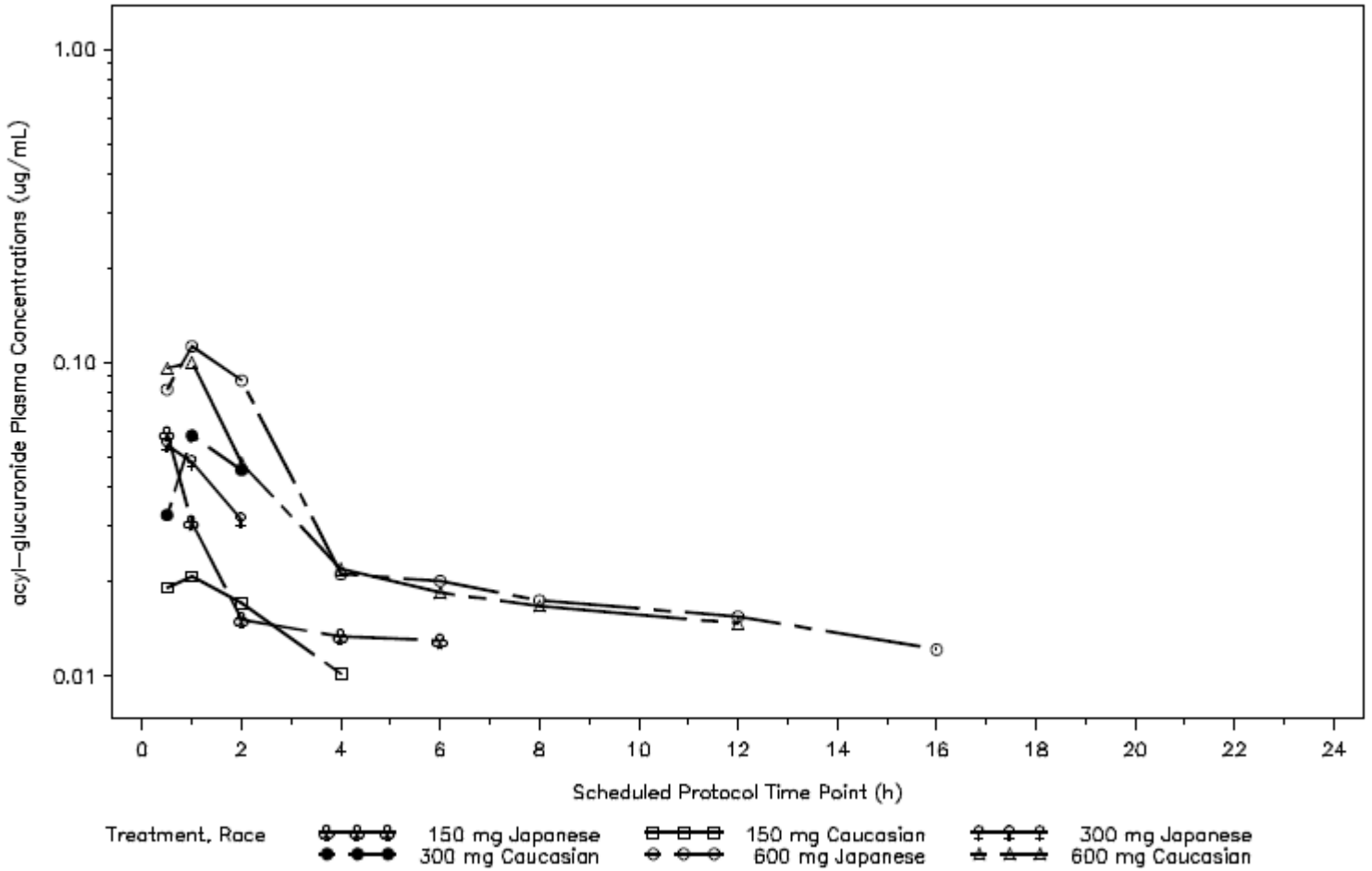


図 2.7.6.9－12　日本人及び白人の健康成人各 6 名に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの Day 10 における血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度（平均値，片対数スケール）

5.3.3.3—1 Figure 14.2.12 より引用

(2)　日本人健康成人の PK

日本人の健康成人では，150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回投与したとき，MT-6548 の C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加した（表 2.7.6.9－5）．C_{max} の平均値は，150 mg 投与時の 17.9 μg/mL から 600 mg 投与時の 69.0 μg/mL に上昇した．t_{max} の中央値は，すべての用量を通して 1.52～2.28 時間であった．$AUC_{0-\tau}$ の平均値は，150 mg 投与時の 113 μg·h/mL から 600 mg 投与時の 513 μg·h/mL に増加した．

MT-6548 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は単回投与時よりわずかに高値であった．C_{max} の平均値は，150 mg 投与時の 24.2 μg/mL から 600 mg 投与時の 84.8 μg/mL に増加した（表 2.7.6.9－6）．t_{max} の中央値は，すべての用量を通して 0.75～1.99 時間であった．$AUC_{0-\tau}$ の平均値は，150 mg 投与時の 123 μg·h/mL から 600 mg 投与時の 624 μg·h/mL に増加した．1 日 1 回 10 日間投与したときの $t_{1/2}$ は 5.96～6.14 時間であった．150 mg，300 mg 及び 600 mg のすべての用量を通して，$CL/F_{,ss}$ は約 1.04～1.29 L/h と一定しており，$V_z/F_{,ss}$ は約 9.16～10.8 L であった．

O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の曝露量は MT-6548 と比較して低く，アシルグルクロン酸抱合体の曝露量は極めて低値であった（表 2.7.6.9－5 及び表 2.7.6.9－6）．

(3)　白人健康成人の PK

白人の健康成人では，150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回投与したとき，MT-6548 の C_{max} 及び AUC は用量比以上に増加した（表 2.7.6.9－5）．C_{max} の平均値は，150 mg 投与時の 17.0 μg/mL から 600 mg 投与時の 83.1 μg/mL に上昇した．t_{max} の中央値は，すべての用量で約 2.0 時間であった．$AUC_{0-\tau}$ の平均値は，150 mg 投与時の 94.8 μg·h/mL から 600 mg 投与時の 526 μg·h/mL に上昇した．

MT-6548 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は単回投与時と同程度であった．C_{max} の平均値は，150 mg 投与時の 18.0 μg/mL から 600 mg 投与時の 79.0 μg/mL に上昇した（表 2.7.6.9－6）．t_{max} の中央値は，すべての用量を通して 1.53～2.02 時間であった．$AUC_{0-\tau}$ の平均値は，150 mg 投与時の 102 μg·h/mL から 600 mg 投与時の 556 μg·h/mL に増加した．1 日 1 回 10 日間投与したときの $t_{1/2}$ は 5.55～6.05 時間であった．150 mg，300 mg 及び 600 mg のすべての用量で，$CL/F_{,ss}$ は約 1.16～1.54 L/hr と一定であり，$V_z/F_{,ss}$ は約 9.23～13.6 L であった．

O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の曝露量は MT-6548 と比較して低く，アシルグルクロン酸抱合体の曝露量は極めて低値であった（表 2.7.6.9－5 及び表 2.7.6.9－6）．

表 2.7.6.9－5　日本人及び白人の健康成人に MT-6548（150 mg，300 mg 又は 600 mg）を単回投与したときの薬物動態パラメータ（Day 1）（薬物動態解析対象集団）

Ethnicity	Dose (mg)	n	Variable				
			$AUC_{0-\tau}$ (hr*μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}* (h)	MR Vadadustat-*O*-Glucuronide	MR Vadadustat-Acyl-Glucuronide
Caucasian	150	6	94.8 ± 13.6	17.0 ± 0.9	2.00 (1.00 - 4.03)	0.0779 ± 0.0137	Not Calculable
	300	6	199 ± 42.7	35.1 ± 8.6	1.95 (1.00 - 4.02)	0.106 ± 0.0254	Not Calculable
	600	6	526 ± 118	83.1 ± 14.9	1.98 (0.97 – 5.93)	0.0854 ± 0.0186	Not Calculable
Japanese	150	6	113 ± 38.3	17.9 ± 5.2	1.52 (1.00 - 6.12)	0.0821 ± 0.0234	Not Calculable
	300	6	241 ± 29.8	39.6 ± 6.9	2.28 (0.97 – 3.95)	0.0838 ± 0.0148	Not Calculable
	600	6	513 ± 101	69.0 ± 11.2	2.00 (1.98 – 4.02)	0.0863 ± 0.0086	0.0006 ± .0002

$AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum concentration which was be obtained directly from the concentration-time data; MR = metabolic ratio calculated as total amount of metabolite $AUC_{0-\tau}$ (molecular weight corrected to parent) / parent $AUC_{0-\tau}$; t_{max} = time of maximum plasma concentration determined directly from the concentration-time profile
Data are presented as arithmetic mean ± standard deviation.
* Median (minimum – maximum)
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.3―1 Table 11-3 より引用

表 2.7.6.9－6　日本人及び白人の健康成人に MT-6548（150 mg，300 mg 又は 600 mg）を反復投与したときの薬物動態パラメータ（Day 10）（薬物動態解析対象集団）

Ethnicity	Dose (mg)	n	Variable							
			$AUC_{0-\tau}$ (hr*µg/mL)	$C_{max,ss}$ (µg/mL)	$t_{max,ss}$* (h)	$t_{½,ss}$ (h)	$CL/F_{,ss}$ (L/h)	$Vz/F_{,ss}$ (L)	MR O- Glucuronide	MR Vadadustat-Acyl-Glucuronide
Caucasian	150	6	102 ± 22.3	18.0 ± 1.67	2.0 (1.0 - 4.03)	6.05 ± 0.848	1.54 ± 0.372	13.6 ± 3.95	0.0704 ± 0.0102	Not Calculable
	300	6	226 ± 47.3	40.4 ± 5.46	2.02 (1.95 - 2.05)	5.55 ± 0.735	1.39 ± 0.328	11.0 ± 2.48	0.105 ± 0.0235	Not Calculable
	600	6	556 ± 154	79.0 ± 14.4	1.53 (0.970 - 4.02)	5.64 ± 0.863	1.16 ± 0.360	9.23 ± 2.18	0.0845 ± 0.0190	0.000627 ± 0.0000961
Japanese	150	6	123 ± 30.5	24.2 ± 5.0	0.750 (0.450 – 3.93)	5.96 ± 0.914	1.29 ± 0.355	10.8 ± 2.09	0.0803 ± 0.0186	Not Calculable
	300	6	289 ± 75.3	44.3 ± 10.8	1.99 (1.95 - 4.00)	6.14 ± 0.763	1.1 ± 0.293	9.73 ± 2.53	0.0779 ± 0.0159	Not Calculable
	600	6	624 ± 205	84.8 ± 22.3	1.98 (0.980 – 4.00)	6.07 ± 0.419	1.04 ± 0.294	9.16 ± 2.78	0.0829 ± 0.0217	0.000775

$AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval; $CL/F_{,ss}$ = apparent clearance at steady-state following oral administration for the parent drug calculated as dose/ $AUC_{0-\tau}$ (Day 10); C_{max} = maximum concentration which was be obtained directly from the concentration-time data; MR = metabolic ratio calculated as total amount of metabolite $AUC_{0-\tau}$ (molecular weight corrected to parent) / parent $AUC_{0-\tau}$; tmax = time of maximum plasma concentration determined directly from the concentration-time profile; $t_{1/2,ss}$ = terminal elimination half-life at steady state (Day 10), calculated as: $\ln 2/\lambda_{z,ss}$; $Vz/F_{,ss}$ = apparent volume of distribution during terminal phase at steady-state for the parent drug calculated as $CL/F_{,ss} / \lambda_{z,ss}$ (Day 10)

Data are presented as arithmetic mean ± standard deviation.

* Median (minimum – maximum)

Vadadustat: MT-6548

5.3.3.3―1 Table 11-4 より引用

(4)　日本人及び白人の PK の比較

MT-6548 150 mg，300mg 又は 600 mg を単回及び反復投与したときの，日本人の健康成人の投与量で補正したデータを白人の健康成人の投与量で補正したデータと比較した（表 2.7.6.9－7）．単回投与時の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比は，白人に対して日本人ではそれぞれ 0.884 及び 0.892 であり，その 90%CI はそれぞれ 0.788～0.993 及び 0.776～1.024 であった．反復投与時の $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比は，白人に対して日本人ではそれぞれ 0.973 及び 1.055 であり，その 90%CI はそれぞれ 0.830～1.142 及び 0.943～1.181 であった．この結果から，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値は日本人の健康成人と白人の健康成人で同程度であることが示された．Day 10 における投与量で補正した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ 並びに CL/F の実測値の箱ひげ図（図 2.7.6.9－13 及び図 2.7.6.9－14）により，日本人の健康成人と白人の健康成人の類似性が確認された．日本人の健康成人及び白人の健康成人の対数変換した $AUC_{0-\tau}$ と投与量の散布図により，全般的な曝露量は用量に比例して増加することが示された（図 2.7.6.9－15 及び図 2.7.6.9－16）．

それぞれの人種で，単回及び反復投与したときの MT-6548 の曝露量は，すべての投与量範囲において，投与量に比例して増加した．Day 10 における投与量で補正した MT-6548 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$（図 2.7.6.9－13）は日本人と白人で同程度であった．

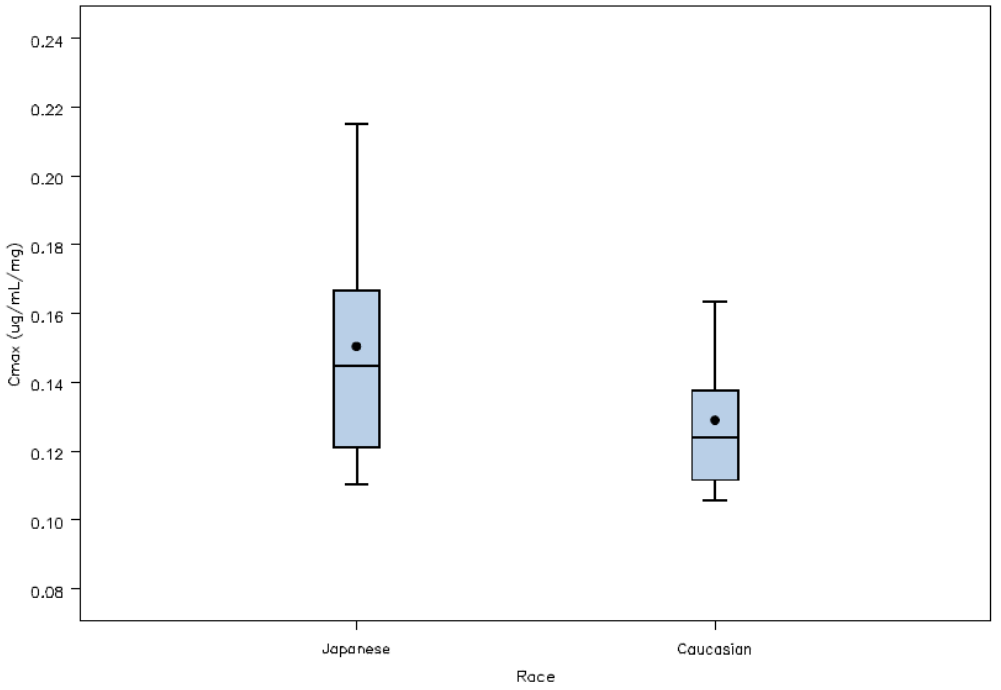
代謝物である O-グルクロン酸抱合体について，単回及び反復投与したときの MR はすべての投与量で同程度であり（表 2.7.6.9－5 及び表 2.7.6.9－6），600 mg を反復投与したとき，日本人の健康成人及び白人の健康成人のいずれも約 0.08 であった．投与量で補正した O-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の箱ひげ図は，日本人の健康成人と白人の健康成人で類似していた（図 2.7.6.9－17）．アシルグルクロン酸抱合体については，定量下限を上回る十分な濃度が検出されなかったので，代謝物と未変化体の比は算出できなかった．

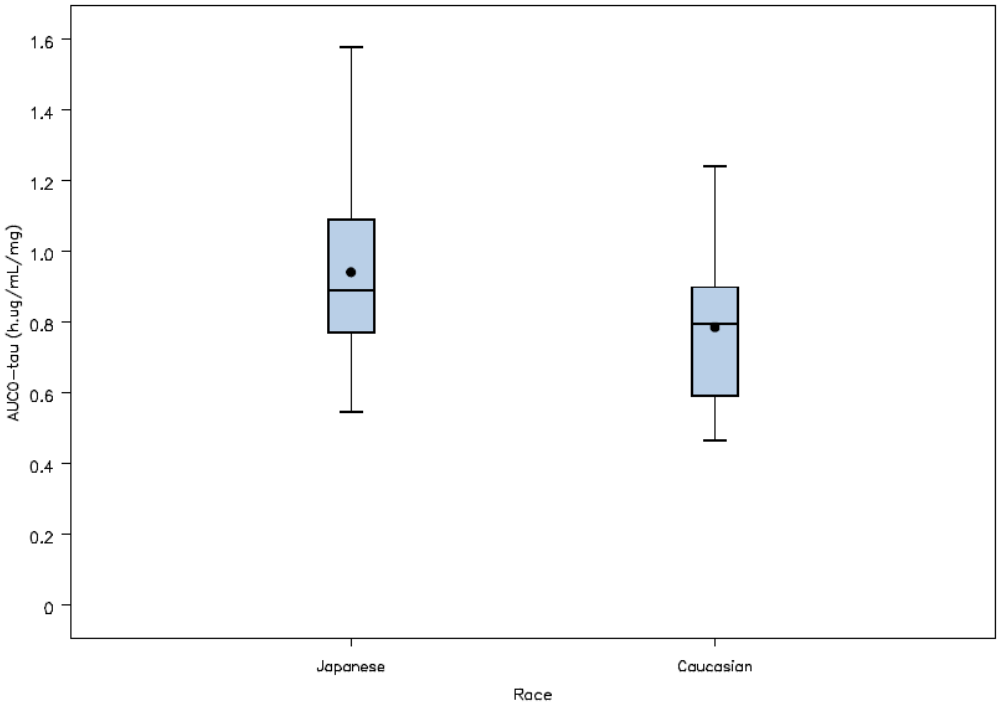
MT-6548 の PK パラメータの蓄積率より，MT-6548 を反復投与したときにわずかな蓄積があることが示唆されたが（図 2.7.6.9－18），日本人の健康成人と白人の健康成人で同程度であった．

表 2.7.6.9－7　日本人及び白人の健康成人に MT-6548 を単回投与したとき（Day 1）及び 1 日 1 回 10 日間反復投与したとき（Day 10）の投与量で補正した薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

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

ANCOVA = analysis of covariance; $AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum concentration which was be obtained directly from the concentration-time data; CI = confidence interval; GM = geometric means; GMR = geometric means ratio; N = the number of subjects of each ethnicity used in the linear model; PK = pharmacokinetic An ANCOVA linear model PK was used to assess for the effect of ethnicity on vadadustat PK. Log-transformed dose-normalized PK parameters were used as the dependent variables and ethnic group, gender and body weight were included as independent variables.
Geometric means, GMR and their CIs are shown on the original scale of measurement.
5.3.3.3—1 Table 11-5 より引用

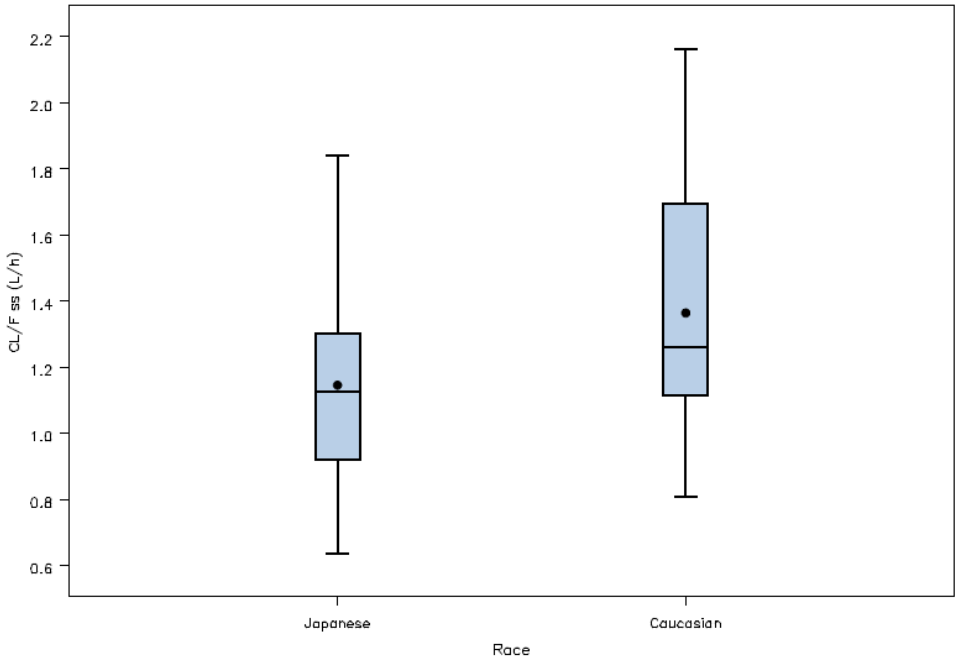




$AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval; C_{max} = maximum concentration which was be obtained directly from the concentration-time data
The center line is the median and the dot is the arithmetic mean. The ends of the “box” are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile, and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range.

図 2.7.6.9－13　日本人及び白人健康成人における，投与量で補正した MT-6548 の C_{max}（上）及び $AUC_{0-\tau}$（下）：反復投与（Day 10）

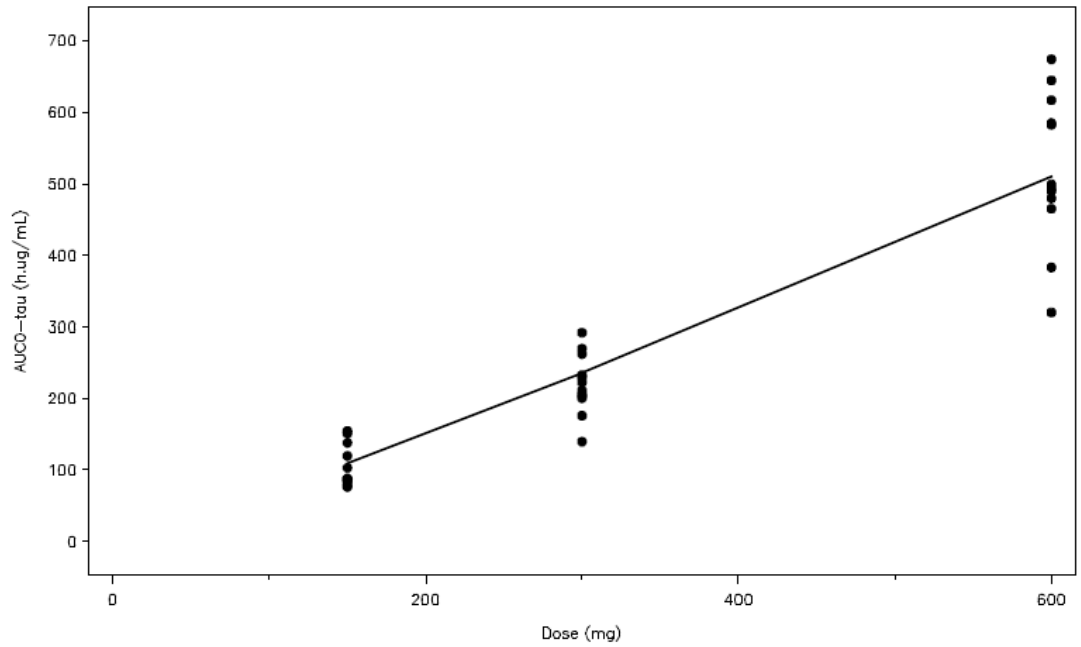
5.3.3.3—1 Figure 11-3 より引用



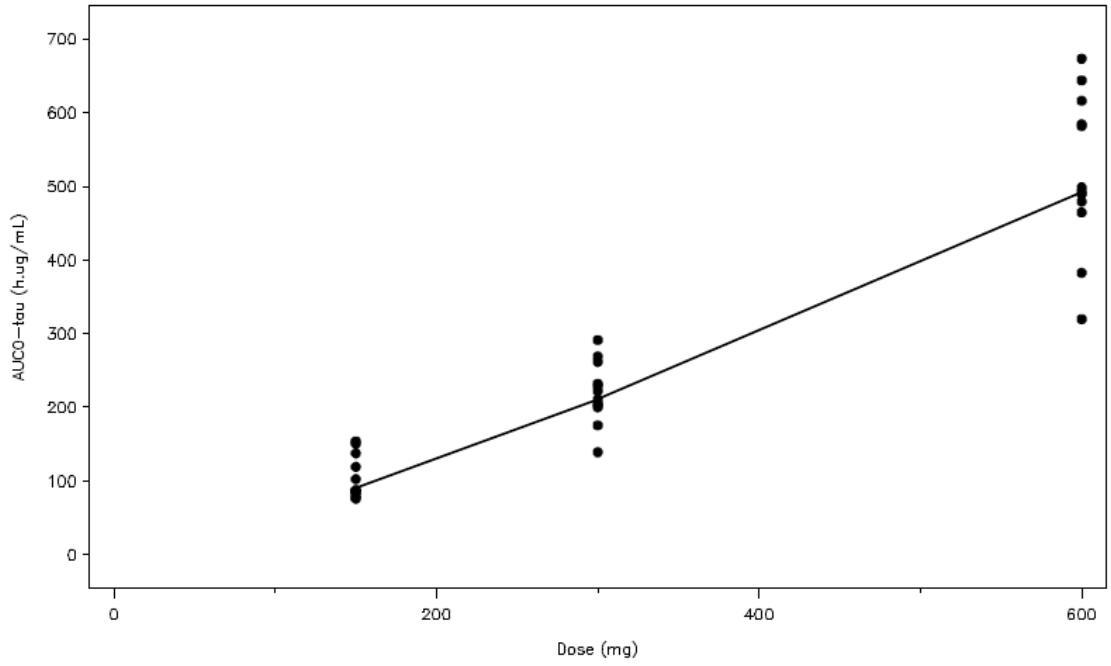
$CL/F_{,ss}$ = apparent clearance at steady-state following oral administration for the parent drug calculated as dose/$AUC_{0-\tau}$ (Day 10)
The center line is the median and the dot is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile, and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range.

図 2.7.6.9－14　日本人及び白人健康成人における MT-6548 の $CL/F_{,ss}$：反復投与（Day 10）

5.3.3.3—1 Figure 11-4 より引用



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

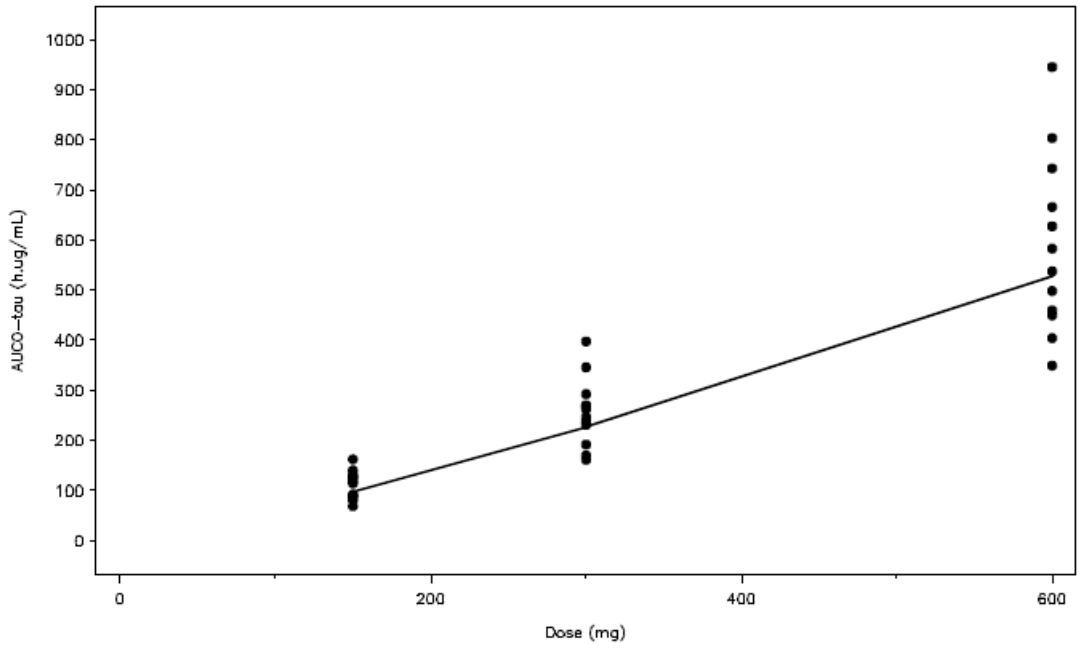


Fitted Line : AUC0−tau = EXP[−1.63 + 1.22 × Log(Dose)].
95% CI for Slope Coefficient = (1.04, 1.41).
Confidence intervals for the estimated slope coefficient that include 1 suggest evidence of dose proportionality.

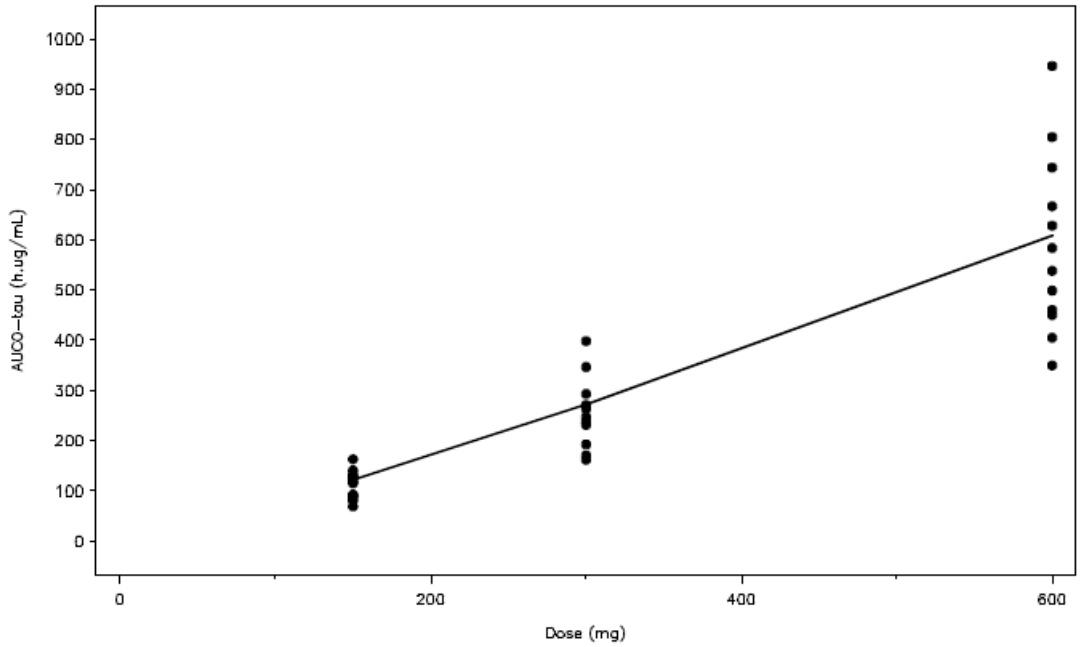
AUC0-τ = area under the concentration-time curve over the dosing interval; CI = confidence interval

図 2.7.6.9－15　Day 1 における MT-6548 の $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性（上：日本人健康成人，下：白人健康成人）

5.3.3.3—1 Figure 11-5 より引用



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

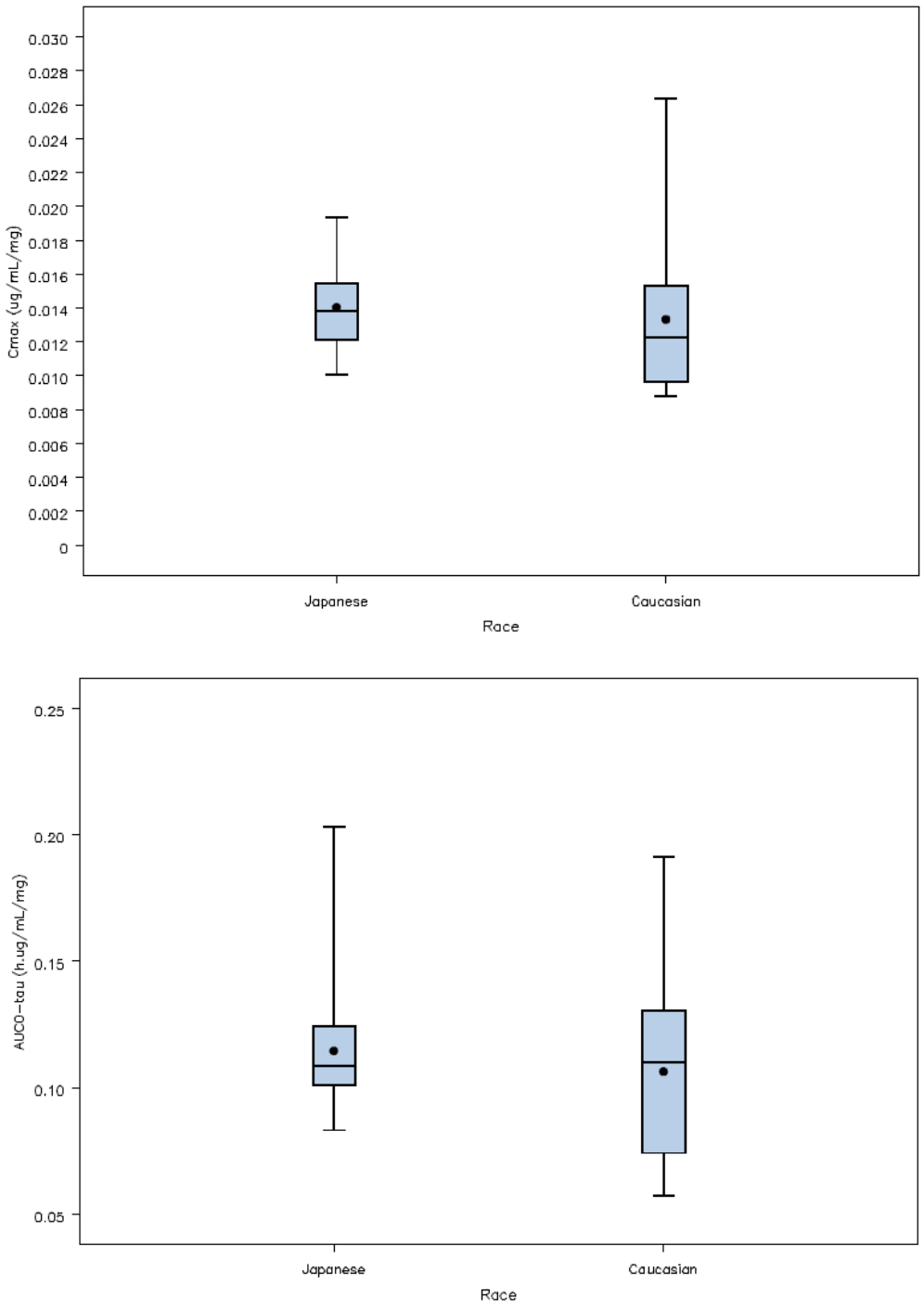


Fitted Line : AUC0−tau = EXP[−1.03 + 1.16 × Log(Dose)].
95% CI for Slope Coefficient = (0.92, 1.40).
Confidence intervals for the estimated slope coefficient that include 1 suggest evidence of dose proportionality.

$AUC_{0-\tau}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval; CI = confidence interval

図 2.7.6.9－16　Day 10 における MT-6548 の AUC_{0-T} の用量比例性（上：白人健康成人，下：日本人健康成人）

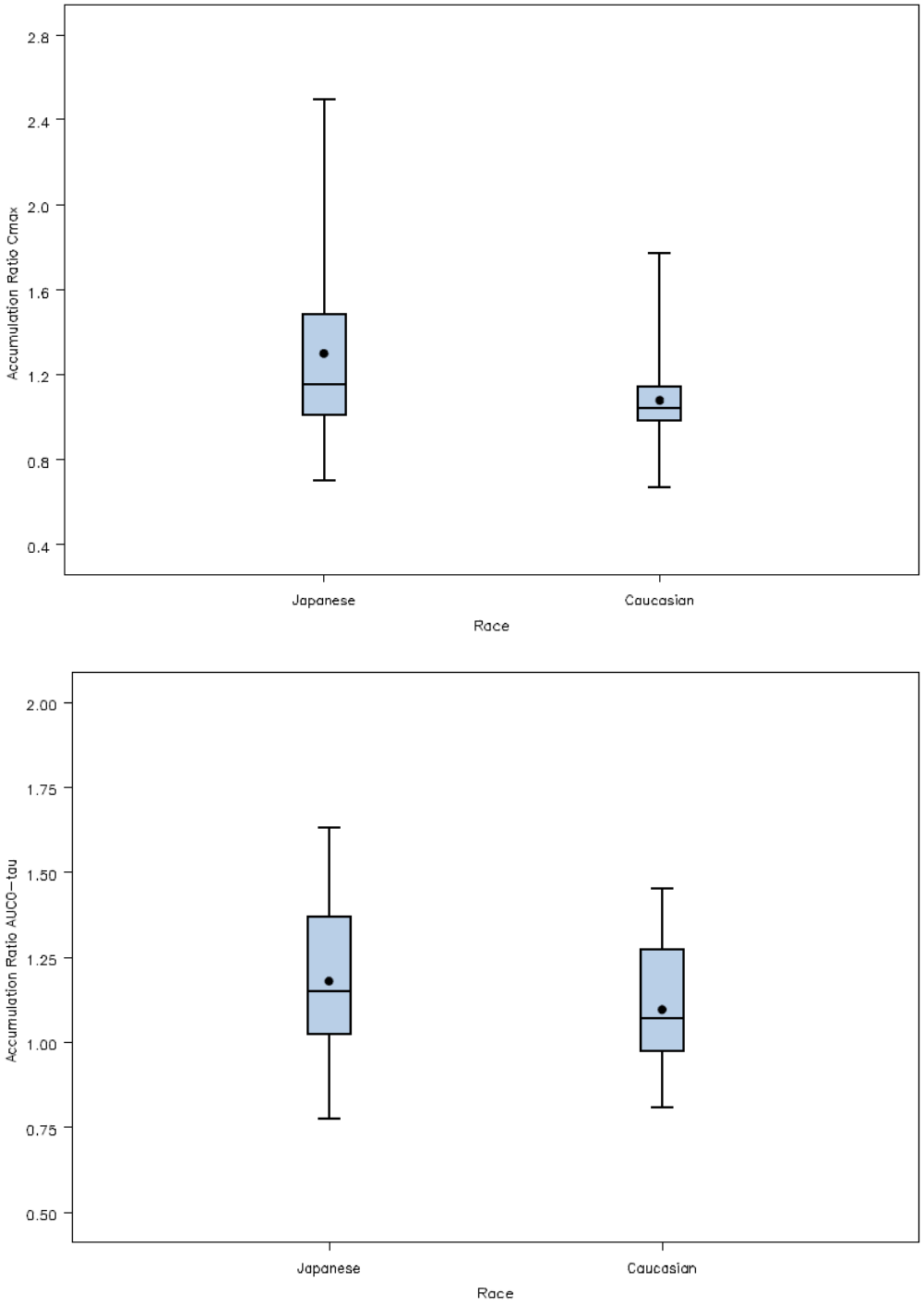
5.3.3.3—1 Figure 11-6 より引用



AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum concentration which was be obtained directly from the concentration-time data
The center line is the median and the dot is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile, and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range.

図 2.7.6.9－17　日本人及び白人健康成人における，投与量で補正した O-グルクロン酸抱合体の C_{max}（上）及び $AUC_{0-\tau}$（下）：反復投与（Day 10）

5.3.3.3—1 Figure 11-7 より引用



AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum concentration which was be obtained directly from the concentration-time data
The center line is the median and the dot is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5 IQR of the lower quartile, and the highest value still within 1.5 IQR of the upper quartile, where IQR is the interquartile range.

図 2.7.6.9－18　日本人及び白人健康成人における MT-6548 の蓄積率（上：C_{max}，下：$AUC_{0-\tau}$）：反復投与（Day 10）

5.3.3.3—1 Figure 11-8 より引用

2.7.6.9.2.4　薬力学

(1)　EPO

EPO の経時推移を図 2.7.6.9－19 に示した.

1)　日本人健康成人の EPO

日本人の健康成人に MT-6548 150 mg，300mg 又は 600 mg を単回投与したときの EPO の AUC（幾何平均値）のベースラインからの相対変化量は，投与量に依存して増加し，150 mg，300mg 及び 600 mg 投与時ではそれぞれ 1.01 mIU·h/mL，1.11 mIU·h/mL 及び 1.54 mIU·h/mL であったのに対し，プラセボ投与時では 0.971 mIU·h/mL であった．日本人の健康成人に MT-6548 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの EPO の AUC（幾何平均値）のベースラインからの相対変化量は，150 mg，300 mg 及び 600 mg 投与時ではそれぞれ 1.07 mIU·h/mL，1.24 mIU·h/mL 及び 1.76 mIU·h/mL であったのに対し，プラセボ投与時では 1.33 mIU·h/mL であった（表 2.7.6.9－8）．Day 1 及び Day 10 のいずれにおいても，被験者 No. 315（600 mg 群の日本人）の補正した EPO の AUC（292 mIU·h/mL 及び 520 mIU·h/mL）は，その他の被験者（両日について 78.0～188 mIU·h/mL）と比較して大幅に大きかった．また，この被験者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は本治験で最も高値であった.

2)　白人健康成人の EPO

白人の健康成人に MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回投与したときの EPO の AUC（幾何平均値）のベースラインからの相対変化量は，150 mg，300 mg 及び 600 mg を投与時ではそれぞれ 0.935 mIU·h/mL，1.09 mIU·h/mL 及び 1.10 mIU·h/mL であったのに対し，プラセボ投与時では 1.02 mIU·h/mL であった．白人の健康成人に MT-6548 を 1 日 1 回 10 日間投与したときの EPO の AUC（幾何平均値）のベースラインからの相対変化量は，150 mg，300 mg 及び 600 mg 投与時ではそれぞれ 0.986 mIU·h/mL，1.34 mIU·h/mL 及び 1.26 mIU·h/mL であったのに対し，プラセボ投与時では 1.20 mIU·h/mL であった（表 2.7.6.9－8）.

3)　日本人及び白人健康成人の EPO の比較

MT-6548 150 mg，300 mg 又は 600 mg を単回及び反復投与したときの，日本人の健康成人の PD データを白人の健康成人のデータと比較した（表 2.7.6.9－8 及び図 2.7.6.9－21）. この結果から，EPO の AUC（幾何平均値）のベースラインからの相対変化量は，プラセボ，MT-6548 150 mg 及び 300 mg を投与したときは日本人の健康成人と白人の健康成人でおおむね同程度であるのに対し，MT-6548 600 mg を投与したときは日本人の健康成人では白人の健康成人と比較して約 40%大きいことが示された．これは主として，1 名の日本人被験者（外れ値の可能性）の EPO がその他 5 名の被験者より大幅に大きかったことによる．600 mg 群において被験者 No. 315 を除外した結果では，日本人の健康成人の EPO の AUC は約 21%～27%大きいことが示された.

補正後の EPO の AUC と MT-6548 の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の散布図から，日本人の健康成人と白人

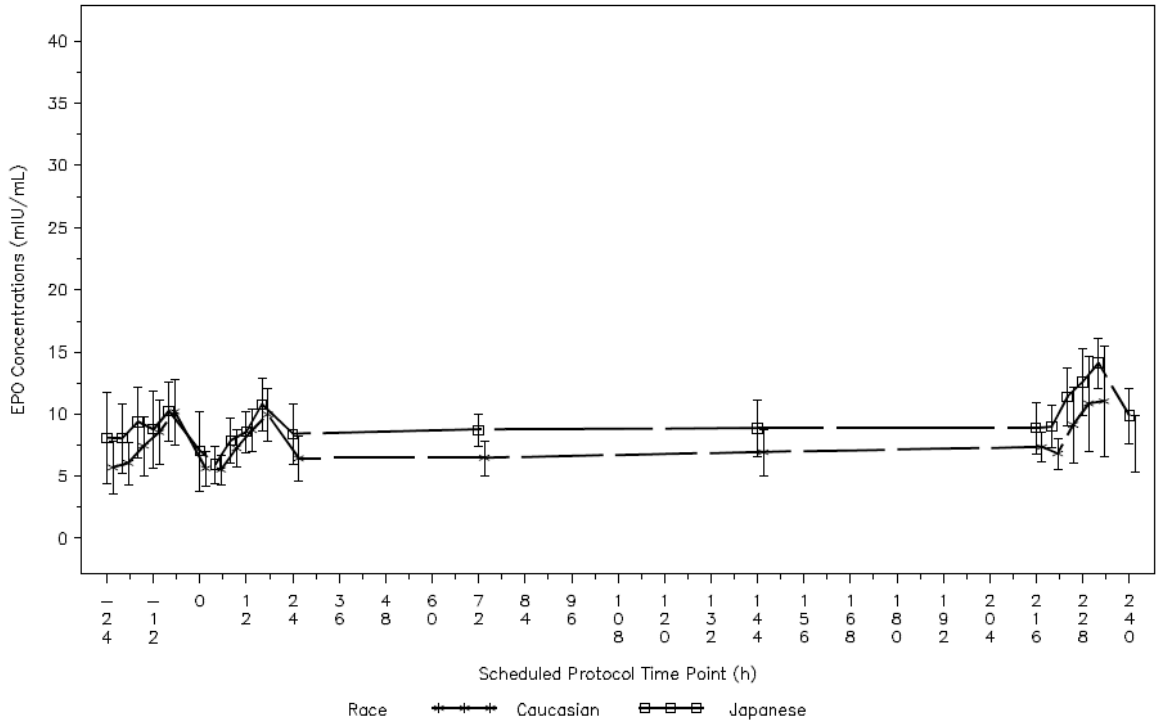
の健康成人の結果は極めて類似していることが示された（図 2.7.6.9－21）．傾きについて人種ごとに回帰分析を行ったところ，Day 1｛白人では（0.00002，0.00059），日本人では(0.00097, 0.00234)｝及び Day 10｛白人では(0.00000, 0.00127)，日本人では(0.00104, 0.00268)｝の 95%CI は重なっていることが示された．この結果は，被験者 No. 315 を除外した Day 1｛白人では（0.00002，0.00059），日本人では（0.00049，0.00168)｝及び Day 10｛白人では（0.00000，0.00127)，日本人では（0.00029，0.00137)｝と同程度であった．

表 2.7.6.9－8　エリスロポエチンの AUC（mIU·h/mL）のベースラインからの変化量（薬力学解析対象集団）

Visit	Vadadustat 150 mg		Vadadustat 300 mg		Vadadustat 600 mg			Placebo	
	Japanese (n = 6)	Caucasian (n = 6)	Japanese (n = 6)	Caucasian (n = 6)	Japanese (n = 6)	Japanese (n = 5)*	Caucasian (n = 6)	Japanese (n = 6)	Caucasian (n = 6)
Day 1 Geometric Mean	1.01	0.935	1.11	1.09	1.54	1.40	1.10	0.971	1.02
Day 1 95% CI of GM	0.898-1.15	0.834-1.05	0.878-1.41	0.957-1.25	1.19-2.00	1..22-1.61	1.06-1.15	0.839-1.12	0.823-1.26
Day 10 Geometric Mean	1.07	0.986	1.24	1.34	1.76	1.53	1.26	1.33	1.20
Day 10 95% CI of GM	0.852-1.35	0.782-1.24	1.13-1.35	1.15-1.56	1.19-2.59	1.27-1.83	0.954-1.67	0.957-1.85	0.971-1.48

AUC = area under the curve; CI = confidence interval; EPO = erythropoietin; GM = geometric mean
Single dose AUC EPO = [Day 1 LnAUC minus Day -1 LnAUC] back-calculated to the original scale
Multiple dose AUC EPO = [Day 10 LnAUC minus Day -1 LnAUC] back-calculated to the original scale
* Subject 315 is excluded
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.3—1 Table 11-6 より引用

プラセボ群



MT-6548 150 mg 群

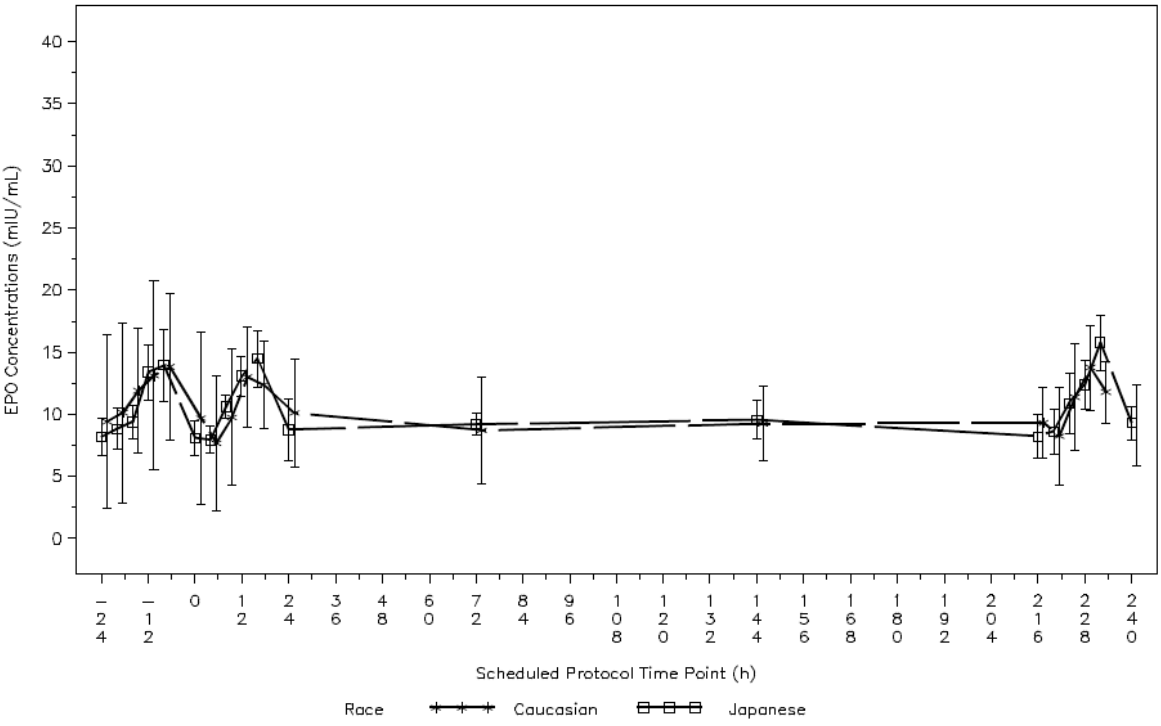
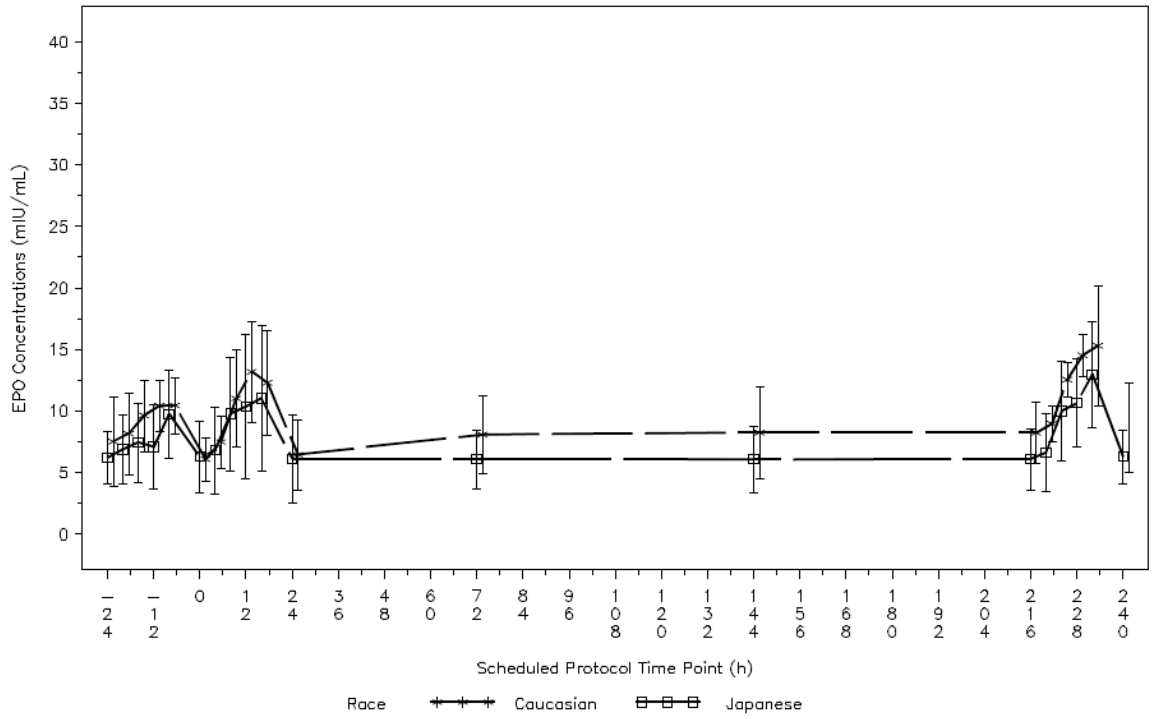
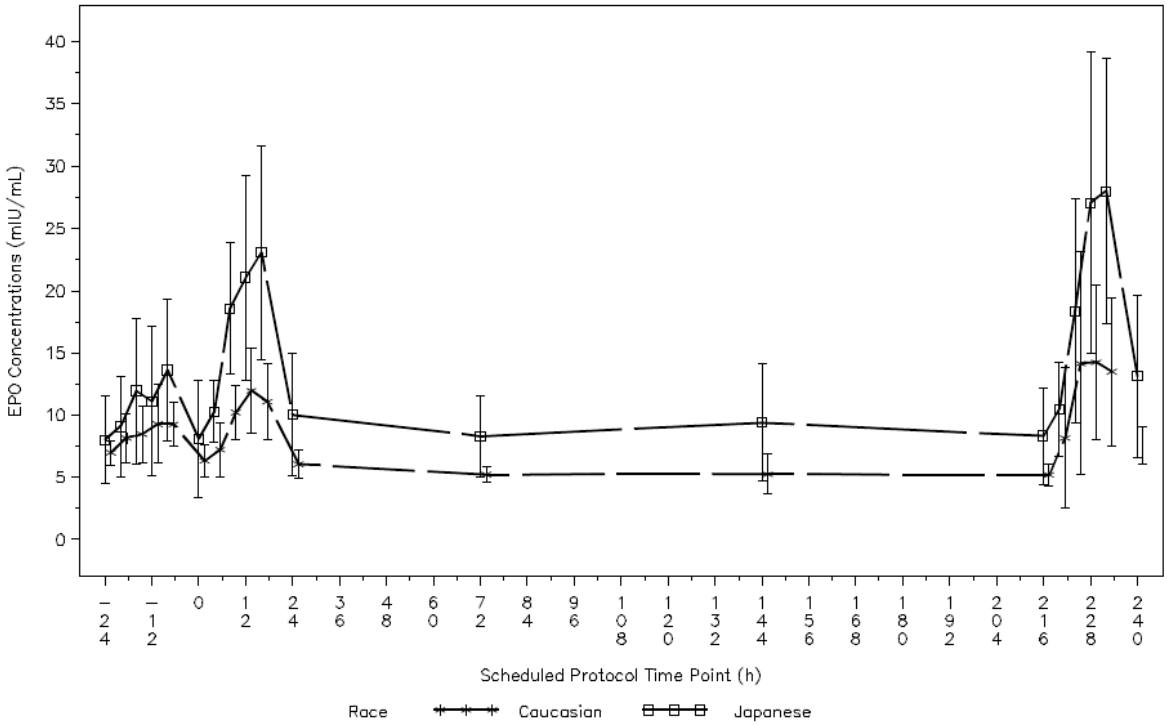


図 2.7.6.9－19　エリスロポエチンの経時推移

MT-6548 300 mg 群



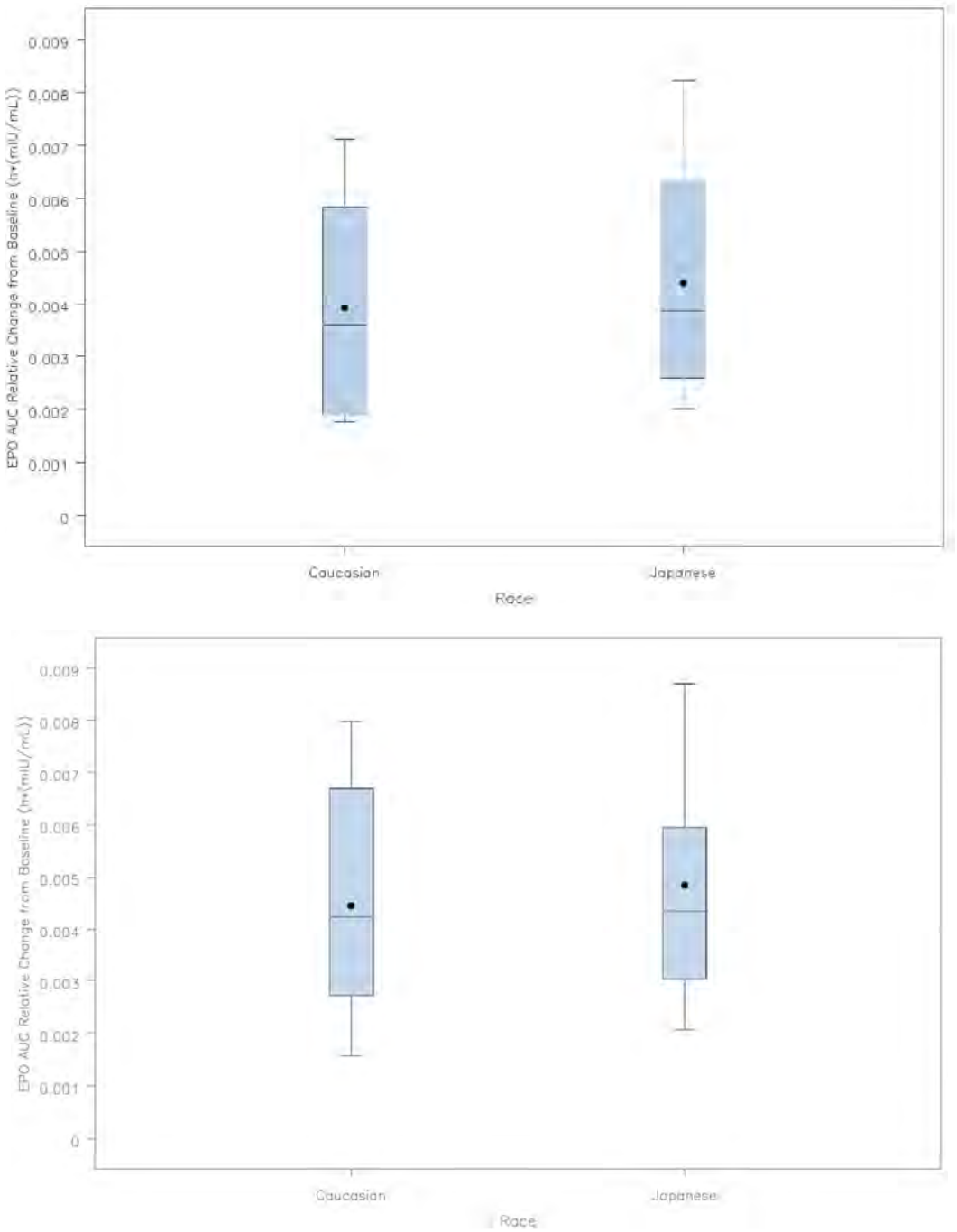
MT-6548 600 mg 群



EPO = erythropoietin; Mean±SD (standard deviation)

図 2.7.6.9－19　エリスロポエチンの経時推移（続き）

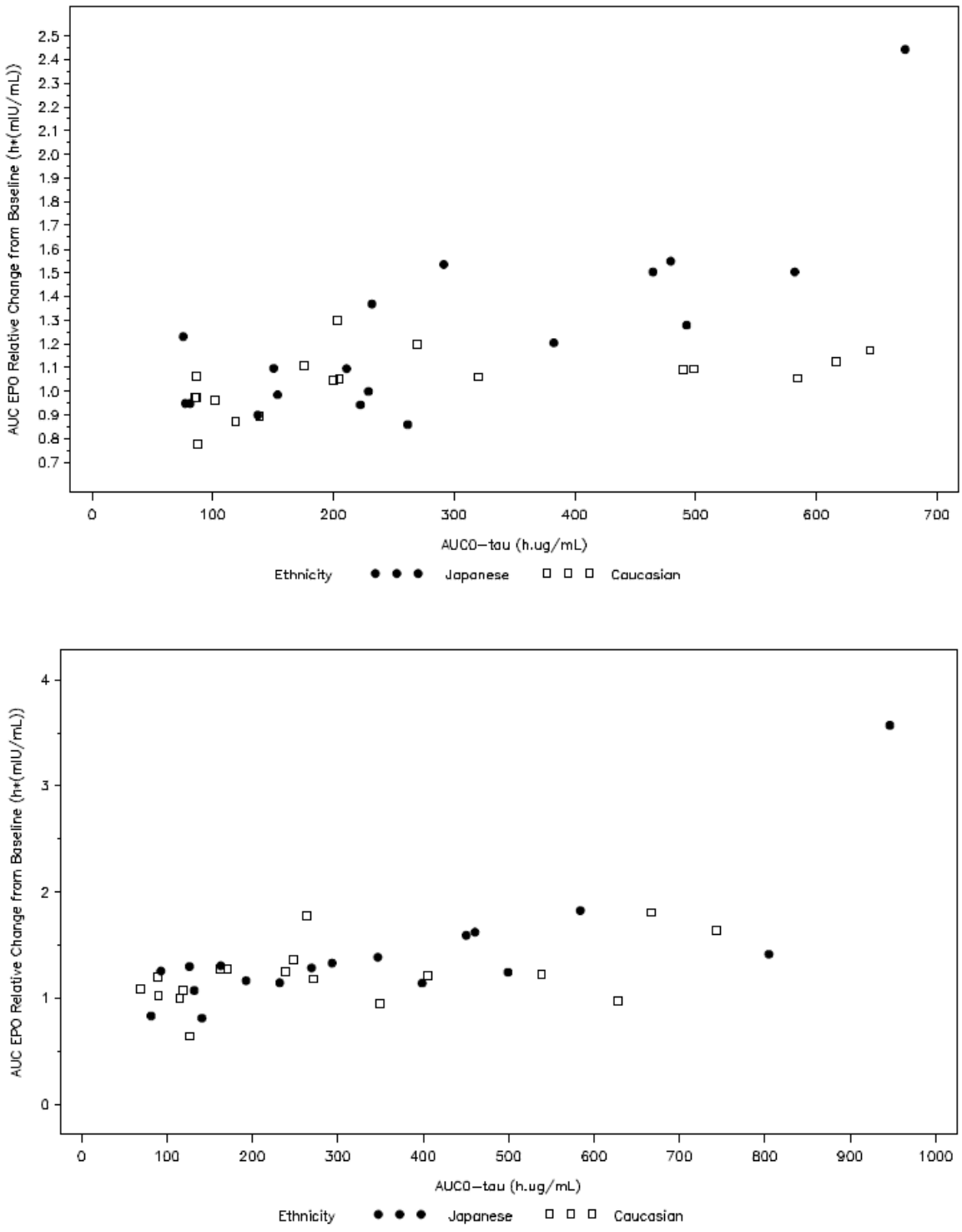
5.3.3.3—1 Figure 11-9 より引用



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

図 2.7.6.9－20　日本人及び白人健康成人の，投与量で補正したエリスロポエチン AUC のベースラインからの変化量（上：Day 1，下：Day 10）

5.3.3.3—1 Figure 11-10 より引用



AUC = area under the curve; EPO = erythropoietin

図 2.7.6.9－21　エリスロポエチン AUC のベースラインからの変化量と MT-6548 の $AUC_{0-\tau}$ の散布図（上：Day 1，下：Day 10）

5.3.3.3—1 Figure 11-11 より引用

日本人および白人健康成人の EPO のピーク濃度の要約統計量を表 2.7.6.9－9 に示した．EPO の C_{max} の幾何平均値は，プラセボ，MT-6548 150 mg 又は 300 mg を投与したとき日本人の健康成人と白人の健康成人でおおむね同程度であったが，MT-6548 600 mg を投与したとき日本人の健康成人では白人の健康成人と比較して約 24%高かった．600 mg 群において被験者 No. 315 を除外した結果では，日本人の健康成人の EPO の C_{max} は約 20%高いことが示された（表 2.7.6.9－10）．

Day 1 及び Day 10 の平均 EPO（mIU/mL）推移を図 2.7.6.9－22 に，コホートごとの EPO 推移を図 2.7.6.9－23 に示した．

表 2.7.6.9－9　Day 1 及び Day 10 におけるエリスロポエチンのピーク濃度（mIU/mL）の要約統計量（薬力学解析対象集団）

	Placebo		Vadadustat 150 mg		Vadadustat 300 mg		Vadadustat 600 mg		
	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian	Japanese	Japanese*	Caucasian
Day 1 Peak EPO									
N	6	6	6	6	6	6	6	5	6
Mean (mU/mL)	10.825	10.125	14.537	13.590	11.655	13.545	23.047	20.898	12.345
Geometric Mean (mU/mL)	10.669	9.983	14.402	13.125	10.597	13.105	21.765	19.932	12.070
SD	2.018	1.9674	2.2116	4.0309	5.7001	4.0910	8.5873	7.5863	2.9436
Median (mU/mL)	10.670	9.545	13.565	12.700	10.700	12.405	20.215	20.070	11.885
Min (mU/mL)	8.10	8.23	12.35	9.05	6.39	9.99	13.37	13.37	9.19
Max (mU/mL)	13.89	13.81	17.55	20.35	21.20	21.18	33.79	33.50	17.26
Day 10 Peak EPO									
N	6	6	6	6	6	6	6	5	6
Mean (mU/mL)	14.088	11.462	15.748	14.007	13.175	16.287	28.588	24.978	15.442
Geometric Mean (mU/mL)	13.973	10.964	15.623	13.575	12.535	15.885	26.656	23.834	14.114
SD	2.0533	3.9428	2.2386	3.7181	4.1972	4.1855	11.7364	8.6267	7.9032
Median (mU/mL)	13.315	9.700	15.570	14.230	12.995	15.885	26.525	24.950	13.160
Min (mU/mL)	11.94	8.37	13.50	9.21	6.67	12.19	16.52	16.52	8.95
Max (mU/mL)	17.79	18.01	19.63	18.13	18.39	23.89	46.64	37.71	30.39

EPO = erythropoietin; SD = standard deviation

Day 1 Peak EPO (mIU/mL) for each subject is defined as the subject's highest EPO value among the following post-dose timepoints 4h, 8h, 12h, 16h, 24h on day 1.

Day 10 Peak EPO (mIU/mL) for each subject is defined as the subject's highest EPO value among the following post-dose timepoints 4h, 8h, 12h, 16h, 24h on day 10.

Mean then corresponds to mean of the peak values, and so forth for median, min, and max.

*Excluding outlier, Subject 315

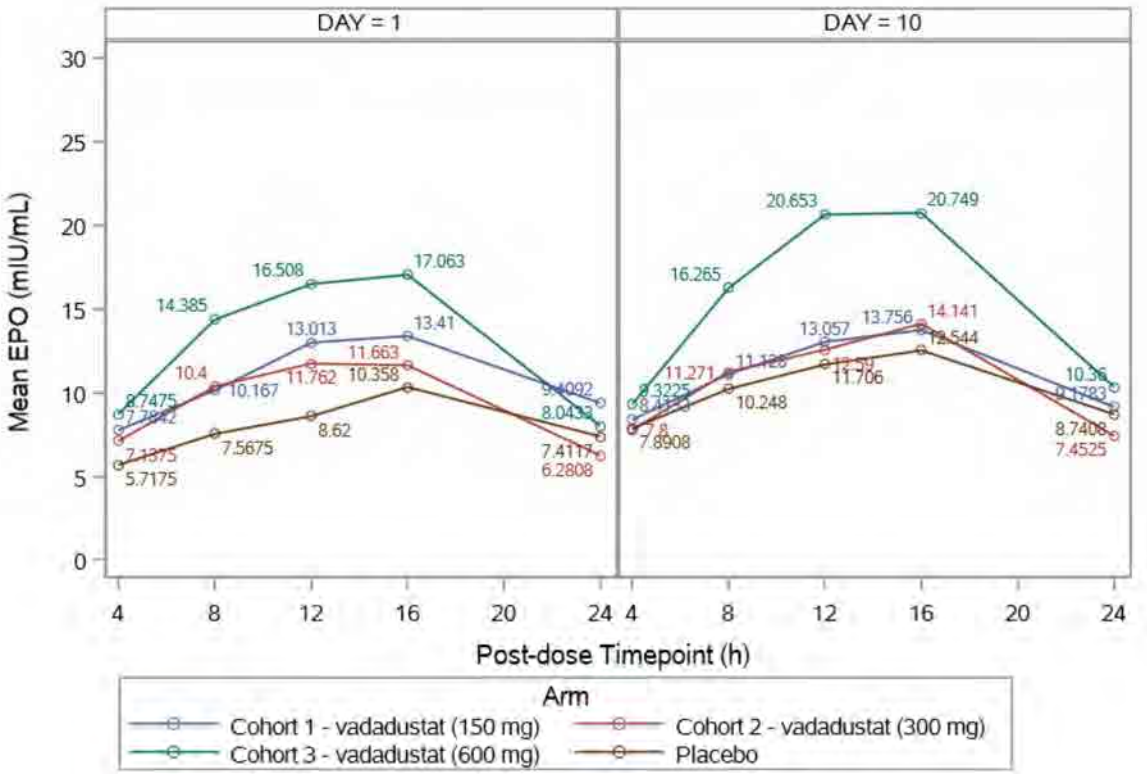
Vadadustat: MT-6548

5.3.3.3—1 Table 11-7 より引用（一部改変）

表 2.7.6.9－10　白人健康成人に対する日本人健康成人のエリスロポエチンのピーク濃度の幾何平均値の比（薬力学解析対象集団）

	Japanese Geometric Mean:Caucasian Geometric Mean				
	Placebo	Vadadustat 150 mg	Vadadustat 300 mg	Vadadustat 600 mg	Vadadustat 600 mg*
Day 1 Peak EPO Geometric Ratio (GMR)	1.029	1.036	0.917	1.237	1.201
Day 10 Peak EPO Geometric Ratio (GMR)	1.101	1.054	0.914	1.240	1.198

Day 1 Peak EPO (mIU/mL) for each subject is defined as the subject's highest EPO value among the following post-dose timepoints 4h, 8h, 12h, 16h, 24h on day 1.
Day 10 Peak EPO (mIU/mL) for each subject is defined as the subject's highest EPO value among the following post-dose timepoints 4h, 8h, 12h, 16h, 24h on day 10
Mean then corresponds to mean of the peak values, and so forth for median, min, and max.
*Excluding outlier, Subject 315.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.3—1 Table 11-8 より引用



vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.9－22　Day 1 及び Day 10 における平均エリスロポエチン推移（左：Day 1，右：Day 10）

5.3.3.3—1 Figure 11-12 より引用

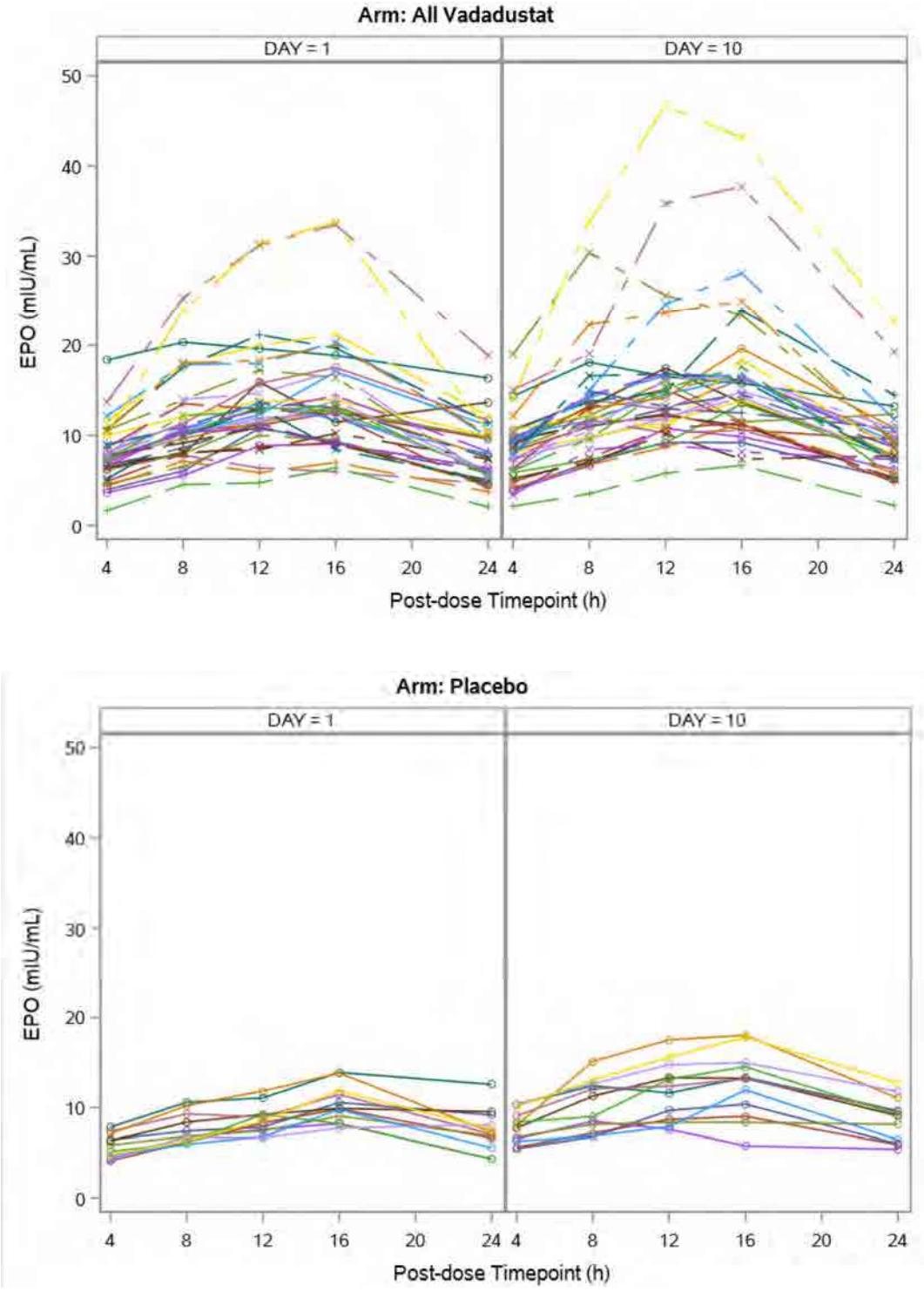


図 2.7.6.9－23　コホートごとの Day 1 及び Day 10 におけるエリスロポエチン濃度推移
（左：Day 1，右：Day 10）

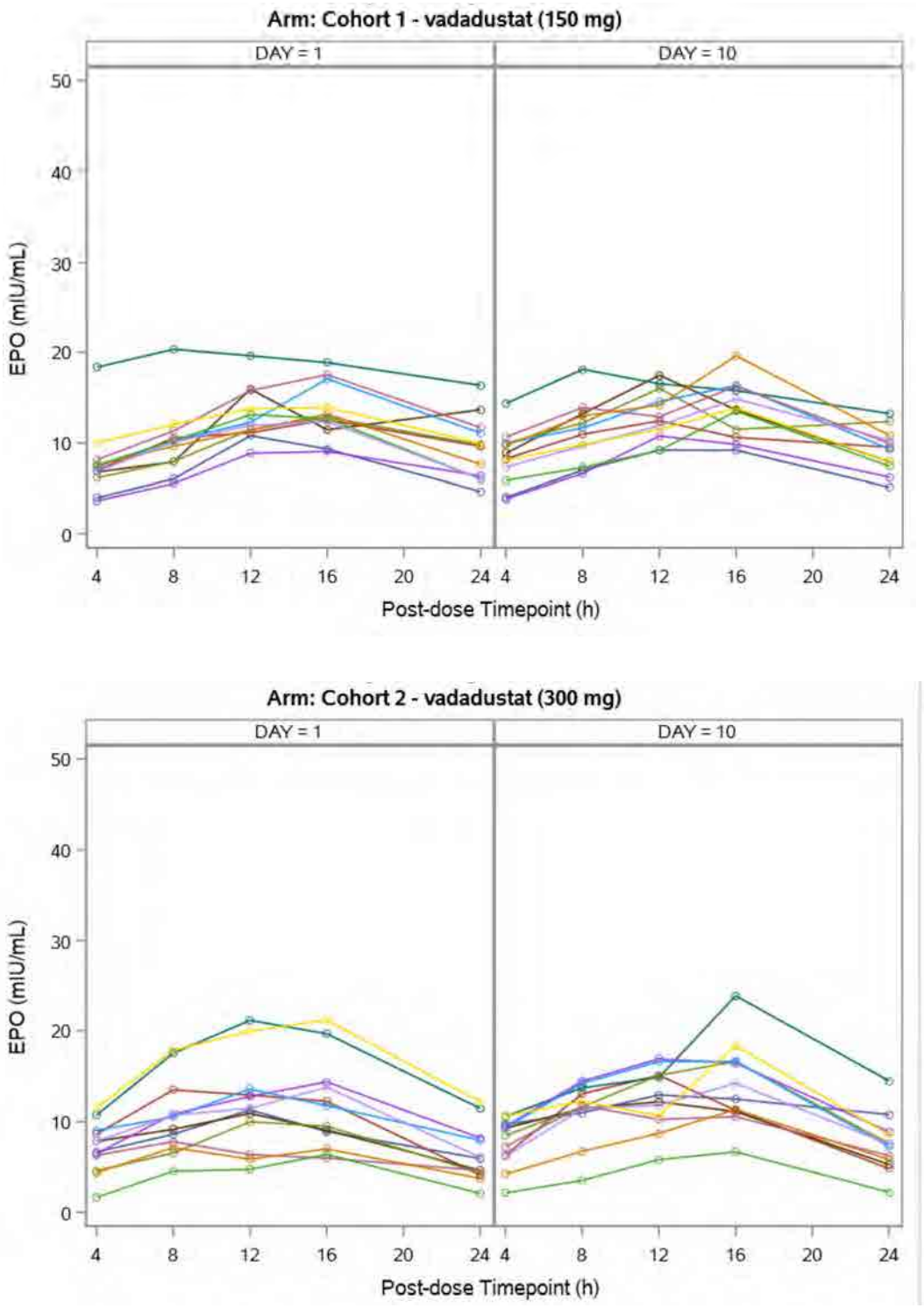
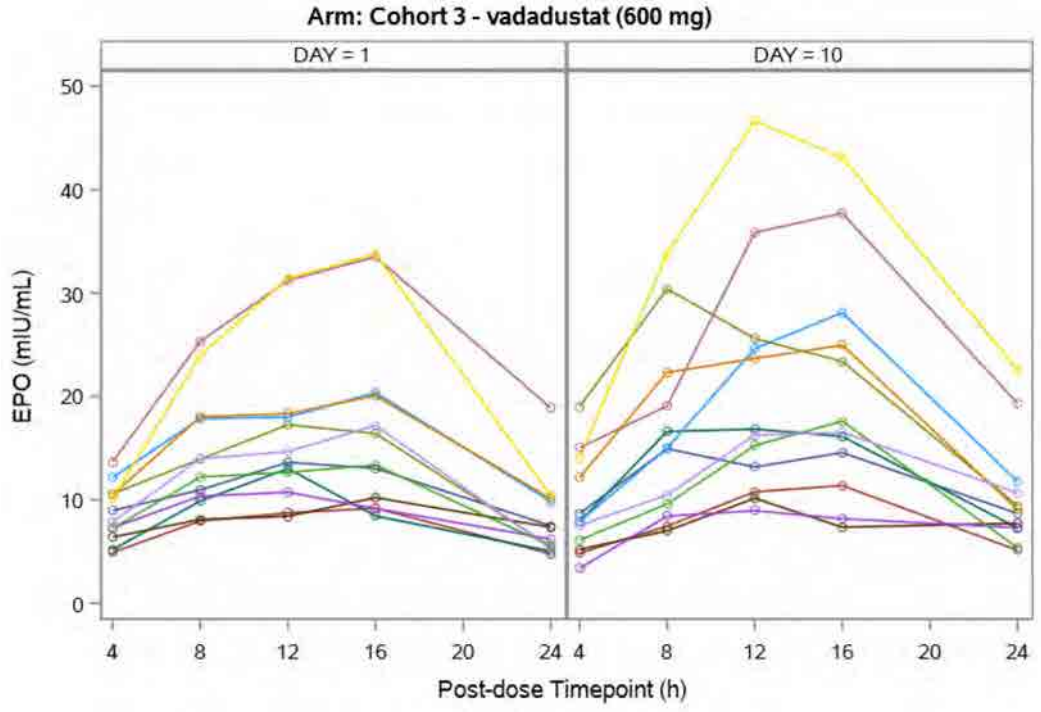


図 2.7.6.9－23　コホートごとの Day 1 及び Day 10 におけるエリスロポエチン濃度推移（左：Day 1，右：Day 10）（続き）



vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.9－23　コホートごとの Day 1 及び Day 10 におけるエリスロポエチン濃度推移（左：Day 1，右：Day 10）（続き）

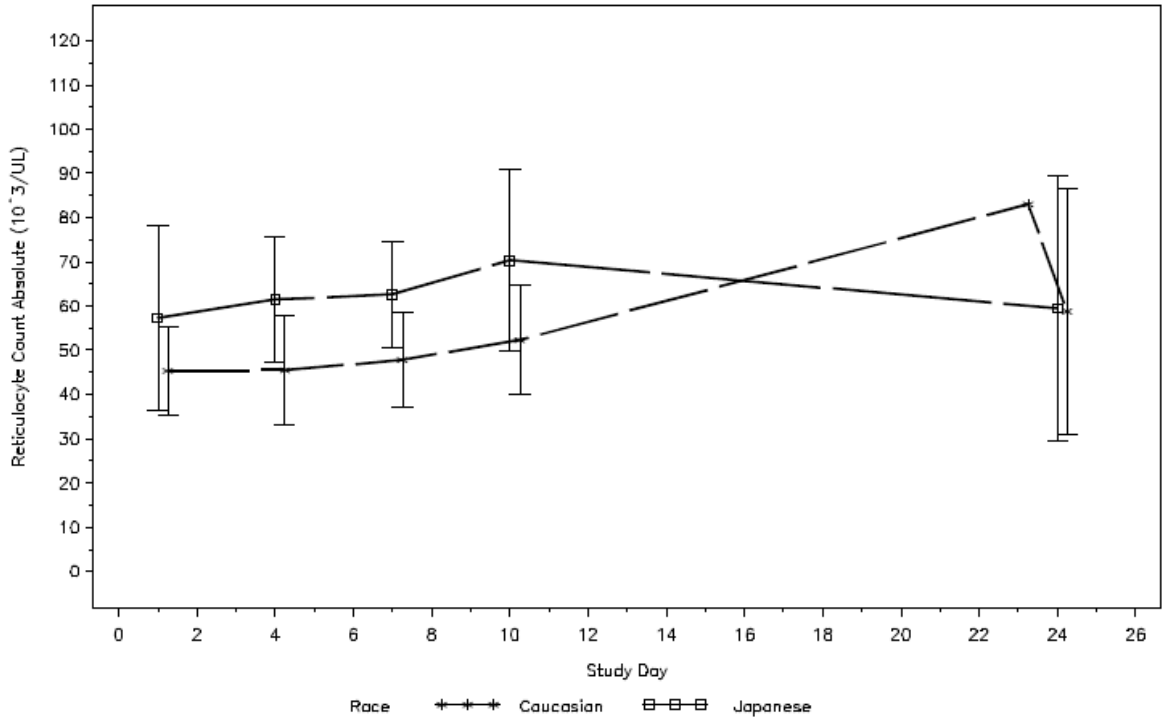
5.3.3.3—1 Figure 11-13 より引用

(2)　その他の PD マーカー｛網状赤血球（数・率）及び Hb 値｝

PD データについて，網状赤血球率及び網状赤血球数に用量又は人種に関連した傾向は認められなかった．網状赤血球数の経時推移を図 2.7.6.9－24 に示した．

プラセボ及び MT-6548 を投与したときの Hb 値の平均値は，ベースラインを含むすべての時点で一貫して白人の健康成人の方が日本人の健康成人より高値であった．MT-6548 を反復投与したときの平均 Hb 値について，日本人の健康成人と白人の健康成人のいずれにおいても顕著な経時的変化は認められなかった（表 2.7.6.9－11）．

プラセボ群



MT-6548 150 mg 群

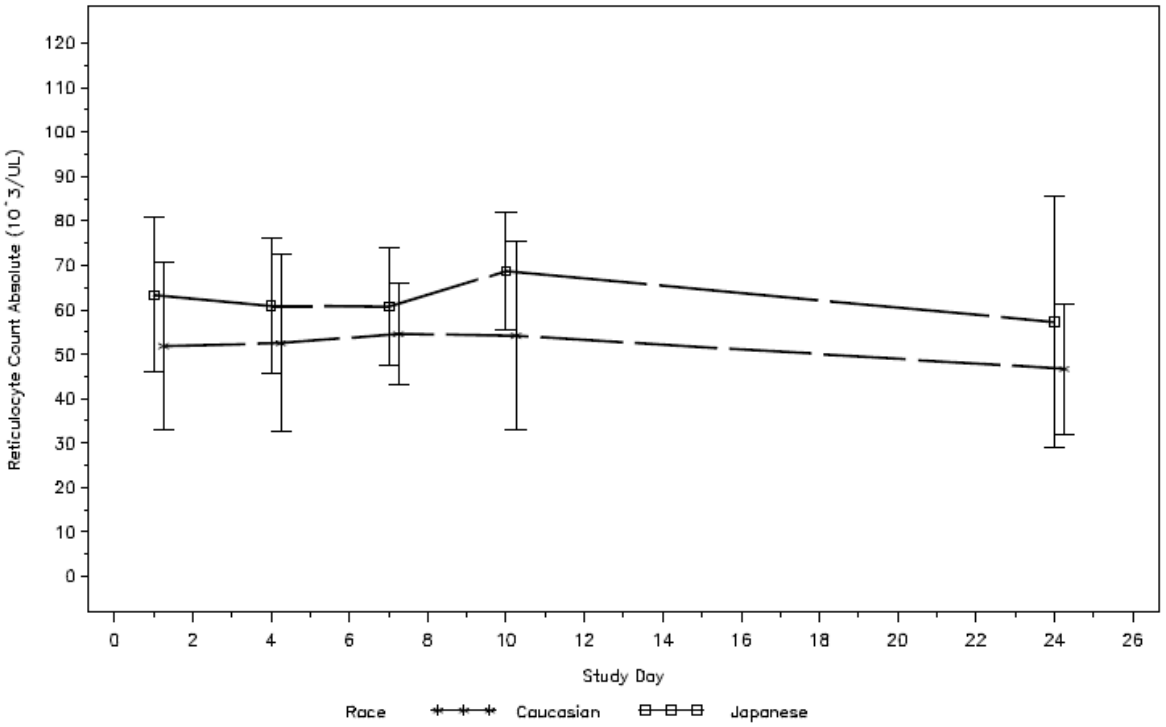
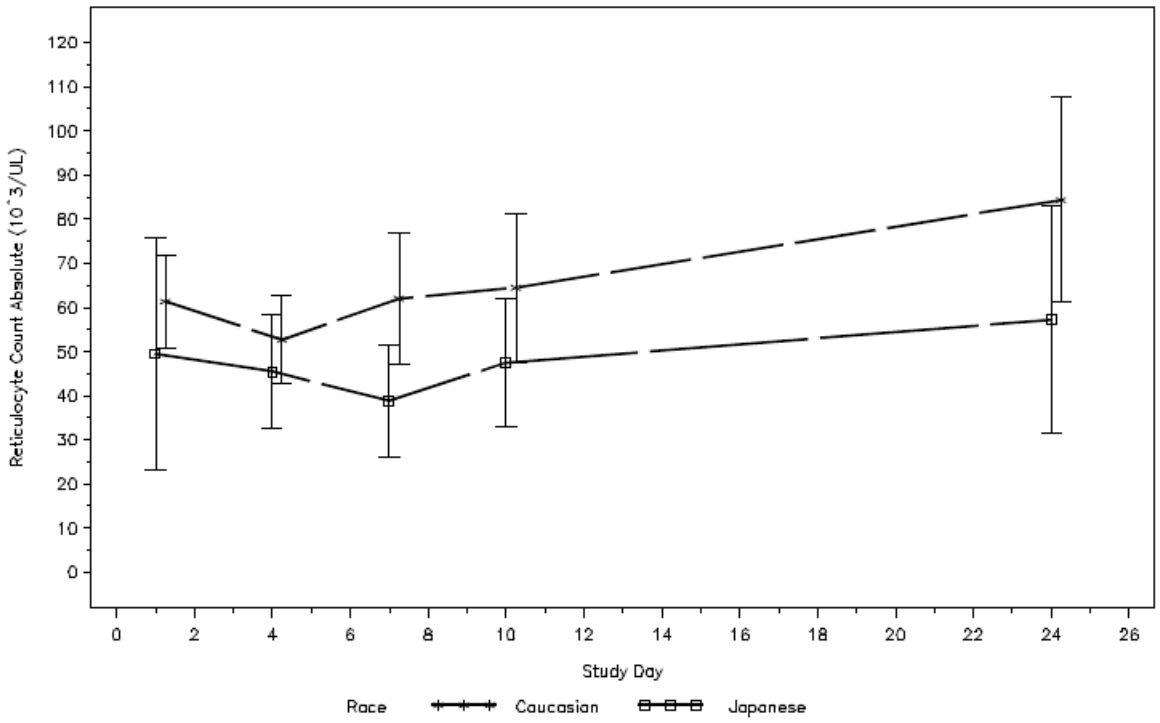
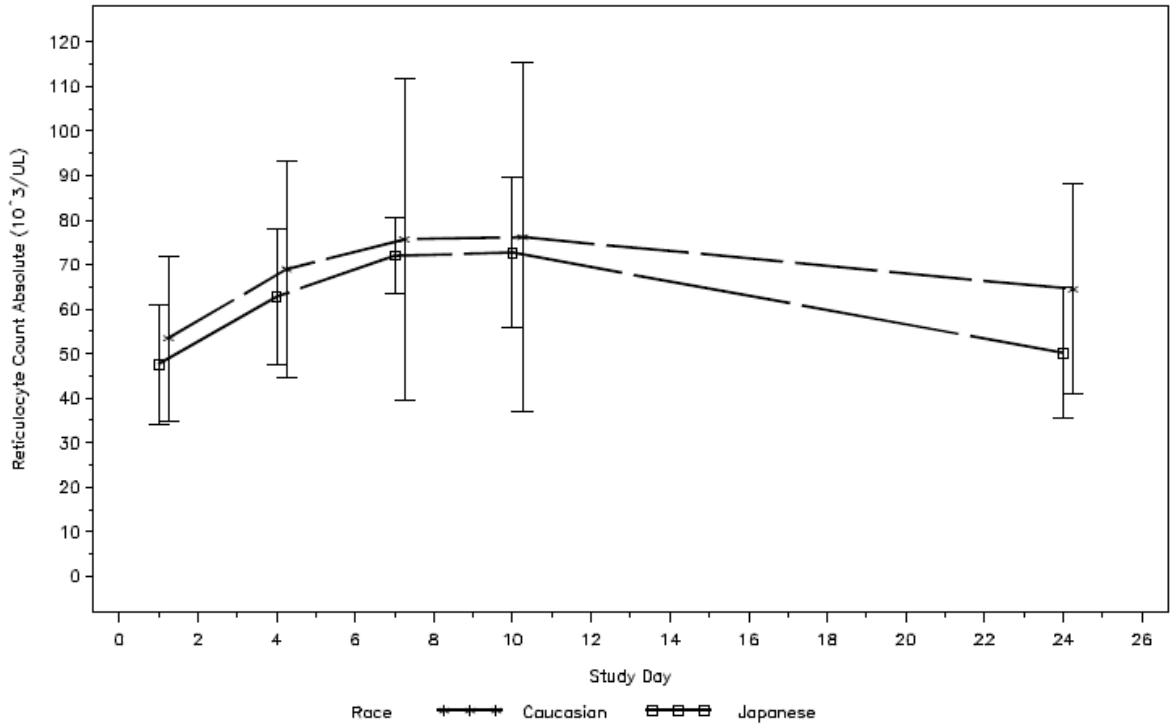


図 2.7.6.9－24　網状赤血球数の経時推移

MT-6548 300 mg 群



MT-6548 450 mg 群



Mean±SD (standard deviation)

図 2.7.6.9－24　網状赤血球数の経時推移（続き）

5.3.3.3—1 Figure 11-14 より引用

表 2.7.6.9－11　平均 Hb 値（g/dL）

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

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

2.7.6.9.2.5　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

死亡，その他の重篤な有害事象は報告されなかった．程度が中等度又は高度の有害事象，治験中止に至った有害事象は報告されなかった．

日本人 300 mg 群の 16.7%（1／6 名）及び白人 600 mg 群の 16.7%（1／6 名）の被験者に，各 1 件の有害事象が認められた．これらの有害事象は，程度は軽度，治験薬との関連ありと判断された．

2)　有害事象の表示

SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.9－12 に示した．SOC 別では，1 名に「神経系障害」が，1 名に「皮膚および皮下組織障害」が認められた．

白人 600 mg 群の 1 名に軽度の浮動性めまいが，日本人 300 mg 群の 1 名に軽度の皮膚刺激が認められた．いずれの事象も，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，治終了時までに回復した．

治験中にその他の有害事象は報告されなかった．

表 2.7.6.9－12　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	Vadadustat 150 mg		Vadadustat 300 mg		Vadadustat 600 mg		Placebo	
		Japanese (n = 6) n (%)	Caucasian (n = 6) n (%)	Japanese (n = 6) n (%)	Caucasian (n = 6) n (%)	Japanese (n = 6) n (%)	Caucasian (n = 6) n (%)	Japanese (n = 6) n (%)	Caucasian (n = 6) n (%)
Nervous System Disorders	**神経系障害**	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**皮膚および皮下組織障害**	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0

n = number of subjects exposed
Vadadustat: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version: 18.1
5.3.3.3―1 Table 12-2 より引用（一部改変）

(2)　臨床検査値

臨床検査値の平均値，中央値及び推移について，治験薬の用量又は人種に関連する傾向は認められなかった. また, 治験中に臨床検査値に関連する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各平均値について，治験薬の用量又は人種に関連する傾向は認められなかった．また，治験中にバイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった.

(4)　12 誘導心電図

心電図パラメータの平均値，中央値及びベースラインからの変化量について，臨床的に重要な変化は認められなかった.

(5)　身体検査

治験担当医師により臨床的に意義があると判断された所見はなかった.

2.7.6.9.3　結論

MT-6548 は速やかに吸収され，t_{max} の中央値は 0.75～2.28 時間であった．単回及び反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，日本人及び白人の健康成人において，すべての投与量範囲（150 mg，300 mg 及び 600 mg）で，投与量に比例して増加した．

反復投与では，日本人の健康成人の曝露量は白人の健康成人と比較してすべての投与量の範囲でわずかに高値を示したが，臨床的に意義のある差ではないと考えられた．

MT-6548 の PK パラメータの蓄積率より，MT-6548 を反復投与したときにわずかな蓄積があることが示唆された．C_{max} の蓄積率は，日本人の健康成人で 1.30，白人の健康成人で 1.08 と若干高値を示したが，$AUC_{0-\tau}$ は日本人及び白人の健康成人でそれぞれ 1.18 及び 1.10 であり，蓄積はわずかであった．

代謝物であるアシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の曝露量は MT-6548 と比較して低く，アシルグルクロン酸抱合体の曝露量は極めて低値であった．O-グルクロン酸抱合体について，単回及び反復投与したときの MR はすべての用量で同程度で，600 mg を反復投与したときは，日本人健康成人及び白人健康成人のいずれにおいても約 0.08 であった．アシルグルクロン酸抱合体については，定量下限を上回る十分な濃度が検出されなかったので，代謝物と未変化体の比は算出できなかった．

日本人健康成人及び白人健康成人における EPO の曝露量（AUC）及びピーク濃度（C_{max}）は，150 mg 群及び 300 mg 群で同程度であった．600 mg 群では，日本人の EPO の曝露量は白人よりも 40%高く，1 名の外れ値（低体重の女性被験者）を除外すると 21%～27%高かった．EPO のピーク濃度は，白人健康成人と比較して，日本人健康成人では 24%，1 名の外れ値を除外すると 20%高かった．EPO の曝露量およびピーク濃度は，赤血球造血刺激因子製剤の投与時に見られるような生理的範囲を超えた上昇は認められなかった．PD については，網状赤血球率，網状赤血球数に用量又は人種に関連した傾向は認められなかった．網状赤血球数は，日本人及び白人の健康成人で同程度であった．MT-6548 の反復投与期間中を通して平均 Hb 値は，日本人及び白人の健康成人において一定であった．

日本人及び白人の健康成人に絶食下 MT-6548 を 600 mg までの用量で反復投与したとき，安全で忍容性は良好であった．

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）

添付資料：5.3.3.3—2　参考資料

2.7.6.10.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10－1 に示した.

表 2.7.6.10－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Pharmacokinetic Single Dose Study of Oral Vadadustat in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function
試験番号	AKB-6548-CI-0024
試験実施国，実施施設数	アメリカ，2 施設
試験実施期間	2018 年 6 月 5 日（最初の被験者のスクリーニング）～2018 年 10 月 19 日（最後の被験者の完了）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 肝機能障害を有する被験者に，MT-6548 450 mg を単回経口投与したときの薬物動態（以下，PK）プロファイルを，肝機能が正常な被験者と比較して評価する. (2) 副次目的 肝機能障害を有する被験者に，MT-6548 450 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を，肝機能が正常な被験者と比較して検討する
試験デザイン	多施設共同，非盲検，並行群間比較，単回投与
被験者数	［計画時］16 名（正常肝機能群；8 名，中等度肝機能障害群；8 名） ［解析時］ PK 解析対象集団：16 名（正常肝機能群；8 名，中等度肝機能障害群；8 名） 薬力学（以下，PD）解析対象集団：16 名（正常肝機能群；8 名，中等度肝機能障害群；8 名） 安全性解析対象集団：16 名（正常肝機能群；8 名，中等度肝機能障害群；8 名）
対象（主な選択基準）	年齢が 18 歳以上 70 歳以下の正常又は肝機能障害を有する男女
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法： 一晩 10 時間以上絶食後，Day 1 の朝に MT-6548 450 mg を単回経口投与した．投与後 4 時間までは絶食とし，心電図及びバイタルサイン測定を除き，横たわらないようにした．なお，MT-6548 は，約 240 mL の室温の水と共に座位で服用し，投与 1 時間前から投与 1 時間後まではそれ以外の水分の摂取を禁止とした.

表 2.7.6.10－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験期間	以下の期間を含む最長 62 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：4 日 後観察期間：治験薬の最終投与から 30 日（±2 日）
評価項目	(1) PK 主評価項目 $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} (2) PK 副次評価項目 MT-6548：t_{max}，CL/F，V_z/F，$t_{1/2}$ 非結合型 MT-6548：$C_{max,unbound}$，$AUC_{0\text{-last,unbound}}$，$AUC_{0\text{-}\infty,unbound}$，$CL/F_{unbound}$，$V_z/F_{unbound}$ 代謝物：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max} 及び $t_{1/2}$ 尿中未変化体及び代謝物：CL_R，累積尿中排泄量（以下，$Ae_{0\text{-}t}$），区間尿中排泄率（以下，$Ae\%_{0\text{-}t}$） (3) 安全性評価項目 有害事象，12 誘導心電図，バイタルサイン，身体検査，併用薬及び臨床検査値 (4) 探索的評価項目 エリスロポエチン（以下，EPO）の最大濃度変化量（以下，E_{peak}）及び EPO の $AUC_{0\text{-}72}$（以下，E_{AUC72h}）
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.10－2 に示した．
統計手法	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 SD，幾何%CV，中央値，最小値及び最大値｝を投与群ごとに算出した．t_{max} については，中央値，最小値及び最大値のみ算出した． PD パラメータについて，対数変換後，肝機能障害の程度を固定効果とした分散分析により，LSMean，LSMean の差及びその 90%CI を算出した．また，各パラメータについて，対数逆変換することにより，各肝機能障害群と正常肝機能群間の幾何平均値の比及びその 90%CI を算出した． 安全性解析対象集団のすべての被験者を対象として，被験者の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 2.7.6.10－2　検査，観察スケジュール

Procedure	Screening	Admission				Discharge		EOS[2] Follow-up Call
Day	(Within 28 Days of dosing)	Day –1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Early Termination[1]	Day 30 ±2 days
Informed Consent	X							
Review Inclusion/Exclusion Criteria	X	X						
Review Contraception Methods	X							
Admission into Clinic		X						
Discharge from Clinic						X[3]		
Demographics	X							
Infectious Disease Screen[4]	X							
Urine Drug and Breathalyzer Alcohol Screen	X	X						
Serum Pregnancy Test or FSH[5]	X							
Clinic Confinement		X	X	X	X	X		
Physical Examination	X					X	X	
Medical History and Ongoing Medical Conditions/Diseases	X	X						
Vital Signs[6]	X		X			X	X	
12-lead ECG[7]	X		X			X	X	
Dosing[8]			X					
Concomitant Medication	X	X	X	X	X	X	X	X
AEs Recording			X	X	X	X	X	X
Urine Pregnancy Test[9]		X				X	X	
Clinical Laboratory Evaluations[10]	X	X				X	X	
PK Blood Sample[11]			X	X	X	X	X	
Plasma Unbound Fraction PK Sample[12]			X	X		X	X	
PK Urine Sample[13]			X	X	X	X	X	
EPO Blood Sample[14]			X	X	X	X	X	
Blood sample for pharmacogenomic analysis			X[15]					
Follow-Up Call								X

AE: adverse event; BMI: body mass index; BP: blood pressure; ECG: electrocardiography; EOS: end of study; EPO: erythropoietin; FSH: follicle-stimulating hormone; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HCVab: hepatitis C virus antibody; HIV: human immunodeficiency virus; HR: heart rate; PK: pharmacokinetics; PD: pharmacodynamics

[1] All efforts were made to complete a follow-up phone call for subjects who terminated early from the study. Patients may have been required to come to the clinic for some assessments (e.g., laboratory tests, pregnancy test etc).

[2] The EOS was defined as the follow-up telephone contact on Day 30 (± 2 days) after study drug administration/dosing on Day 1.
[3] On Day 4, subjects completed all activities/procedures prior to being discharged from the clinic.
[4] Blood samples were collected to test for the presence of HIV, HBsAg, and HCVab during Screening.
[5] Serum pregnancy testing was performed during Screening for females of childbearing potential. For women of non-childbearing potential who were not documented as surgically sterile, an FSH test was performed during Screening. Results of Day -1 urine pregnancy test were available prior to dosing on Day 1.
[6] Vital signs which included BP, HR, respiratory rate, and body temperature were collected prior to blood draws, when possible; BP and HR were collected in the seated position after 5 minutes of rest. On Day 1, vital signs were measured prior to dosing and approximately 2 and 4 hours after dosing.
[7] Whenever 12-lead ECGs, vitals and blood draws were scheduled for the same nominal time, the assessments occurred in the following order: 12-lead ECG, vital signs and blood draw. On Day 1, 12-lead ECG was performed prior to dosing and approximately 2 hours after dosing.
[8] All subjects were to be dosed in the morning of Day 1, typically between the hours of 7:00 am and 9:00 am local time. The time of Day 1 dosing depended on established procedure at each clinical site. Subjects were required to fast for >10 hours prior to study drug administration/dosing on Day 1 and 4 hours after dosing on Day 1. Vadadustat (a single dose of 450 mg [3 tablets]) was administered on Day 1 after the baseline procedures had been completed. Subjects drank a full cup of water (8 ounces/240 mL) at room temperature in a seated position while taking 3 tablets of vadadustat at the designated time of dosing on Day 1. During the first 4 hours after dosing, subjects were to refrain from lying down, except for ECG and vital sign measurements. For details on diet, fluid, and activity control see Appendix 16.1.1).
[9] Urine pregnancy tests were performed prior to dosing on Day -1 and on Day 4 prior to discharge or if the patient terminated the study prematurely.
[10] Clinical laboratory tests (serum chemistry, liver function tests, hematology, total cholesterol, and urinalysis) were performed at Screening, Day -1 (within 24 hours prior to dosing on Day 1), and Day 4/Early Termination.
[11] PK blood samples, 16 in total from each subject, were collected per schedule of PK and PD assessments listed in the Table in Appendix 16.1.1. The first PK sample was collected within 15 minutes prior to vadadustat administration; the second PK sample was collected at 30 minutes postdose; and the remaining 14 PK samples were collected at 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60, and 72 hours postdose. The time of the vadadustat dose and the PK sample collection were documented in the case report form (CRF).
[12] Unbound fraction PK samples were collected at 3, 24, 72 hours postdose. The time of the vadadustat dose and the PK sample collection were documented in the CRF (Appendix 16.1.1).
[13] PK Urine samples were collected prior to dosing -2 to 0 hours and 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-48, and 48-72 hours postdose to measure vadadustat excretion. Total volume of urine collected at each timepoint was documented. The time of the vadadustat dose and the PK sample collection were documented in the CRF.
[14] Blood samples for the analysis of EPO levels were collected on Day 1 within 15 minutes prior to dosing, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 51, 54, 60, 66, and 72 hours postdose (Appendix 16.1.1). A window of ± 5 minutes for up to 8 hours postdose, ± 30 minutes for up to 24 hours post dose, and ± 1 hour for the rest of the time points was allowed.
[15] Pharmacogenomic sample was collected prior to dosing on Day 1.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.3―2 Table 9-2 より引用

2.7.6.10.2　結果の要約

2.7.6.10.2.1　被験者の内訳

投与群別及び全体の被験者の内訳を表 2.7.6.10－3 に要約した．グループ 1（中等度肝機能障害群）及びグループ 2（正常肝機能群）のデータを評価した結果，軽度肝機能障害を有する被験者を対象としたグループ 3 は不要と判断した．中等度肝機能障害群及び正常肝機能群のデータを以下に概略した．

計 16 名の被験者が本治験に登録され，本治験を完了した．投与を中止した被験者及び治験を中止した被験者はいなかった（表 2.7.6.10－3）．

本治験に登録された全 16 名が，すべての解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.10－3　被験者の内訳

	Moderate Group (N = 8) n (%)	Normal Group (N = 8) n (%)	Overall (N = 16) n (%)
Subjects Enrolled	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Subjects who Received Treatment	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Subjects who Completed the Study (30-Day Follow-up)	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Subjects who Discontinued the Study	0	0	0
Safety Population	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Pharmacokinetic Evaluable Population	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Pharmacokinetic Analysis Population	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Pharmacodynamic Population	8 (100)	8 (100)	16 (100)
Reasons for Discontinuation			
Adverse Event	0	0	0
Death	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Physician Decision	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0
Withdrawal by Subject Own Request	0	0	0
Other	0	0	0

PD: pharmacodynamics; PK: pharmacokinetics
N: number of subjects in the enrolled population; n: number of subjects in the specific population; %: calculated using the number of subjects in the enrolled population as the denominator (n/N*100).
Enrolled and Safety Populations included the same subjects as a result of study requirements and procedures for enrollment and dosing.
Enrolled Population included all subjects who were enrolled in the study after Screening.
Safety Population included all enrolled subjects who received a dose of study drug (vadadustat).
Pharmacokinetic Evaluable Population included all subjects in the safety population who had at least one evaluable postdose PK measurement (even if below the limit of quantification).
Pharmacokinetic Analysis Population included all subjects in the safety population who completed all PK assessments prior to 72 hours postdose of the study and had evaluable PK measurements (even if below the limit of quantification).
Pharmacodynamic Population included all subjects in the safety population who had at least 1 evaluable (i.e., not impacted by any important protocol deviations or other events) postdose PD measurement.
For Subject 10003-103, urine collections for the -2 to 0 hour and for the 0 to 4 hour timepoints were inadvertently combined in the laboratory. The sample was discarded, and the subject was excluded from the urine PK analyses
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment
Normal Group: Subjects with normal hepatic function
vadadustat: MT-6548
5.3.3.3—2 Table 10-1 より引用

2.7.6.10.2.2　被験者背景

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.10－4 に要約した.

人口統計学的特性は，投与群間で類似していた．被験者の年齢は，44～69 歳であった．被験者はすべて白人で, 女性が多かった(62.5%). 被験者の平均体重は 82.09 kg であった(表 2.7.6.10－4).

表 2.7.6.10－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性

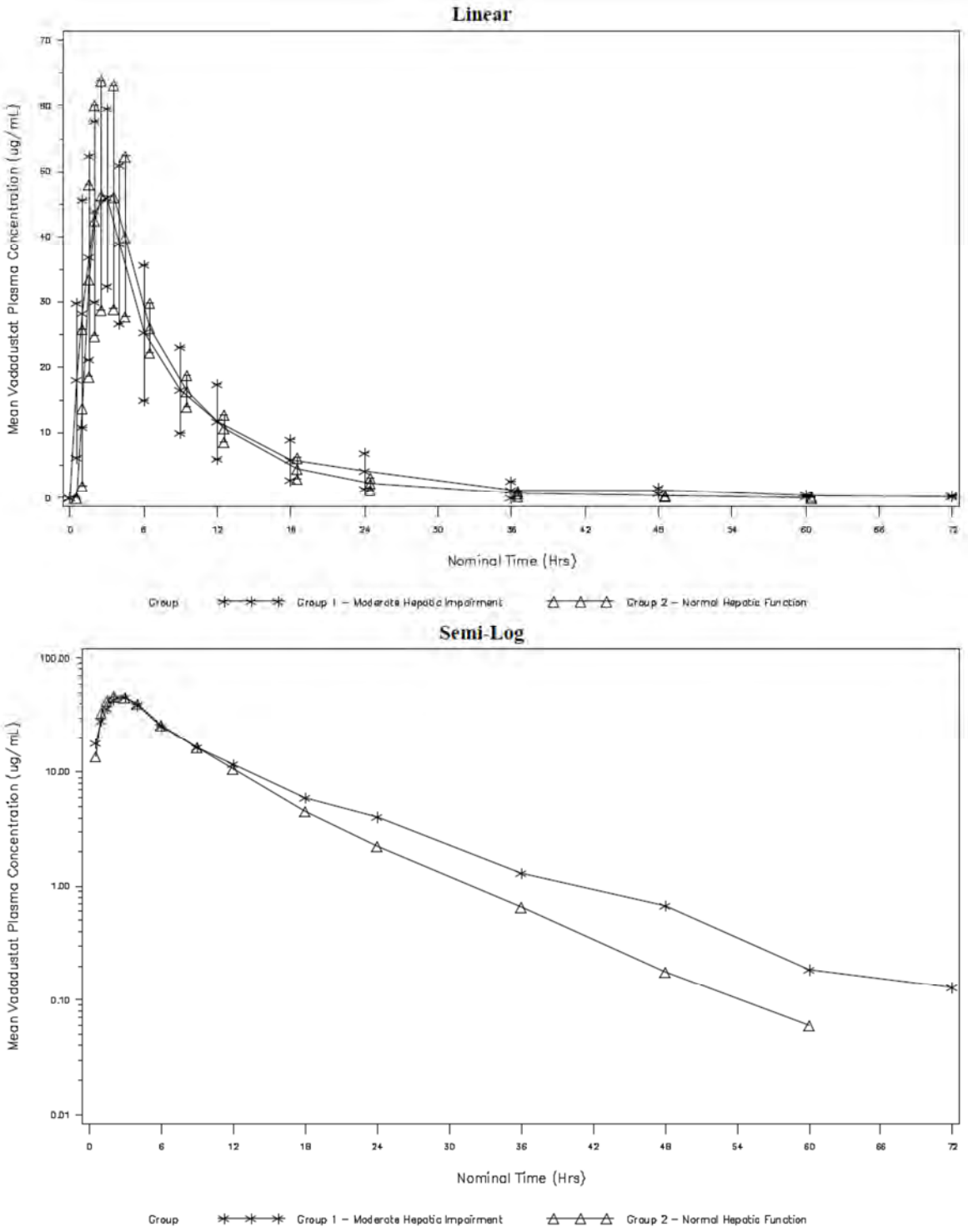
Characteristic	Category/Statistic	Moderate Group (N=8)	Normal Group (N=8)	Overall (N=16)
Age (years)	n	8	8	16
	Mean	59.5	58.9	59.2
	SD	5.40	7.16	6.13
	Median	59.5	59.0	59.0
	Min	48	44	44
	Max	66	69	69
Height (cm)	n	8	8	16
	Mean	167.38	167.63	167.50
	SD	10.542	13.658	11.787
	Median	166.50	162.50	164.00
	Min	155	153	153
	Max	181	188	188
Weight (kg)	n	8	8	16
	Mean	80.59	83.60	82.09
	SD	10.029	9.097	9.380
	Median	79.75	86.35	83.15
	Min	61.9	68.9	61.9
	Max	96.3	96.9	96.9
Body Mass Index (kg/m²)	n	8	8	16
	Mean	28.81	29.90	29.36
	SD	3.099	3.020	3.009
	Median	29.20	29.95	29.35
	Min	24.1	25.9	24.1
	Max	32.3	34.9	34.9
Gender, n (%)	Male	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (37.5)
	Female	5 (62.5)	5 (62.5)	10 (62.5)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	4 (50.0)	5 (62.5)	9 (56.3)
	Not Hispanic or Latino	4 (50.0)	3 (37.5)	7 (43.8)
Race, n (%)	White	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N: number of subjects in the safety population; n: number of subjects in the specific category; %: calculated using N as the denominator; SD: standard deviation.
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment
Normal Group: Subjects with normal hepatic function
5.3.3.3—2 Table 11-2 より引用

2.7.6.10.2.3　薬物動態

(1)　MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移

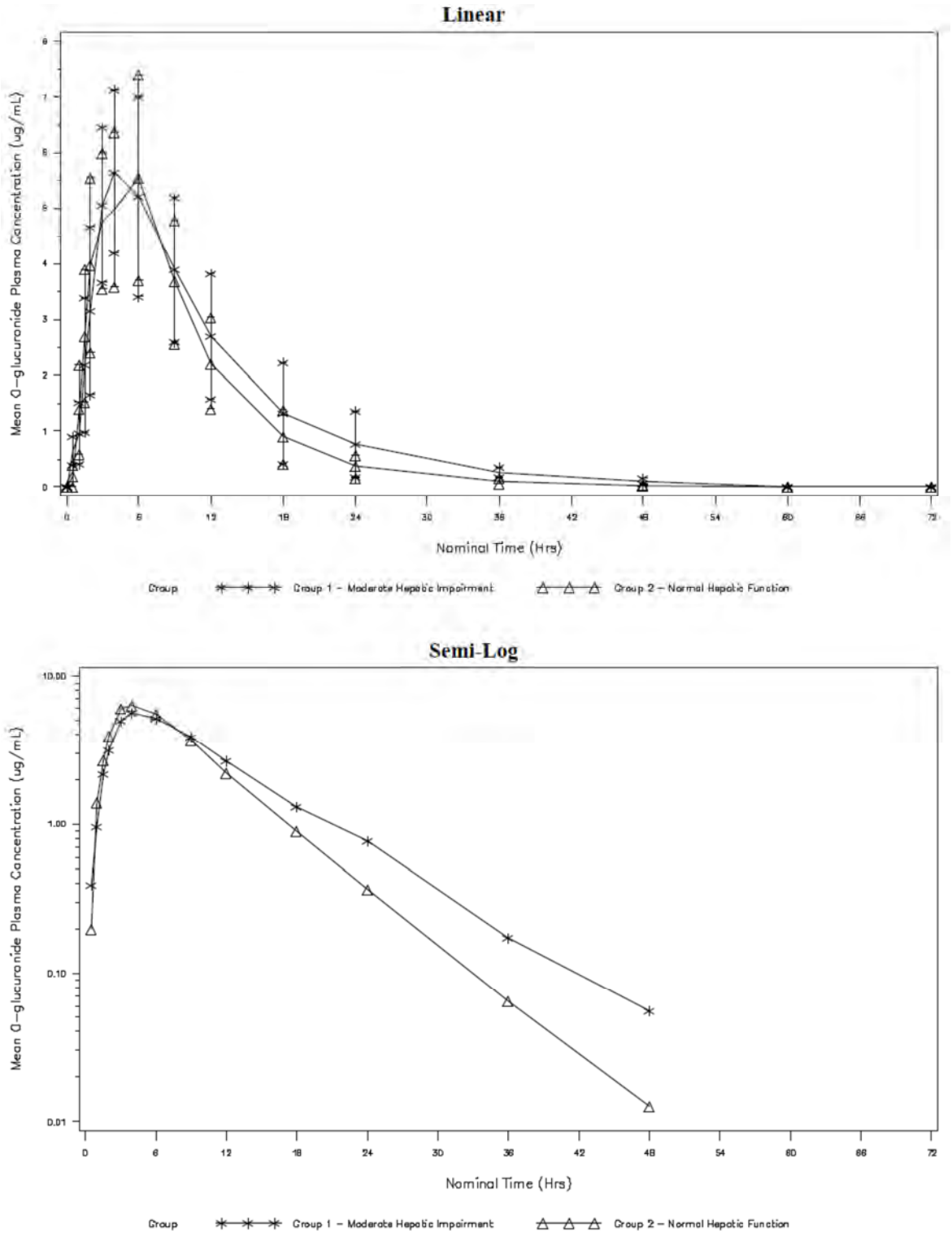
MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移をそれぞれ，図 2.7.6.10－1，図 2.7.6.10－2 及び図 2.7.6.10－3 に示した．



Below the limit of quantification (BLQ) values were set to zero.
Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.10－1　平均血漿中 MT-6548 濃度推移（μg/mL）（上：リニアスケール，下；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

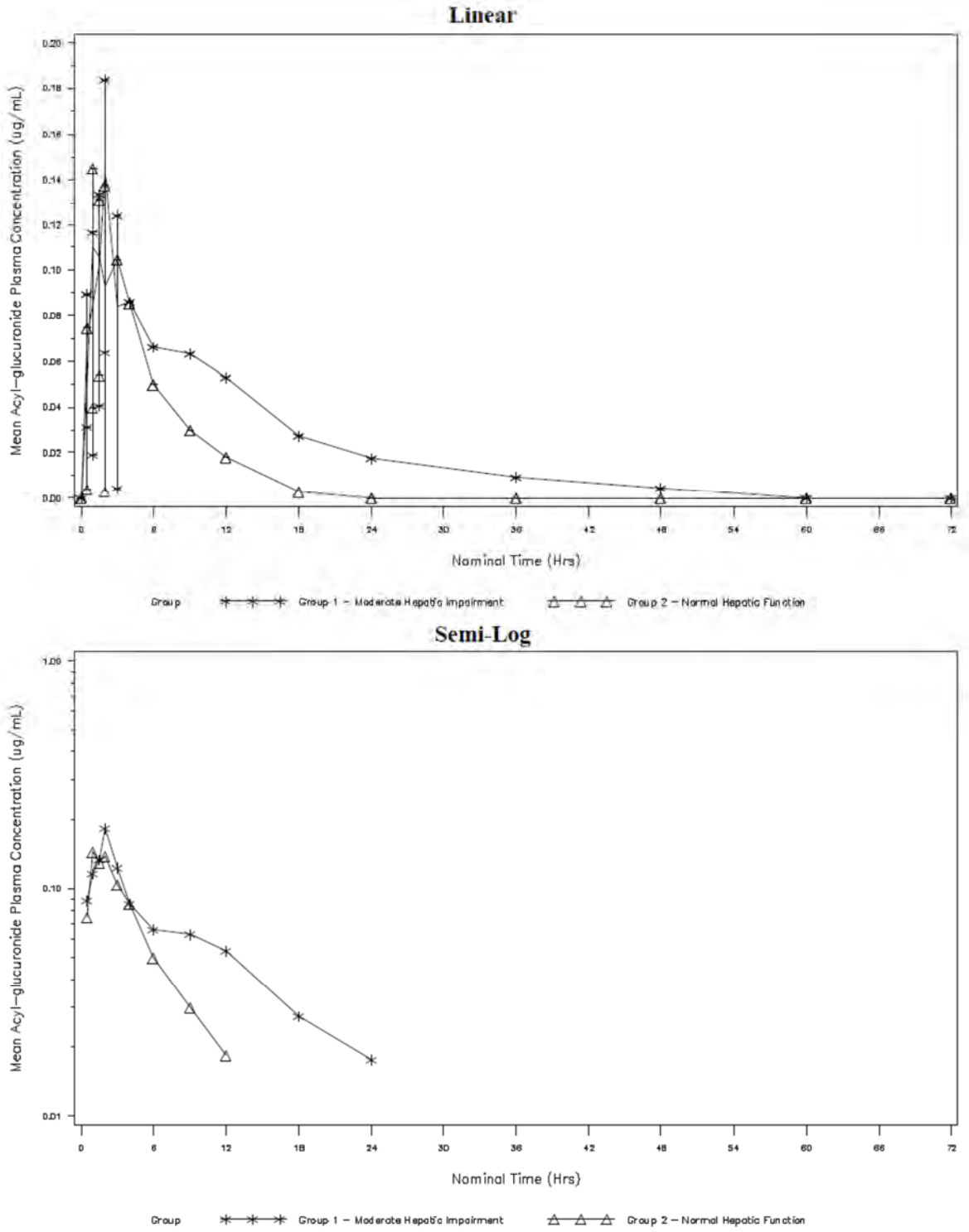
5.3.3.3—2 Figure 11-1 より引用



Below the limit of quantification (BLQ) values were set to zero.

図 2.7.6.10－2　平均血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度推移（μg/mL）（上：リニアスケール，下；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.3—2 Figure 11-2 より引用



Below the limit of quantification (BLQ)values were set to zero.

図 2.7.6.10－3　平均血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度推移（μg/mL）（上：リニアスケール，下；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.3—2 Figure 11-3 より引用

(2)　MT-6548 の PK パラメータ

MT-6548 を単回投与したときの MT-6548 の曝露量（AUC）は，中等度肝機能障害群の方が正常肝機能群よりもわずかに高かった（表 2.7.6.10－5）．C_{max} の平均値は，中等度肝機能障害群では 52.9 μg/mL，正常肝機能群では 52.6 μg/mL であった．$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は，中等度肝機能障害群では 432 μg·h/mL，正常肝機能群では 395 μg·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は，中等度肝機能障害群では 436 μg·h/mL，正常肝機能群では 397 μg·h/mL であった．MT-6548 を単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は，中等度肝機能障害群では 7.75 時間，正常肝機能群では 5.81 時間であった．CL/F の平均値は，中等度肝機能障害群では 1.15 L/h，正常肝機能群では 1.17 L/h であった．t_{max} の中央値は，中等度肝機能障害群では 2.00 時間，正常肝機能群では 2.50 時間であった．

表 2.7.6.10－5　投与群ごとの血漿中 MT-6548 薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter (Unit)	Statistic	Moderate Group (N = 8)	Normal Group (N = 8)
AUC_{last} (hr*μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	432	395
	SD	153.1	71.87
	CV (%)	35.4	18.2
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	436	397
	SD	155.5	72.01
	CV (%)	35.6	18.1
C_{max} (μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	52.9	52.6
	SD	11.73	14.74
	CV (%)	22.2	28.0
T_{max} (hr)	n	8	8
	Median	2.00	2.50
	Minimum	1.00	1.50
	Maximum	4.00	6.00
CL/F (L/hr)	n	8	8
	Arithmetic Mean	1.15	1.17
	SD	0.3869	0.2579
	CV (%)	33.8	22.0
V_d/F (L)	n	8	8
	Arithmetic Mean	12.3	9.57
	SD	4.022	1.876
	CV (%)	32.6	19.6
λz (1/hr)	n	8	8
	Arithmetic Mean	0.0961	0.126
	SD	0.02363	0.02951
	CV (%)	24.6	23.5
$t_{1/2}$ (hr)	n	8	8
	Arithmetic Mean	7.75	5.81
	SD	2.529	1.423
	CV (%)	32.6	24.5

AUC_{inf}: AUC from dosing (time 0) to infinity; AUC_{last}: AUC from dosing (time 0) to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; N: number of subjects included in the PK analysis population for each group. n: number of subjects in the specific category; PK: pharmacokinetics; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal half-life; T_{max}: time to reach maximum concentration; V_d/F: apparent volume of distribution after nonintravenous administration.
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment
Normal Group: Subjects with normal hepatic function
AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, T_{max}: t_{max}, V_d/F: V_z/F, λ_z: k_{el}
5.3.3.3―2 Table11-3 より引用

(3)　O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ

MT-6548 を単回投与したときの O-グルクロン酸抱合体の曝露量は，中等度肝機能障害群と正常肝機能群で同程度であった（表 2.7.6.10－6）．C_{max} の平均値は，中等度肝機能障害群では 5.85 μg/mL，正常肝機能群では 6.65 μg/mL であった．$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は，中等

度肝機能障害群では 68.9 μg·h/mL，正常肝機能群 62.5 μg·h/mL であった．$AUC_{0-\infty}$の平均値は，中等度肝機能障害群では 70.9 μg·h/mL，正常肝機能群では 63.8 μg·h/mL であった．MT-6548 を単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は，中等度肝機能障害群では 6.01 時間，正常肝機能群では 4.74 時間であった．

表 2.7.6.10－6　投与群ごとの血漿中 O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter (Unit)	Statistic	Moderate Group (N = 8)	Normal Group (N = 8)
AUC_{last} (hr*μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	68.9	62.5
	SD	24.24	21.3
	CV (%)	35.2	34.1
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	70.9	63.8
	SD	24.29	21.3
	CV (%)	34.3	33.4
C_{max} (μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	5.85	6.65
	SD	1.500	2.35
	CV (%)	25.6	35.4
$t_{1/2}$ (hr)	n	8	8
	Arithmetic Mean	6.01	4.74
	SD	2.097	1.340
	CV (%)	34.9	28.2

AUC_{inf}: AUC from dosing (time 0) to infinity; AUC_{last}: AUC from dosing (time 0) to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; N: number of subjects included in the PK analysis population for each group. n: number of subjects in the specific category; PK: pharmacokinetics; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal half-life.
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment
Normal Group: Subjects with normal hepatic function
AUC_{last}: AUC_{0-last}, AUC_{inf}: $AUC_{0-\infty}$
5.3.3.3—2 Table11-4 より引用

(4)　アシルグルクロン酸抱合体の PK パラメータ

MT-6548 を単回投与したときのアシルグルクロン酸抱合体の曝露量（AUC）は，中等度肝機能障害群の方が正常肝機能群よりも高かった（表 2.7.6.10－7）．C_{max} の平均値は，中等度肝機能障害群では 0.187 μg/mL，正常肝機能群では 0.189 μg/mL で同程度であった．AUC_{0-last} の平均値は，中等度肝機能障害群では 1.53 μg·h/mL 正常肝機能群では 0.776 μg·h/mL であった．$AUC_{0-\infty}$の平均値は，中等度肝機能障害群では 3.48 μg·h/mL，正常肝機能群では 0.867 μg·h/mL であった．MT-6548 を単回投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は，中等度肝機能障害群では 12.6 時間，正常肝機能群では 3.38 時間であった．

表 2.7.6.10－7　投与群ごとの血漿中アシルグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter (Unit)	Statistic	Moderate Group (N = 8)	Normal Group (N = 8)
AUC_{last} (hr*μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	1.53	0.776
	SD	1.732	0.7276
	CV (%)	113.2	93.8
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	n	4	7
	Arithmetic Mean	3.48	0.867
	SD	1.867	0.8151
	CV (%)	53.6	94.0
C_{max} (μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	0.187	0.189
	SD	0.1180	0.1232
	CV (%)	63.2	65.3
$t_{1/2}$ (hr)	n	4	7
	Arithmetic Mean	12.6	3.38
	SD	8.764	2.686
	CV (%)	69.8	79.4

AUC_{inf}: AUC from dosing (time 0) to infinity; AUC_{last}: AUC from dosing (time 0) to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; N: number of subjects included in the PK analysis population for each group. n: number of subjects in the specific category; PK: pharmacokinetics; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal half-life.
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment
Normal Group: Subjects with normal hepatic function
AUC_{last}: $AUC_{0\text{-last}}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$
5.3.3.3—2 Table11-5 より引用

(5)　非結合型 MT-6548 の PK パラメータ

MT-6548 を単回投与したときの非結合型 MT-6548 の曝露量（AUC）は，中等度肝機能障害群の方が正常肝機能群よりも高かった（表 2.7.6.10－8）．$C_{max,unbound}$ の平均値は，中等度肝機能障害群では 0.451 μg/mL，正常肝機能群では 0.378 μg/mL で同程度であった．$AUC_{0\text{-last,unbound}}$ の平均値は，中等度肝機能障害群では 3.75 μg·h/mL，正常肝機能群では 2.90 μg·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty,unbound}$ の平均値は，中等度肝機能障害群では 3.78 μg·h/mL，正常肝機能群では 2.91 μg·h/mL であった．$CL/F_{unbound}$ の平均値は，中等度肝機能障害群では 140 L/h，正常肝機能群では 167 L/h であった．$V_z/F_{unbound}$ の平均値は，中等度肝機能障害群では 1490 L，正常肝機能群では 1330 L であった．

表 2.7.6.10－8　投与群ごとの血漿中非結合型 MT-6548 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter (Unit)	Statistic	Moderate Group (N = 8)	Normal Group (N = 8)
$AUC_{last, unbound}$ (hr*μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	3.75	2.90
	SD	1.709	0.9001
	CV (%)	45.6	31.1
$AUC_{inf, unbound}$ (hr*μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	3.78	2.91
	SD	1.738	0.9049
	CV (%)	45.9	31.1
$C_{max,unbound}$ (μg/mL)	n	8	8
	Arithmetic Mean	0.451	0.378
	SD	0.1332	0.1131
	CV (%)	29.6	29.9
$V_d/F_{unbound}$(L)	n	8	8
	Arithmetic Mean	1490	1330
	SD	541.7	222.2
	CV (%)	36.4	16.7
$CL/F_{unbound}$ (L/hr)	n	8	8
	Arithmetic Mean	140	167
	SD	56.02	49.10
	CV (%)	40.0	29.3

$AUC_{inf\ unbound}$: AUC from dosing (time 0) to infinity for unbound drug; $AUC_{last\ unbound}$: AUC from dosing (time 0) to last quantifiable concentration for unbound drug; $CL/F_{unbound}$: apparent total body clearance for unbound drug; $C_{max,unbound}$: maximum observed plasma concentration for unbound drug; CV%: coefficient of variation; N: number of subjects included in the PK analysis population for each group. n: number of subjects in the specific category; PK: pharmacokinetics; SD: standard deviation; $V_d/F_{unbound}$: apparent volume of distribution after non-intravenous administration for unbound drug.
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment
Normal Group: Subjects with normal hepatic function
$AUC_{last,unbound}$: $AUC_{0\text{-}last,unbound}$, $AUC_{inf,unbound}$: $AUC_{0\text{-}\infty,unbound}$, $V_d/F_{unbound}$: V_z/Funbound
5.3.3.3―2 Table11-6 より引用

(6)　MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中 PK パラメータ

MT-6548 450 mg を単回投与したとき，中等度肝機能障害群及び正常肝機能群のいずれにおいても投与量の 1%未満が MT-6548 として排泄された｛中等度肝機能障害群（$Ae\%_{0\text{-}72}$=0.545%）及び正常肝機能群（$Ae\%_{0\text{-}72}$=0.614%）｝．投与された MT-6548 の大部分は O-グルクロン酸抱合体として尿中に排泄され，O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄率は中等度肝機能障害群（$Ae\%_{0\text{-}72}$=82.8%）の方が正常肝機能群（$Ae\%_{0\text{-}72}$=66.9%）よりも高かった．MT-6548 の CL_R の平均値は，中等度肝機能障害群では 6.30 L/h，正常肝機能群では 7.31 L/h であった．

表 2.7.6.10－9　MT-6548 450 mg を単回投与したときの MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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

$Ae_{0\text{-}72}$: cumulative amount of drug excreted up to 72 hours; CL_r: renal clearance; CV%: coefficient of variation; $Fe\%_{0\text{-}72}$: cumulative fraction of drug excreted N: number of subjects included in the PK analysis population for each group. n: number of subjects in the specific category; PK: pharmacokinetics; SD: standard deviation.
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment
Normal Group: Subjects with normal hepatic function
Vadadustat: MT-6548, CL_r: CL_R, $Fe\%_{0\text{-}72}$: $Ae\%_{0\text{-}72}$
5.3.3.3—2 Table11-7 より引用

(7) 統計解析

対数変換したグループ 1（中等度肝機能障害群）及びグループ 2（正常肝機能群）の PK パラメータについて，群を固定効果とした分散分析（以下，ANOVA）を行い，正常肝機能群（Reference）に対する中等度肝機能障害群（Test）の幾何平均値の比（T/R）及び 90%CI を算出した.

1) 主評価パラメータの統計解析

MT-6548 を投与したときの主評価パラメータである MT-6548 の $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（T/R）は，それぞれ約 105%，約 106%及び約 102%であった（表 2.7.6.10－10）．これらの結果より，中等度肝機能障害は MT-6548 の全身曝露量（AUC 及び C_{max}）に影響を及ぼさないことが示唆された.

表 2.7.6.10－10　主評価パラメータの統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	LSM		Ratio (T/R) (%)	90% CI of Ratio (T/R)		Intra-Subject CV (%)
	Test (T)	Reference (R)		Lower (%)	Upper (%)	
AUC_{last} (hr*μg/mL)	410	389	105.46	82.22	135.27	28.8
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	414	391	105.89	82.47	135.95	29.0
C_{max} (μg/mL)	51.6	50.3	102.46	79.28	132.43	29.8

AUC_{inf}: AUC from dosing (time 0) to infinity; AUC_{last}: AUC from dosing (time 0) to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation.
Reference: Group 2-normal hepatic function; Test: Group 1-moderate hepatic impairment
Intra CV% = 100 x [exp(SD^2) - 1]^0.5 (SD on the natural log-scale); N: number of observations used in the analysis
A mixed-effects analysis of variance (ANOVA) with group as fixed effect and subject as random effect, after logarithmic transformation of the data was used for the statistical analysis.
AUC_{last}: $AUC_{0\text{-last}}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$
5.3.3.3—2 Table11-8 より引用

2)　非結合型 MT-6548 の統計解析

MT-6548 を投与したときの非結合型 MT-6548 の $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（T/R）は，それぞれ約 124%，約 124%及び約 120%であった（表 2.7.6.10－11）．これら結果より，中等度肝機能障害が非結合型 MT-6548 の全身曝露量（AUC 及び C_{max}）に及ぼす影響はごくわずかであると考えられた．

表 2.7.6.10－11　血漿中非結合型 MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	LSM		Ratio (T/R) (%)	90% CI of Ratio (T/R)		Intra-Subject CV (%)
	Test (T)	Reference (R)		Lower (%)	Upper (%)	
AUC_{last} (hr*μg/mL)	3.44	2.78	123.76	89.12	171.86	38.6
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	3.47	2.79	124.27	89.36	172.81	38.8
C_{max} (μg/mL)	0.433	0.360	120.24	89.95	160.74	33.9

AUC_{inf}: AUC from dosing (time 0) to infinity; AUC_{last}: AUC from dosing (time 0) to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation.
Reference: Group 2-normal hepatic function; Test: Group 1-moderate hepatic impairment
Intra CV% = 100 x [exp(SD^2) - 1]^0.5 (SD on the natural log-scale); N: number of observations used in the analysis
A mixed-effects analysis of variance (ANOVA) with group as fixed effect and subject as random effect, after logarithmic transformation of the data was used for the statistical analysis.
AUC_{last}: $AUC_{0\text{-last}}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$
5.3.3.3—2 Table11-9 より引用

3)　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（薬物動態解析対象集団）

中等度肝機能障害群（Test）及び正常肝機能群（Reference）における t_{max} について，ノンパラメトリックな手法を用いて統計解析を行った（表 2.7.6.10－12）．中等度肝機能障害群と正常肝機能群を比較した p 値は 0.6278 で，正常肝機能群と中等度肝機能障害群の t_{max} には統計学的な差はないことが示された．

表 2.7.6.10－12　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（薬物動態解析対象集団）

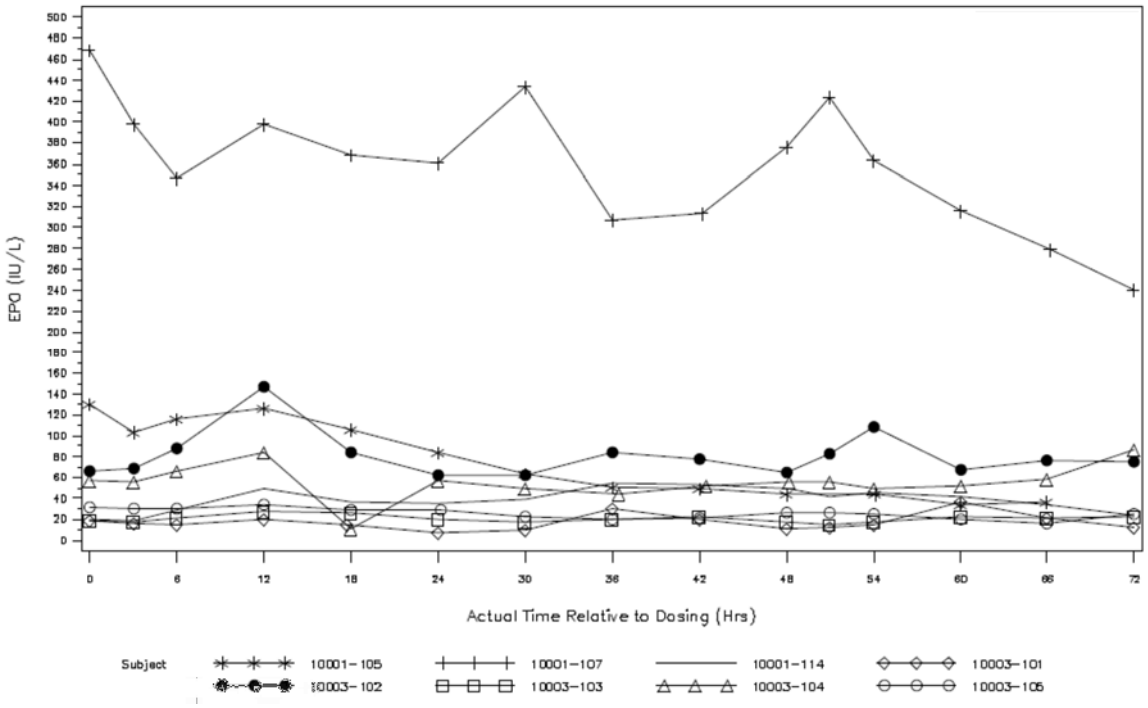
Parameter (unit)	Median		p-Value
	Test	Reference	
T_{max} (hr)	2.00	2.50	0.6278

T_{max}: time to reach maximum concentration
Reference: Group 2-normal hepatic funtion; Test: Group 1-moderate hepatic impairment
N: number of observations used in the analysis.
A nonparametric analysis procedure PROC NPAR1WAY was used for the statistical analysis, p-value comes from 2-sided Wilcoxon test.
T_{max}: t_{max}
5.3.3.3—2 Table11-10 より引用

(8)　PD の解析

1)　EPO 濃度（PD 解析対象集団）

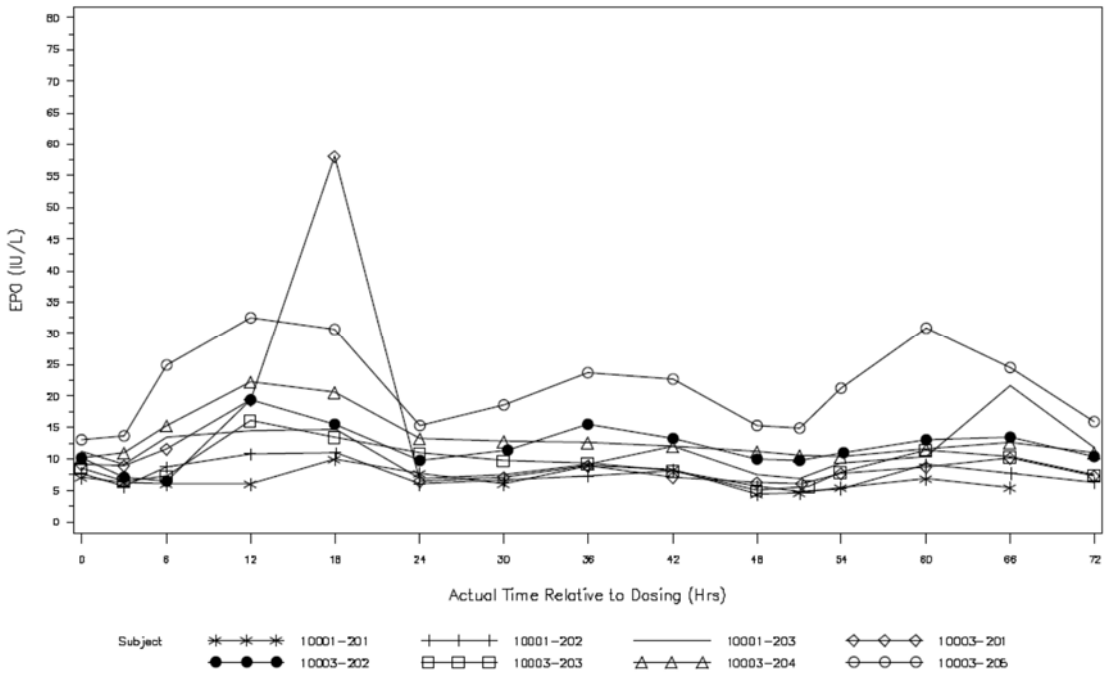
中等度肝機能障害群及び正常肝機能群の被験者ごとの EPO 推移を図 2.7.6.10－4 及び図 2.7.6.10－5 にそれぞれ示した．EPO のベースライン値は，中等度肝機能障害群の方が正常肝機能群よりも高く，ばらつきもより大きい傾向にあった．中等度肝機能障害群 1 名（被験者番号 10001-107）の EPO が他の中等度肝機能障害者よりも大幅に高かったこと（外れ値の可能性）から，本被験者を含めた解析及び除外した解析の両方を行った．被験者番号 10001-107 を含めた解析（図 2.7.6.10－6）及び除外した解析（図 2.7.6.10－7）のいずれにおいても，中等度肝機能障害群の方が正常肝機能群よりも平均 EPO は高値であった．



EPO: erythropoietin

図 2.7.6.10－4　中等度肝機能障害群における被験者ごとのエリスロポエチン（IU/L）推移（リニアスケール）（薬力学解析対象集団）

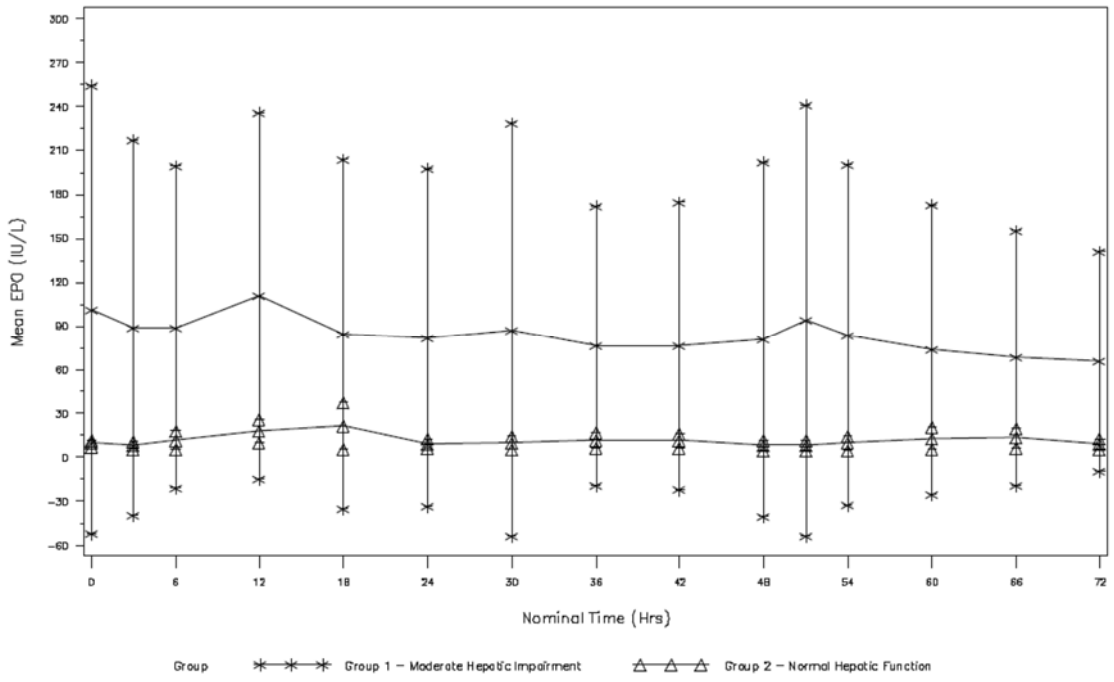
5.3.3.3—2 Figure11-4 より引用



EPO: erythropoietin

図 2.7.6.10－5　正常肝機能群における被験者ごとのエリスロポエチン（IU/L）推移（リニアスケール）（薬力学解析対象集団）

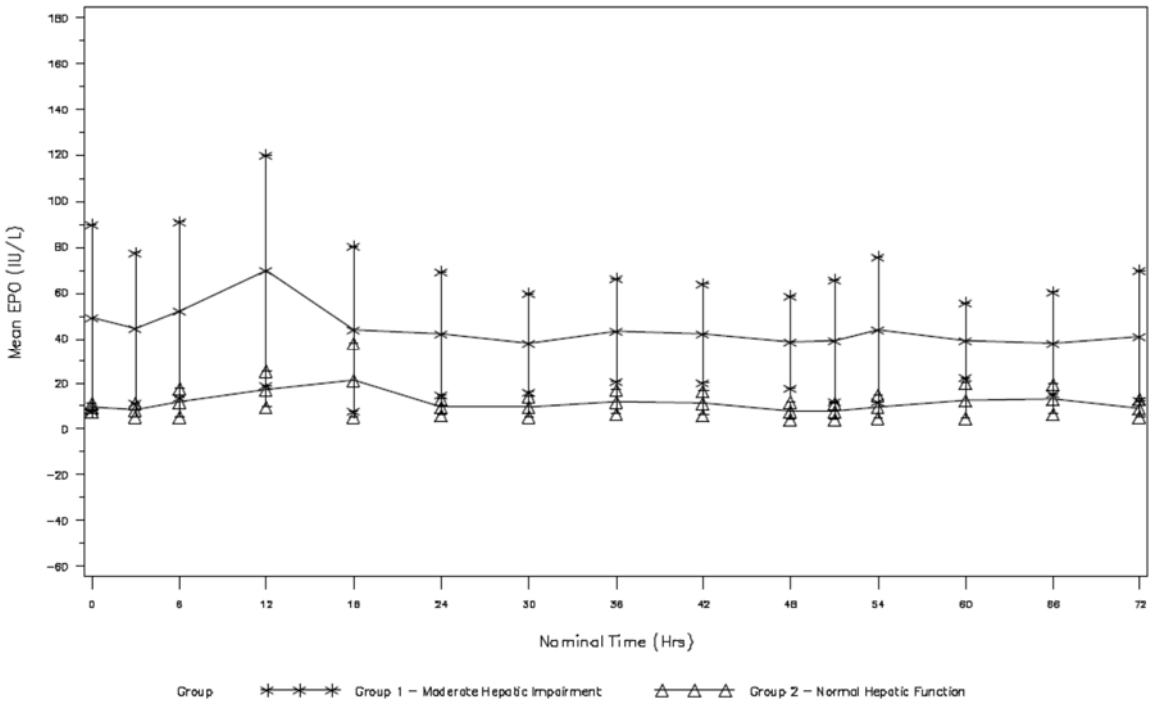
5.3.3.3—2 Figure11-5 より引用



EPO: erythropoietin; SD: standard deviation

図 2.7.6.10－6　全被験者におけるエリスロポエチン（IU/L）推移（平均値±標準偏差）（リニアスケール）（薬力学解析対象集団）

5.3.3.3—2 Figure11-6 より引用



EPO: erythropoietin; SD: standard deviation

図 2.7.6.10－7　被験者番号 10001-107 を除いたエリスロポエチン（IU/L）推移（平均値±標準偏差）（リニアスケール）（薬力学解析対象集団）

5.3.3.3—2 Figure11-7 より引用

2)　EPO の PD パラメータ（PD 解析対象集団）

MT-6548 を単回投与したときの E_{peak} の平均値は，中等度肝機能障害群で 123 IU/L，正常肝機能群では 23.9 IU/L であった．E_{AUC72h} の平均値は，中等度肝機能障害群では 5950 IU·h/L，正常肝機能群では 866 IU·h/L であった．t_{max} の中央値は，中等度肝機能障害群で 12.00 時間，正常肝機能群では 15.00 時間であった（表 2.7.6.10－13）．

MT-6548 を投与したとき，PD パラメータである E_{peak} 及び E_{AUC72h} の幾何平均値の比（T/R）はそれぞれ 313.88%及び 343.77%であった（表 2.7.6.10－14）．

表 2.7.6.10－13　薬力学パラメータの要約統計量（薬力学解析対象集団）

Parameter (Unit)	Statistic	Moderate Group (N = 8)	Moderate Group Without Subject 10001-107 (N = 7)	Normal Group (N = 8)
E_{peak} (IU/L)	n	8	7	8
	Arithmetic Mean	123	73.8	23.9
	SD	146.7	48.83	15.56
	CV (%)	119.2	66.2	65.3
E_{AUC72h} (hr*IU/L)	n	8	7	8
	Arithmetic Mean	5950	3180	866
	SD	8032	1802	349.0
	CV (%)	134.9	56.7	40.3
T_{max} (hr)	n	8	7	8
	Median	12.00	12.00	15.00
	Min	0.00	0.00	12.00
	Max	72.00	72.00	66.00

CV%: coefficient of variation; E_{AUC72h}: area-under-effect curve over 72 hours; E_{peak}: maximum concentration change; N: number of subjects included in the Pharmacodynamic population for each group. n: number of subjects in the specific category; SD: standard deviation; T_{max}: time to reach maximum concentration
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment
Normal Group: Subjects with normal hepatic function
T_{max}: t_{max}
5.3.3.3—2 Table11-11 より引用

表 2.7.6.10－14　被験者番号 10001-107 を除いた薬力学パラメータの統計解析（薬力学解析対象集団）

Parameter (unit)	LSM		Ratio (T/R) (%)	90% CI of Ratio (T/R)		Intra-Subject CV (%)
	Test (T)	Reference (R)		Lower (%)	Upper (%)	
E_{peak} (IU/L)	62.5	19.9	313.88	165.42	595.59	75.2
E_{AUC72h} (hr*IU/L)	2800	814	343.77	203.25	581.44	59.3

CV%: coefficient of variation; E_{AUC72h}: area-under-effect curve over 72 hours; E_{peak}: maximum concentration change; EPO: erythropoietin; LSM: least square mean; N: number of observations used in the analysis; SD: standard deviation; T/R: test/reference.
Intra CV% = 100 x [exp(SD^2) - 1]^0.5 (SD on the natural log-scale); An analysis of covariance (ANCOVA) with log-transformed EPO parameters as dependent variables and group, sex, age and BMI as explanatory variables, is used to assess the difference between moderate hepatic impairment group and normal hepatic function group.
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment.
Normal Group: Subjects with normal hepatic function.
5.3.3.3—2 Table11-12 より引用

2.7.6.10.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

被験者全体の 18.8%（3／16 名）に 7 件の有害事象が認められた．このうち中等度肝機能障害群では，被験者の 12.5%（1／8 名）に 3 件の有害事象が認められた．正常肝機能群では，被験者の 25.0%（2／8 名）に 4 件（1 名に 3 件，もう 1 名に 1 件）の有害事

象が認められた（表 2.7.6.10－15）.

治験担当医師により，有害事象の大部分｛85.7%（6／7 件)｝は程度が軽度であり，57.1%（4／7 件）が治験薬との関連ありと判断された.

重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった．有害事象はすべて，治験終了時までに回復した.

表 2.7.6.10－15　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Moderate Group (N = 8) n (%) E	**Normal Group (N = 8) n (%) E**	**Overall (N = 16) n (%) E**
Any TEAE	1 (12.5) 3	2 (25.0) 4	3 (18.8) 7
Severity			
Mild	1 (12.5) 3	1 (12.5) 3	2 (12.5) 6
Moderate	0	1 (12.5) 1	1 (6.3) 1
Severe	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	1 (12.5) 1	1 (12.5) 3	2 (12.5) 4
Severity			
Mild	1 (12.5) 1	1 (12.5) 3	2 (12.5) 4
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Any TEAEs Leading to Withdrawal From Treatment by Investigator	0	0	0
Severity			
Mild	0	0	0
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Any Serious TEAE	0	0	0
Any Drug-Related Serious TEAE	0	0	0
Any Serious TEAEs Leading to Withdrawal	0	0	0
Death	0	0	0

E: number of events; N: number of subjects in the safety population; n: number of subjects with adverse event;
%: calculated using N as the denominator (n/N*100); TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment
Normal Group: Subjects with normal hepatic function
5.3.3.3—2 Table12-1 より引用

2)　有害事象の表示

各投与群で認められた有害事象を，基本語別に表 2.7.6.10－16 に示した.

7 件の有害事象の器官別大分類（以下，SOC）は，「胃腸障害」（悪心 2 件，便秘 1 件），「一般・全身障害および投与部位の状態」（疲労 1 件），「神経系障害」（頭痛 1 件）及び

「皮膚および皮下組織障害」（斑状出血 2 件）であった．治験薬との関連ありと判断された有害事象は，SOC が「胃腸障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」に分類される有害事象であった．

中等度肝機能障害群では，3 件の有害事象（治験薬との関連あり：便秘 1 件，関連なし：斑状出血 2 件）が認められた．正常肝機能群では，4 件の有害事象（関連あり：悪心 1 件，疲労 1 件及び頭痛 1 件，関連なし：悪心 1 件）が認められた．

有害事象による治験薬投与の変更はなく，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 2.7.6.10－16　基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	MedDRA 基本語	**Moderate Group (N = 8) n (%) E**	**Normal Group (N = 8) n (%) E**	**Overall (N = 16) n (%) E**
Any events		1 (12.5) 3	2 (25.0) 4	3 (18.8) 7
Nausea	悪心	0	2 (25.0) 2	2 (12.5) 2
Constipation	便秘	1 (12.5) 1	0	1 (6.3) 1
Ecchymosis	斑状出血	1 (12.5) 2	0	1 (6.3) 2
Fatigue	疲労	0	1 (12.5) 1	1 (6.3) 1
Headache	頭痛	0	1 (12.5) 1	1 (6.3) 1

E: number of events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: number of subjects in the safety population; n: number of subjects with adverse event; %: calculated using N as the denominator (n/N*100).
Moderate Group: Subjects with moderate hepatic impairment
Normal Group: Subjects with normal hepatic function
MedDRA, MedDRA/J version: 21.0
5.3.3.3―2 Table12-2 より引用（一部改変）

(2)　臨床検査値

治験中に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

心電図において，臨床的に意義があると判断された異常は報告されなかった．

2.7.6.10.3 結論

- 血漿中の MT-6548 及び非結合型 MT-6548 の C_{max} 及び AUC は，正常肝機能群と中等度肝機能障害群で同程度であった.
- 中等度肝機能障害は MT-6548 の全身曝露量に有意な影響を及ぼさないと考えられたため，軽度肝機能障害を有する被験者の評価は不要であった.
- MT-6548 の $t_{1/2}$ 及び CL/F は，正常肝機能群と中等度肝機能障害群で同程度であった.
- 血漿中 O-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC は，正常肝機能群と中等度肝機能障害群で同程度であった.
- 血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度は MT-6548 濃度よりもはるかに低かったが，中等度肝機能障害群のアシルグルクロン酸抱合体濃度は正常肝機能群より約 2 倍高かった.
- 中等度肝機能障害群及び正常肝機能群では，MT-6548 の投与量の 1%未満が MT-6548 として排泄された.
- 投与された MT-6548 の大部分は O-グルクロン酸抱合体として尿中に排泄され，排泄率は中等度肝機能障害群（82.8%）の方が正常肝機能群（66.9%）よりも高かった.
- 外れ値の被験者を含めた解析及び除外した解析のいずれにおいても，全体として，中等度肝機能障害群の方が正常肝機能群よりも EPO の平均値は高かった.
- 中等度肝機能障害群及び正常肝機能群のいずれの被験者においても，MT-6548 の忍容性は良好であった.

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）

添付資料：5.3.3.4—1　評価資料

2.7.6.11.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.11－1 に示した．

表 2.7.6.11－1　試験方法

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験課題名</td><td>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</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>MT-6548-J05</td></tr>
<tr><td>試験実施国，実施施設数</td><td>日本，1 施設</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>2018 年 8 月 27 日（最初の被験者の最初の来院）～2018 年 9 月 30 日（最後の被験者の最終来院）</td></tr>
<tr><td>開発のフェーズ</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>健康成人男性を対象に，MT-6548 と経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を併用投与したときの MT-6548 の薬物動態（以下，PK）及び安全性を検討する．なお，経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤は本邦の添付文書の用法に従い投与した．</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単施設，ランダム化，非盲検，単回投与，2 期又は 3 期クロスオーバー
被験者はコホート 1，コホート 2 又はコホート 3 のいずれかにランダムに割り当てられた．

コホート 1（食後投与コホート）
<table>
<tr><th></th><th>第 1 期（Day 1）</th><th>第 2 期（Day 4）</th><th>第 3 期（Day 7）</th></tr>
<tr><td>Group 1</td><td>MT-6548 錠</td><td>MT-6548 錠及び
クエン酸第一鉄ナトリウム製剤</td><td>MT-6548 錠及び
クエン酸第二鉄水和物錠</td></tr>
<tr><td>Group 2</td><td>MT-6548 錠及び
クエン酸第二鉄水和物錠</td><td>MT-6548 錠</td><td>MT-6548 錠及び
クエン酸第一鉄ナトリウム製剤</td></tr>
<tr><td>Group 3</td><td>MT-6548 錠及び
クエン酸第一鉄ナトリウム製剤</td><td>MT-6548 錠及び
クエン酸第二鉄水和物錠</td><td>MT-6548 錠</td></tr>
</table>
コホート 2（食前投与コホート）
<table>
<tr><th></th><th>第 1 期（Day 1）</th><th>第 2 期（Day 4）</th></tr>
<tr><td>Group 4</td><td>MT-6548 錠</td><td>MT-6548 錠及び
スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠</td></tr>
<tr><td>Group 5</td><td>MT-6548 錠及び
スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠</td><td>MT-6548 錠</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.11－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験デザイン（続き）</td><td>コホート 3（絶食下投与コホート）
<table>
<tr><th></th><th>第 1 期（Day 1）</th><th>第 2 期（Day 4）</th></tr>
<tr><td>Group 6</td><td>MT-6548 錠</td><td>MT-6548 錠及び
硫酸鉄徐放錠</td></tr>
<tr><td>Group 7</td><td>MT-6548 錠及び
硫酸鉄徐放錠</td><td>MT-6548 錠</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>［計画時］
61 名（コホート 1；21 名，コホート 2；20 名，コホート 3；20 名）
［解析時］
PK 解析対象集団：61 名（コホート 1；21 名，コホート 2；20 名，コホート 3；20 名）
安全性解析対象集団：61 名（コホート 1；21 名，コホート 2；20 名，コホート 3；20 名）</td></tr>
<tr><td>対象（選択基準及び除外基準）</td><td>［選択基準］
以下の選択基準をすべて満たし，かつ同意能力を有する者を対象とした．
(1) 同意取得日に年齢が 20 歳以上 45 歳以下の男性
(2) 日本人（両親及び両祖父母までが日本人）
(3) 事前検査，Day -1（治験薬投与前日）及び Day 1（治験薬投与日）の治験薬投与前の診察・検査において，治験責任（分担）医師が本治験の被験者として適切と認めた者

［除外基準］
同意取得時，事前検査時，Day -1（治験薬投与前日）及び Day 1（治験薬投与日）の治験薬投与前に以下の除外基準に 1 つでも該当する者は対象から除外した．
(1) 以下に示す疾患の現病歴又は治療歴（薬物治療，入院加療など）を有する者
1) 心臓：狭心症，不整脈，心筋梗塞，心不全などの心疾患
2) 肝臓：肝機能低下を伴う肝疾患
3) 腎臓：腎機能低下を伴う腎疾患
4) 消化器系：胃潰瘍，膵炎などの消化器疾患（ただし，薬物療法のみで 5 年以上再発が見られない者は除く）
5) 呼吸器系：肺結核，閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患
6) 神経系：知覚障害などの神経障害を伴う疾患
7) 造血機能：貧血又は基準値を著しく逸脱した貧血所見などを伴う血液疾患
8) 内分泌機能：甲状腺，副甲状腺機能，下垂体機能などの内分泌機能に著しく影響を及ぼすと判断される内分泌疾患
9) その他：悪性腫瘍
(2) 事前検査で心臓疾患の兆候が見られる者（例えば 12 誘導心電図検査において，QTcF 間隔が 450 msec 以上であった者）
(3) 薬物依存，アルコール依存の既往を有する又は現在症状がある者
(4) 治験責任（分担）医師により入所期間中の禁止事項を守れないと判断された者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.11－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(5) 過去に MT-6548 の服用歴がある者 (6) 薬物又は食物アレルギーの既往を有する又は現在症状がある者 (7) 事前検査において，BMI が 18.5 kg/m^2 未満，又は 25.0 kg/m^2 を超える者．又は体重が 50.0 kg 未満の者（BMI 算出においては，小数点以下第 2 位を四捨五入する） (8) 同意取得前 2 週以内に成分献血を行った者．又は同意取得前 12 週以内に 400 mL 以上又は 4 週以内に 200 mL 以上の献血又は採血を行った者 (9) 同意取得前 1 年以内に 800 mL 以上の献血又は採血を行った者 (10)薬剤の消化管吸収に影響を与えることが知られている外科的手術（虫垂切除，ヘルニア手術を除く）の既往を有する者 (11)事前検査で HBs 抗原，梅毒血清反応，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体が陽性の者 (12)治験期間中及び治験薬の最終投与から 90 日後まで避妊することに同意が得られない者 (13)同意取得日前 12 週以内又は他の治験の治験薬の半減期の 5 倍以内（いずれか長い期間）に他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者 (14)治験薬投与開始前 7 日以内に今回用いられる治験薬以外の薬剤を使用又はその他の治療をした者 (15)治験薬投与開始前 7 日以内にサプリメントを摂取した者 (16)治験薬投与開始前 7 日以内にグレープフルーツなどの柑橘類，リンゴ，又はそれらを含む加工食品を摂取した者 (17)治験薬投与開始前 2 週以内に St. John’s Wort（セントジョーンズワート，和名：セイヨウオトギリソウ）を含む健康食品を摂取した者 (18)その他，治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した者
被験薬（バッチ番号），用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（バッチ番号；[redacted]） クエン酸第一鉄ナトリウム製剤（フェロミア®錠 50 mg） 硫酸鉄徐放錠（フェロ・グラデュメット®錠 105 mg） クエン酸第二鉄水和物錠（リオナ®錠 250 mg） スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠（ピートル®チュアブル錠 500 mg） 用量及び投与方法： 被験者はコホート 1，コホート 2 又はコホート 3 のいずれかにランダムに割り当てられた． コホート 1 は，3 期 3 剤クロスオーバーにて，各群で規定した投与順序に従い，MT-6548 150 mg を単独投与，MT-6548 150 mg とクエン酸第一鉄ナトリウム（鉄として 200 mg）を併用投与及び MT-6548 150 mg とクエン酸第二鉄水和物（クエン酸第二鉄として 2,000 mg）を併用投与された．MT-6548 及びクエン酸第一鉄ナトリウムは単回投与，クエン酸第二鉄水和物は 1 日 3 回いずれも食後に経口投与され，各投与期間の間隔（Wash-out 期間）は 3 日間とした．

表 2.7.6.11－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（バッチ番号），用量及び投与方法（続き）	コホート 2 は，2 期 2 剤クロスオーバーにて，各群で規定した投与順序に従い，MT-6548 150 mg を単独投与及び MT-6548 150 mg とスクロオキシ水酸化鉄チュアブル（鉄として 1,000 mg）を併用投与された．MT-6548 は単回投与，スクロオキシ水酸化鉄チュアブルは 1 日 3 回いずれも食事直前に経口投与され，各投与期間の間隔（Wash-out 期間）は 3 日間とした． コホート 3 は，2 期 2 剤クロスオーバーにて，各群で規定した投与順序に従い，MT-6548 150 mg を単独投与及び MT-6548 150 mg と硫酸鉄徐放錠（鉄として 210 mg）を併用投与された．いずれも単回絶食下経口投与され，各投与期間の間隔（Wash-out 期間）は 3 日間とした．
試験期間	以下の期間を含む同意取得日から事後検査終了時まで - スクリーニング期間：28 日 - 評価期間：コホート 1 は 10 日，コホート 2 及びコホート 3 は 7 日 - 事後検査：治験薬の最終投与から 3 日後
評価項目	(1) PK 1) MT-6548 未変化体の血漿中濃度 2) MT-6548 未変化体の $AUC_{0-\infty}$，C_{max}，t_{max}，AUC_{0-last}，$MRT_{0-\infty}$，k_{el} 及び $t_{1/2}$ (2) 安全性 有害事象及び副作用，一般臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.11－2 に示した．
統計手法	PK 解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者のうち，PK が評価可能な被験者の集団とした．安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした． (1) PK コホートごとに，$AUC_{0-\infty}$，C_{max} を対数変換し，投与条件（単独投与又は各併用投与），試験期及び群を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて，幾何平均値の比（併用投与時／単独投与時）及びその 90%CI を算出した． MT-6548 未変化体の血漿中濃度については，投与条件ごとに各採血時点の要約統計量（被検者数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値）を算出した．また，MT-6548 未変化体の血漿中濃度時間推移図を作成した． MT-6548 未変化体の PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$，C_{max}，t_{max}，AUC_{0-last}，$MRT_{0-\infty}$，k_{el} 及び $t_{1/2}$）について，投与条件ごとに要約統計量｛被験者数，平均値，SD，変動係数（以下，%CV），中央値，最小値，最大値，幾何平均値及びその 95%CI 等｝を算出した． (2) 安全性 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，器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）別に集計した．投与条件ごとに有害事象及び副作用を集計し，それぞれの発現割合を算出した．

表 2.7.6.11－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	また，一般臨床検査及びバイタルサインの測定結果は，測定時点ごとに投与条件ごとの要約統計量（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）を示した．12 誘導心電図の計数値は，測定時点ごとにベースラインを基準とした推移のシフトテーブルを投与条件ごとに示した．

表 2.7.6.11－2　検査，観察スケジュール

コホート 1（食後投与コホート）

	Informed consent	Screening	Day −1	Evaluation period																																						Discontinuations only	
				Period 1																Period 2																Period 3									
				Day 1													Day 2	Day 3	Day 4													Day 5	Day 6	Day 7								Day 8	Day 9	Day 10 (Post-administration tests) [c]	At discontinuation [d]	Post-administration tests [e]
Time (h) [a]				0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	48	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	48	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	48	72		
Informed consent	●																																											
Administration of MT-6548 tablets				●														●															●													
Administration of oral iron [b]				●														●															●													
Administration of iron-containing phosphate binders [b]				●						●			●					●						●			●						●						●			●				
Meals on the day of administration of the study drug				●						●			●					●						●			●						●						●			●				
Subject baseline characteristics	●	●	●	●																																								
Interview/examination		●	●	●					●							●	●	●					●							●	●	●					●						●	●		●	●
Vital signs		●	●	●												●	●	●												●	●	●											●	●		●	
12-lead ECG		●		●												●		●												●		●											●			●	
Laboratory tests		●		●												●		●												●		●											●			●	
Immunology tests		●																																											
Blood sampling for pharmacokinetics analysis				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
Check for adverse events				←														→														→											→	●	●
Check for use of concomitant drugs				←														→														→											→	●	●

[a] The time of administration of the study drug in each evaluation period is designated as 0 h.
[b] On one of Day 1, Day 4, and Day 7, the study drug will be administered after food, depending on the group.
[c] Completed subjects will undergo postadministration tests on Day 10.
[d] Performed on discontinuation after administration of the study drug.
[e] Performed 3 days after administration of the last dose of the study drug. However, the postadministration tests may be omitted if the tests on discontinuation are performed 3 or more days or after the administration of the last dose of the study drug.

表 2.7.6.11－2　検査，観察スケジュール（続き）

コホート 2（食前投与コホート）

	Informed consent	Screening	Day -1	Evaluation period: Period 1: Day 1													Day 2	Day 3	Period 2: Day 4												Day 5	Day 6	Day 7 (Post-administration tests) [c]	Discontinuations only: At discontinuation [d]	Post-administration tests [e]
Time (h) [a]				0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	48	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	48	72		
Informed consent	●																																	
Administration of MT-6548 tablets				●														●																
Administration of iron-containing phosphate binders [b]				●							●			●				●							●				●					
Meals on the day of administration of the study drug				●							●			●				●							●				●					
Subject background	●	●	●	●																														
Interview/examination		●	●	●					●							●	●	●					●								●	●	●	●	●
Vital signs		●	●	●												●	●	●													●	●		●	
12-lead ECG		●		●												●		●													●			●	
Laboratory tests		●		●												●		●													●			●	
Immunology tests		●																																
Blood sampling for pharmacokinetics analysis				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				
Check for adverse events				←																												→	●	●
Check for use of concomitant drugs				←																												→	●	●

[a] The time of administration of the study drug in each evaluation period is designated as 0 h.
[b] On one of Day 1 or Day 4, the study drug will be administered before food, depending on the allocated group.
[c] Completed subjects will undergo postadministration tests on Day 7.
[d] Performed on discontinuation after administration of the study drug.
[e] Performed 3 days after administration of the last dose of the study drug. However, the postadministration tests may be omitted if the tests on discontinuation occur 3 days or later after administration of the last dose of the study drug.

表 2.7.6.11－2　検査，観察スケジュール（続き）

コホート 3（絶食下投与コホート）

	Informed consent	Screening	Day -1	Evaluation period																														Discontinuations only	
				Period 1															Period 2																	
				Day 1													Day 2	Day 3	Day 4													Day 5	Day 6	Day 7 (Post-administration tests) [c]	At discontinuation [d]	Post-administration tests [e]
Time (h) [a]				0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	48	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	12	16	24	48	72		
Informed consent	●																																		
Administration of MT-6548 tablets				●														●																	
Administration of oral iron [b]				●														●																	
Meals on the day of administration of the study drug										●			●											●			●								
Subject background	●	●	●	●																															
Interview/examination		●	●	●					●							●	●	●					●								●	●	●	●	●
Vital signs		●	●	●												●	●	●													●	●		●	
12-lead ECG		●		●												●		●													●			●	
Laboratory tests		●		●												●		●													●			●	
Immunology tests		●																																	
Blood sampling for pharmacokinetics analysis				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●					
Check for adverse events				←																											→			●	●
Check for use of concomitant drugs				←																											→			●	●

[a] The time of administration of the study drug in each evaluation period is designated as 0 h.
[b] On one of Day 1 or Day 4, the study drug will be administered depending on the allocated group.
[c] Completed subjects will undergo postadministration tests on Day 7.
[d] Performed on discontinuation after administration of the study drug.
[e] Performed 3 days after administration of the last dose of the study drug. However, the postadministration tests may be omitted if the tests on discontinuation occur 3 days or later after administration of the last dose of the study drug.
5.3.3.4—1 Table 9-8 より引用

2.7.6.11.2　結果の要約

2.7.6.11.2.1　被験者の内訳

スクリーニングを受け基準を満たした 61 名の被験者が，ランダムに投与群を割り当てられた．グループ 1 の 1 名を除くすべての被験者が治験を完了した．この 1 名は，I 期の Day 1 の MT-6548 の投与を 1 回受けた後に，治験の中止を申し出た．

PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた被験者数を，コホートごと及びグループごとに表 2.7.6.11－3 に示した．PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団は一致し，ランダム化された 61 名すべての被験者が含まれた．

表 2.7.6.11－3　解析対象集団ごとの被験者数

Cohort No.	Group No.	Analysis Set (No. of subjects)	
		PK	Safety
1	1	7	7
	2	7	7
	3	7	7
2	4	10	10
	5	10	10
3	6	10	10
	7	10	10

5.3.3.4—1 Table 11-1 より引用

2.7.6.11.2.2　被験者背景

PK 解析対象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 2.7.6.11－4 に示した．コホート 1，コホート 2 及びコホート 3 の被験者の年齢の平均値（±SD）はそれぞれ 30.0（±6.9），29.8（±8.0）及び 27.8（±6.9）歳，身長の平均値（±SD）はそれぞれ 172.6（±6.9），173.0 (±6.0) 及び 173.2 (±6.0) cm, 体重の平均値 (±SD) はそれぞれ 64.43 (±6.85), 62.91 (±6.76) 及び 63.09（±4.83）kg，BMI の平均値（±SD）はそれぞれ 21.60（±1.54），20.99（±1.52）及び 21.02（±1.09）kg/m^2 であった．被験者はすべて日本人男性で，合併症はなかった．グループ間で，人口統計学的特性及びベースラインの特性は類似していた（表 2.7.6.11－4）．

表 2.7.6.11－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性（薬物動態解析対象集団）

Demographic Characteristics	Category	Statistics	Cohort 1 Group 1 (N=7)	Cohort 1 Group 2 (N=7)	Cohort 1 Group 3 (N=7)	Cohort 1 Total (N=21)	Cohort 2 Group 4 (N=10)	Cohort 2 Group 5 (N=10)	Cohort 2 Total (N=20)	Cohort 3 Group 6 (N=10)	Cohort 3 Group 7 (N=10)	Cohort 3 Total (N=20)
Sex		N1	7	7	7	21	10	10	20	10	10	20
	Male	n (%)	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
	Female	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age at Informed Consent (years)		N1	7	7	7	21	10	10	20	10	10	20
		Mean	32.0	28.0	30.0	30.0	28.9	30.7	29.8	29.2	26.3	27.8
		SD	7.9	4.2	8.5	6.9	7.9	8.5	8.0	8.9	4.2	6.9
		Median	32.0	30.0	30.0	30.0	25.0	29.5	27.0	26.0	27.5	27.5
		Minimum, Maximum	(22, 44)	(23, 32)	(20, 43)	(20, 44)	(21, 43)	(20, 44)	(20, 44)	(21, 42)	(20, 32)	(20, 42)
Height (cm)		N1	7	7	7	21	10	10	20	10	10	20
		Mean	171.4	175.4	170.9	172.6	171.9	174.0	173.0	172.2	174.1	173.2
		SD	8.0	7.2	5.3	6.9	4.3	7.4	6.0	6.5	5.6	6.0
		Median	172.0	178.0	170.0	173.0	171.5	174.0	172.5	171.0	176.0	172.5
		Minimum, Maximum	(157, 182)	(165, 182)	(164, 179)	(157, 182)	(166, 180)	(159, 187)	(159, 187)	(159, 183)	(165, 181)	(159, 183)
Weight (kg)		N1	7	7	7	21	10	10	20	10	10	20
		Mean	64.07	66.87	62.34	64.43	61.40	64.41	62.91	63.15	63.02	63.09
		SD	7.68	7.59	5.25	6.85	3.53	8.89	6.76	5.50	4.35	4.83
		Median	63.50	67.90	60.50	63.70	61.70	64.75	62.05	63.20	64.20	63.25
		Minimum, Maximum	(54.5, 79.1)	(51.1, 74.1)	(57.3, 70.6)	(51.1, 79.1)	(56.1, 67.0)	(50.9, 80.4)	(50.9, 80.4)	(50.7, 72.1)	(55.1, 68.6)	(50.7, 72.1)
BMI (kg/m²)		N1	7	7	7	21	10	10	20	10	10	20
		Mean	21.77	21.69	21.36	21.60	20.80	21.18	20.99	21.26	20.77	21.02
		SD	1.62	1.75	1.43	1.54	1.50	1.60	1.52	1.02	1.16	1.09
		Median	22.10	21.40	21.20	21.50	21.25	21.60	21.35	21.50	20.60	21.40
		Minimum, Maximum	(18.5, 23.9)	(18.8, 24.6)	(19.7, 23.4)	(18.5, 24.6)	(18.5, 22.6)	(18.5, 23.0)	(18.5, 23.0)	(19.5, 23.1)	(18.7, 22.9)	(18.7, 23.1)

表 2.7.6.11－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性（薬物動態解析対象集団）（続き）

Demographic Characteristics	Category	Statistics	Cohort 1 Group 1 (N=7)	Cohort 1 Group 2 (N=7)	Cohort 1 Group 3 (N=7)	Cohort 1 Total (N=21)	Cohort 2 Group 4 (N=10)	Cohort 2 Group 5 (N=10)	Cohort 2 Total (N=20)	Cohort 3 Group 6 (N=10)	Cohort 3 Group 7 (N=10)	Cohort 3 Total (N=20)
Complications		N1	7	7	7	21	10	10	20	10	10	20
	Yes	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	n (%)	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
Race		N1	7	7	7	21	10	10	20	10	10	20
	Japanese	n (%)	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	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): Cohort 1: Group 1: MT-6548 => MT-6548+Sodium Ferrous Citrate => MT-6548+Ferric Citrate Hydrate
Group 2: MT-6548+Ferric Citrate Hydrate => MT-6548 => MT-6548+Sodium Ferrous Citrate
Group 3: MT-6548+Sodium Ferrous Citrate => MT-6548+Ferric Citrate Hydrate => MT-6548
Cohort 2: Group 4: MT-6548 => MT-6548+Sucroferric Oxyhydroxide
Group 5: MT-6548+Sucroferric Oxyhydroxide => MT-6548
Cohort 3: Group 6: MT-6548 => MT-6548+Dried Ferrous Sulfate
Group 7: MT-6548+Dried Ferrous Sulfate => MT-6548
5.3.3.4—1 Table 14.1.3 より引用

2.7.6.11.2.3　薬物動態

(1)　コホート 1：MT-6548 単独投与時とクエン酸第一鉄ナトリウム併用投与時の比較

1)　血漿中 MT-6548 濃度

MT-6548 未変化体の平均血漿中濃度をリニアスケールで図 2.7.6.11－1 に，片対数スケールで図 2.7.6.11－2 に示した．

MT-6548 の単独投与時及びクエン酸第一鉄ナトリウムとの併用投与時の t_{max} は，投与後 1.0～6.0 時間の範囲であった．いずれの投与でも t_{max} の中央値は 3.0 時間であった（表 2.7.6.11－5）．平均血漿中 MT-6548 濃度は，いずれの投与でも C_{max} に到達した後，一相性の消失を示した．

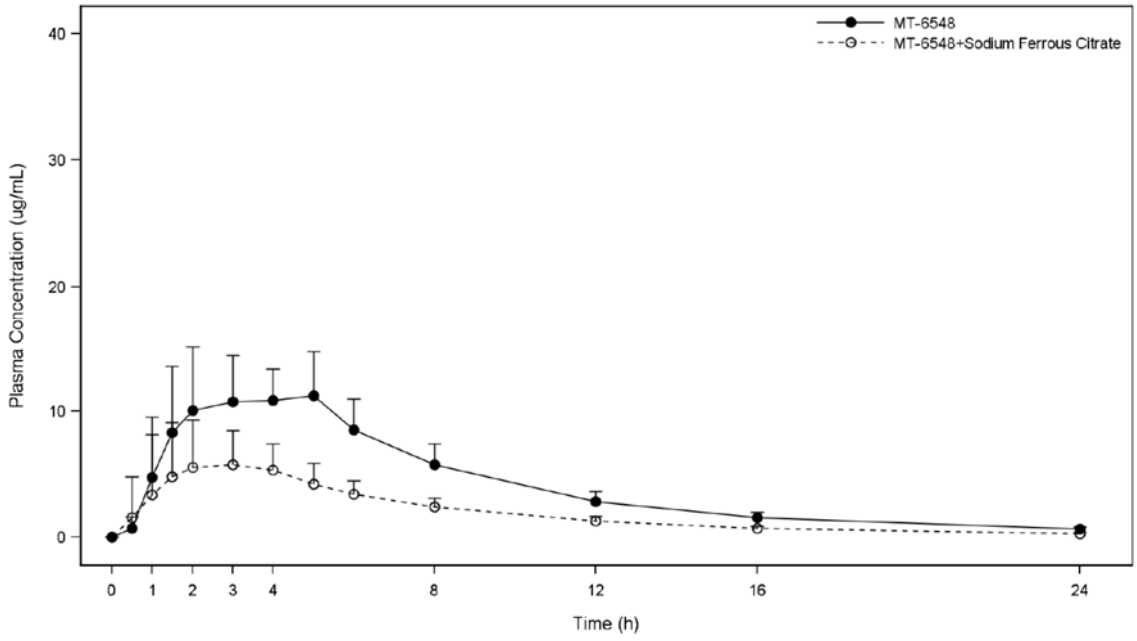


図 2.7.6.11－1　MT-6548 を単独投与又はクエン酸第一鉄ナトリウムと併用投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度の推移（リニアプロット，薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—1 Figure 14.2.3.1 より引用

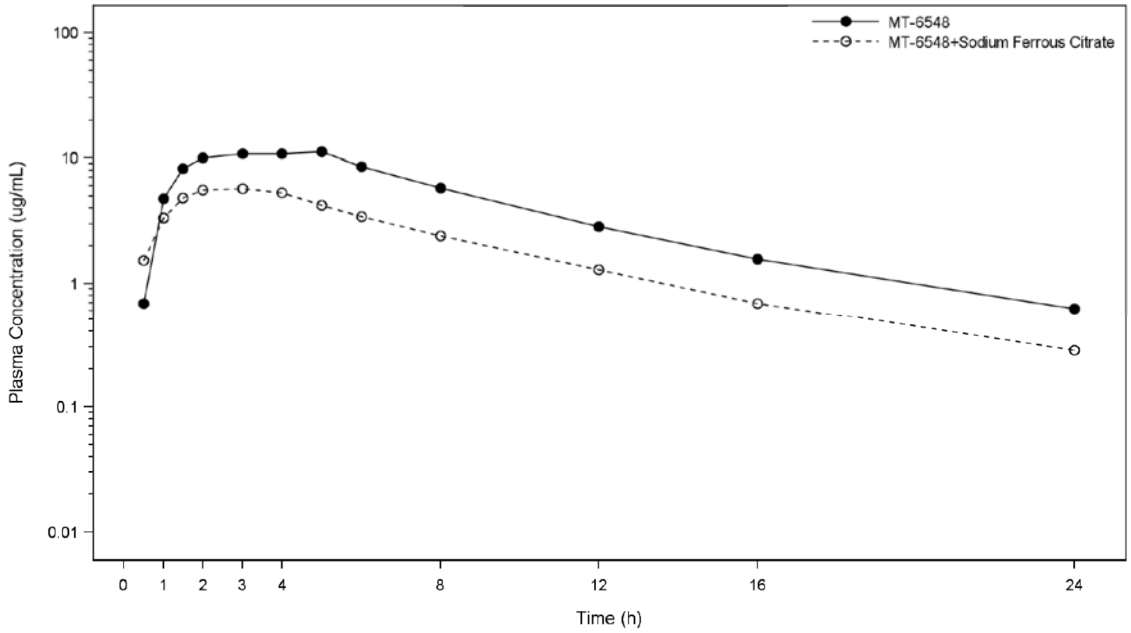


図 2.7.6.11－2　MT-6548 を単独投与又はクエン酸第一鉄ナトリウムと併用投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度の推移（片対数プロット，薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—1 Figure 14.2.4.1 より引用

2)　血漿中 MT-6548 の PK パラメータ

PK パラメータを表 2.7.6.11－5 に示した．血漿中 MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$の平均値は，クエン酸第一鉄ナトリウムとの併用投与時（49.2±16.9 μg·h/mL）の方が MT-6548 単独投与時（105.3±17.0 μg·h/mL）よりも約 53%低かった．また，MT-6548 の $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値も，クエン酸第一鉄ナトリウムとの併用投与時（47.0±16.6 μg·h/mL）の方が単独投与時（100.4±16.1 μg·h/mL）よりも約 53%低かった．MT-6548 の C_{max} の平均値は，併用投与時（7.76±3.93 μg/mL）の方が単独投与時（14.5±2.61 μg·h/mL）よりも約 47%低かった．MT-6548 の $t_{1/2}$ の平均値はいずれの投与でも同程度で，約 5 時間であった．MT-6548 の $MRT_{0-\infty}$及び k_{el} の平均値は単独投与時及び併用投与時で同程度であり，併用投与時がそれぞれ 8.06±1.05 h 及び 0.1302±0.0146 h^{-1}，単独投与時がそれぞれ 8.23±0.95 h 及び 0.1314±0.0181 h^{-1} であった．クエン酸第一鉄ナトリウムとの併用投与時の MT-6548 の C_{max} は 1 名を除く被験者で低下し，AUC は全 20 名の被験者で低下した．

表 2.7.6.11－5　MT-6548 を単独投与又はクエン酸第一鉄ナトリウムと併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータ

PK Parameters	Statistics	MT-6548 Alone (N = 21)	MT-6548 + Sodium Ferrous Citrate (N = 20)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	Mean (SD)	105.3 (17.0)	49.2 (16.9)
C_{max} (μg/mL)	Mean (SD)	14.5 (2.61)	7.76 (3.93)
t_{max} (h)	Median (Min, Max)	3.00 (1.50, 5.00)	3.00 (1.00, 6.00)
AUC_{0-last} (μg·h/mL)	Mean (SD)	100.4 (16.1)	47.0 (16.6)
$MRT_{0-\infty}$ (h)	Mean (SD)	8.23 (0.95)	8.06 (1.05)
k_{el} (h^{-1})	Mean (SD)	0.1314 (0.0181)	0.1302 (0.0146)
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	5.38 (0.80)	5.39 (0.61)

5.3.3.4—1 Table 11-4 より引用

3)　統計解析

MT-6548 単独投与時及びクエン酸第一鉄ナトリウムとの併用投与時の血漿中 MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{0-last} について，分散分析（以下，ANOVA）の結果を表 2.7.6.11－6 に要約した．$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比はいずれも 50%未満であり，いずれのパラメータも 90%信頼区間は 80%～125%の範囲外であった．いずれのパラメータにも群及び試験期の有意な影響は認められなかった．

表 2.7.6.11－6　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 を単独投与又はクエン酸第一鉄ナトリウムと併用投与したときの比較

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

5.3.3.4—1 Table 11-5 より引用

(2)　コホート 1：MT-6548 単独投与時とクエン酸第二鉄水和物併用投与時の比較

1)　血漿中 MT-6548 濃度

MT-6548 未変化体の平均血漿中濃度をリニアスケールで図 2.7.6.11－3 に，片対数スケールで図 2.7.6.11－4 に示した．

MT-6548 の単独投与時及びクエン酸第二鉄水和物との併用投与時の t_{max} は，投与後 1.0～5.0 時間の範囲であった．MT-6548 の t_{max} の中央値は，単独投与時は 3.0 時間，クエン酸第二鉄水和物との併用投与時は 4.0 時間であった（表 2.7.6.11－7）．平均血漿中 MT-6548 濃度は，いずれの投与でも C_{max} に到達した後，一相性の消失を示した．

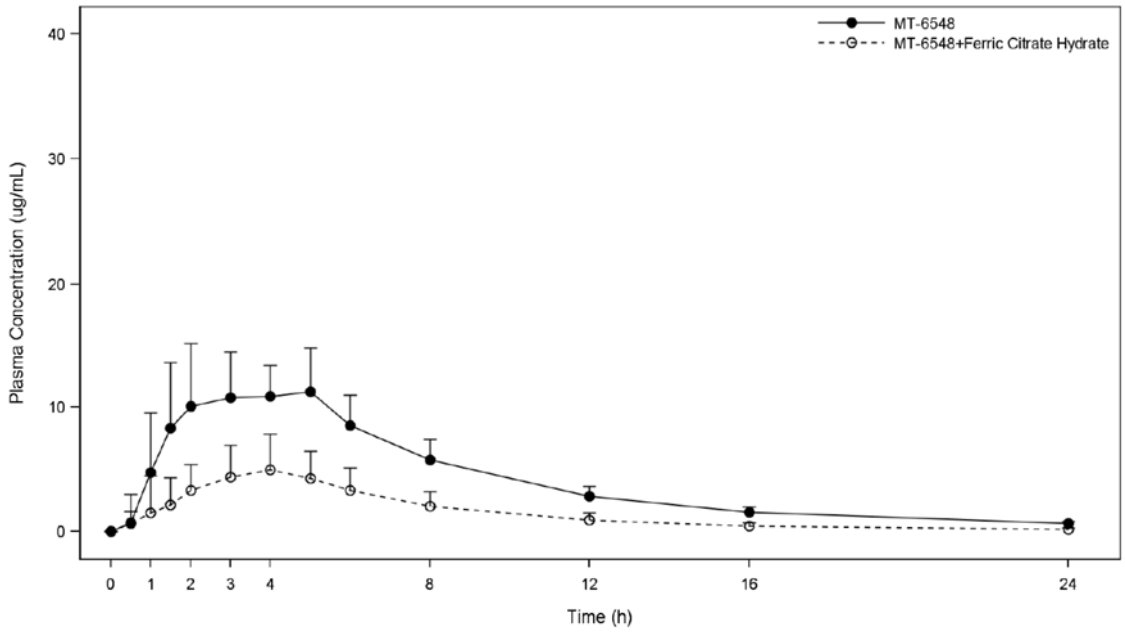


図 2.7.6.11－3　MT-6548 を単独投与又はクエン酸第二鉄水和物と併用投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度の推移（リニアプロット，薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—1 Figure 14.2.3.2 より引用

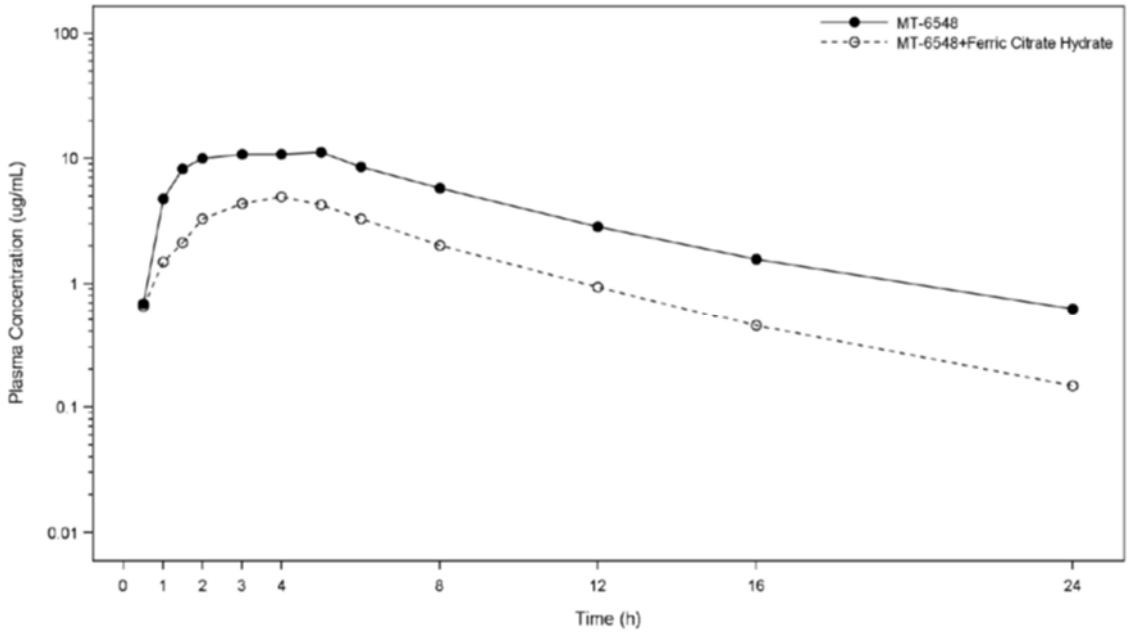


図 2.7.6.11－4　MT-6548 を単独投与又はクエン酸第二鉄水和物と併用投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度の推移（片対数プロット，薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—1 Figure 14.2.4.2 より引用

2)　血漿中 MT-6548 の PK パラメータ

PK パラメータを表 2.7.6.11－7 に示した．血漿中 MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$の平均値は，クエン酸第二鉄水和物との併用投与時（37.2±19.5 μg·h/mL）の方が MT-6548 単独投与時（105.3±17.0 μg·h/mL）よりも約 65%低かった．MT-6548 の AUC_{0-last} の平均値は，クエン酸第二鉄水和物との併用投与時（36.0±19.1 μg·h/mL）の方が単独投与時（100.4±16.1 μg·h/mL）よりも約 64%低かった．MT-6548 の C_{max} の平均値は，併用投与時（5.96±3.09 μg/mL）の方が単独投与時（14.5±2.61 μg/mL）よりも約 59%低かった．MT-6548 の $t_{1/2}$ の平均値はいずれの投与でも同程度で，約 5 時間であった． MT-6548 の $MRT_{0-\infty}$及び k_{el} の平均値はいずれの投与でも同程度で，併用投与時がそれぞれ 7.28±0.98 h 及び 0.1647±0.0295 h^{-1}，単独投与時がそれぞれ 8.23±0.95 h 及び 0.1314±0.0181 h^{-1} であった．クエン酸第二鉄水和物との併用投与時の MT-6548 の C_{max} 及び AUC は，全 20 名の被験者で低下した．

表 2.7.6.11－7　MT-6548 を単独投与又はクエン酸第二鉄水和物と併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータ

PK Parameters	Statistics	MT-6548 Alone (N = 21)	MT-6548 + Ferric Citrate Hydrate (N = 20)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	Mean (SD)	105.3 (17.0)	37.2 (19.5)
C_{max} (μg/mL)	Mean (SD)	14.5 (2.61)	5.96 (3.09)
t_{max} (h)	Median (Min, Max)	3.00 (1.50, 5.00)	4.00 (1.00, 5.00)
AUC_{0-last} (μg·h/mL)	Mean (SD)	100.4 (16.1)	36.0 (19.1)
$MRT_{0-\infty}$ (h)	Mean (SD)	8.23 (0.95)	7.28 (0.98)
k_{el} (h^{-1})	Mean (SD)	0.1314 (0.0181)	0.1647 (0.0295)
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	5.38 (0.80)	4.33 (0.71)

5.3.3.4—1 Table 11-6 より引用

3)　統計解析

MT-6548 単独投与時及びクエン酸第二鉄水和物との併用投与時の血漿中 MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{0-last} について，ANOVA の結果を表 2.7.6.11－8 に要約した．$AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比はいずれも 40%未満であり，90%信頼区間は 80%～125%の範囲外であった．いずれのパラメータにも群及び試験期の有意な影響は認められなかった．

表 2.7.6.11－8　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 を単独投与又はクエン酸第二鉄水和物と併用投与したときの比較

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

5.3.3.4—1 Table 11-7 より引用

(3)　コホート 2：MT-6548 単独投与時とスクロオキシ水酸化鉄併用投与時の比較

1)　血漿中 MT-6548 濃度

MT-6548 未変化体の平均血漿中濃度をリニアスケールで図 2.7.6.11－5 に，片対数スケールで図 2.7.6.11－6 に示した．

MT-6548 の単独投与時及びスクロオキシ水酸化鉄との併用投与時の t_{max} は，投与後 0.5～5.0 時間の範囲であった．MT-6548 の t_{max} の中央値は，いずれの投与でも 1.0 時間であった（表 2.7.6.11－9）．平均血漿中 MT-6548 濃度は，いずれの投与でも C_{max} に到達した後，一相性の消失を示した．

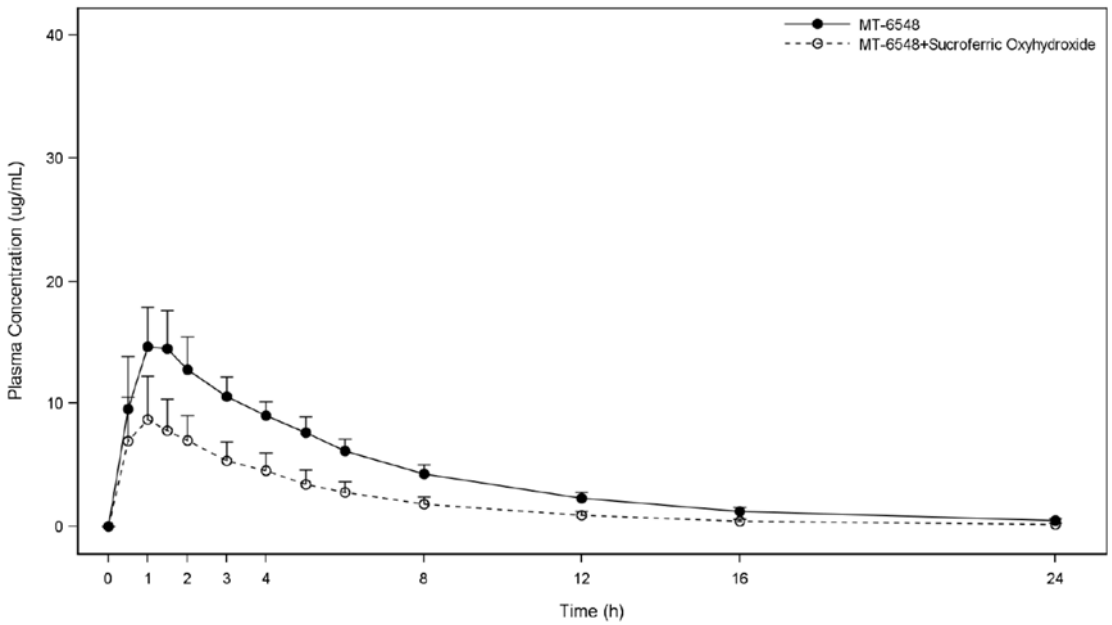


図 2.7.6.11－5　MT-6548 を単独投与又はスクロオキシ水酸化鉄と併用投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度の推移（リニアプロット，薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—1 Figure 14.2.3.3 より引用

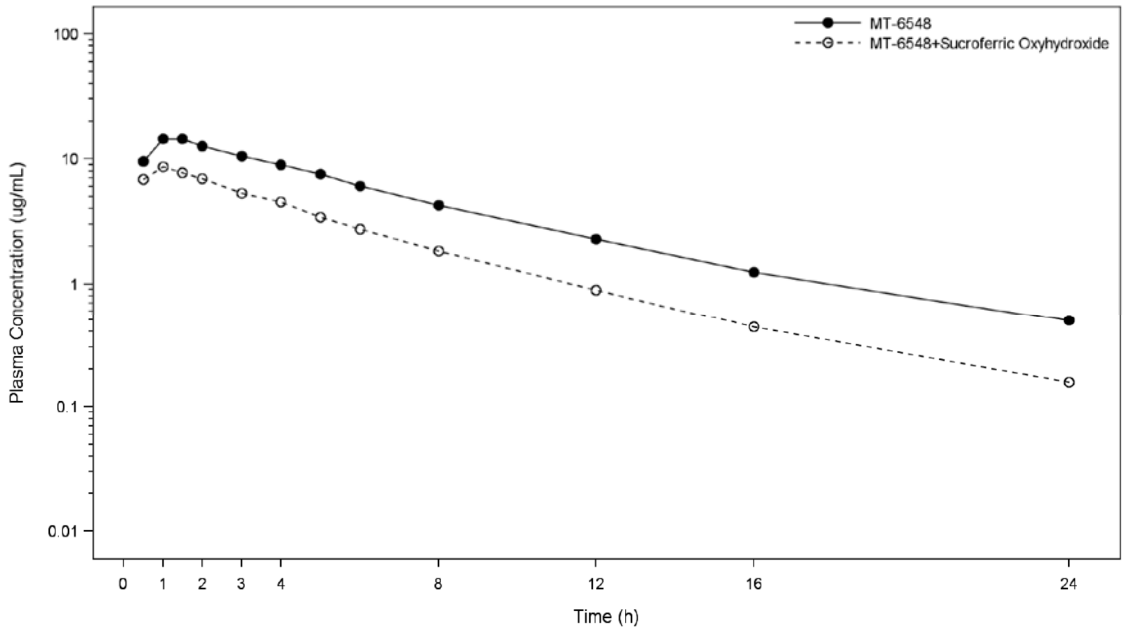


図 2.7.6.11－6　MT-6548 を単独投与又はスクロオキシ水酸化鉄と併用投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度の推移（片対数プロット，薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—1 Figure 14.2.4.3 より引用

2)　血漿中 MT-6548 の PK パラメータ

PK パラメータを表 2.7.6.11－9 に示した．血漿中 MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$の平均値は，スクロオキシ水酸化鉄との併用投与時（47.7±13.9 μg·h/mL）の方が MT-6548 単独投与時（100.2±12.4 μg·h/mL）よりも約 52%低かった．また、MT-6548 の $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値も，スクロオキシ水酸化鉄との併用投与時（46.4±13.6 μg·h/mL）の方が単独投与時（96.3±11.7 μg·h/mL）よりも約 52%低かった．MT-6548 の C_{max} の平均値は，併用投与時（9.37±3.21 μg/mL）の方が単独投与時（15.5±2.83 μg/mL）よりも約 40%低かった．MT-6548 の $t_{1/2}$ 平均値はいずれの投与でも同程度で，約 5 時間であった．MT-6548 の $MRT_{0-\infty}$及び k_{el} の平均値は単独投与時及び併用投与時で同程度で，併用投与時がそれぞれ 5.76±0.86 h 及び 0.1629±0.0310 h^{-1}，単独投与時がそれぞれ 6.97±0.82 h 及び 0.1356±0.0216 h^{-1} であった．スクロオキシ水酸化鉄との併用投与時の MT-6548 の C_{max} は 1 名を除く被験者で低下し，AUC は全 20 名の被験者で低下した．

表 2.7.6.11－9　MT-6548 を単独投与又はスクロオキシ水酸化鉄と併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータ

PK Parameters	Statistics	MT-6548 Alone (N = 20)	MT-6548 + Sucroferric Oxyhydroxide (N = 20)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	Mean (SD)	100.2 (12.4)	47.7 (13.9)
C_{max} (μg/mL)	Mean (SD)	15.5 (2.83)	9.37 (3.21)
t_{max} (h)	Median (Min, Max)	1.00 (0.5, 5.00)	1.00 (0.5, 3.00)
AUC_{0-last} (μg·h/mL)	Mean (SD)	96.3 (11.7)	46.4 (13.6)
$MRT_{0-\infty}$ (h)	Mean (SD)	6.97 (0.82)	5.76 (0.86)
k_{el} (h^{-1})	Mean (SD)	0.1356 (0.0216)	0.1629 (0.0310)
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	5.22 (0.75)	4.40 (0.86)

5.3.3.4—1 Table 11-8 より引用

3)　統計解析

MT-6548 の単独投与時及びスクロオキシ水酸化鉄との併用投与時の血漿中 MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$，C_{max} 及び AUC_{0-last} の ANOVA の結果を表 2.7.6.11－10 に要約した．$AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比はいずれも 46%であり，C_{max} の幾何平均値の比は 58%であった．いずれのパラメータも 90%信頼区間は 80%～125%の範囲外であった．いずれのパラメータにも群及び試験期の有意な影響は認められなかった．

表 2.7.6.11－10　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 単独投与又はスクロオキシ水酸化鉄と併用投与したときの比較

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

5.3.3.4—1 Table 11-9 より引用

(4)　コホート 3：MT-6548 単独投与時と硫酸鉄徐放錠併用投与時の比較

1)　血漿中 MT-6548 濃度

MT-6548 未変化体の平均血漿中濃度をリニアスケールで図 2.7.6.11－7 に，片対数スケールで図 2.7.6.11－8 に示した．

MT-6548 の単独投与時及び硫酸鉄徐放錠との併用投与時の t_{max} は，投与後 0.5～5.0 時間の範囲であった．MT-6548 の t_{max} の中央値は，単独投与時は 2.0 時間，硫酸鉄徐放錠との併用投与時は 3.0 時間であった（表 2.7.6.11－11）．平均血漿中 MT-6548 濃度は，いずれの投与でも C_{max} に到達した後，一相性の消失を示した．

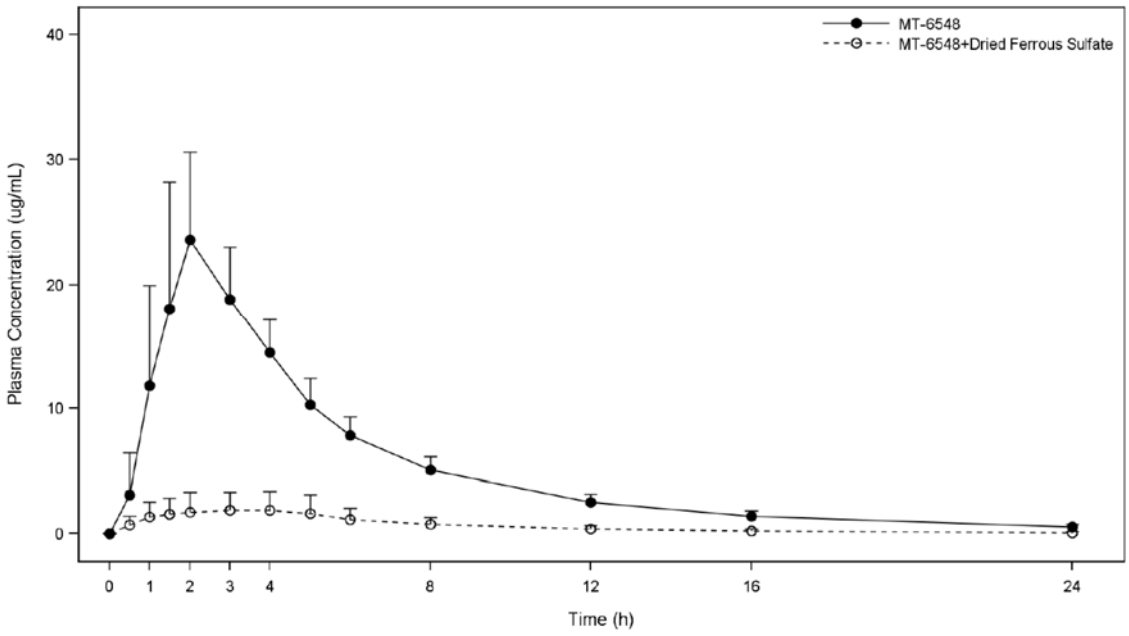


図 2.7.6.11－7　MT-6548 を単独投与又は硫酸鉄徐放錠と併用投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度の推移（リニアプロット，薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—1 Figure 14.2.3.4 より引用

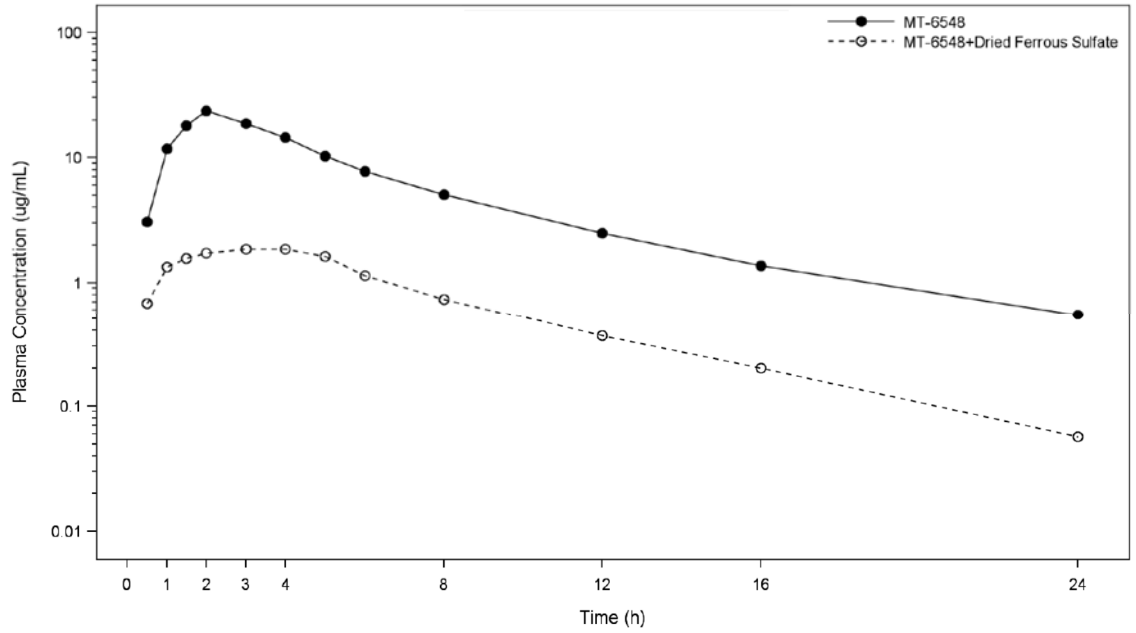


図 2.7.6.11－8　MT-6548 を単独投与又は硫酸鉄徐放錠と併用投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度の推移（片対数プロット，薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—1 Figure 14.2.4.4 より引用

2)　血漿中 MT-6548 の PK パラメータ

PK パラメータを表 2.7.6.11－11 に示した．血漿中 MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$の平均値は，硫酸鉄徐放錠との併用投与時（16.0±10.7 μg·h/mL）の方が MT-6548 単独投与時（129.3±18.1 μg·h/mL）よりも約 88%低かった．また，MT-6548 の AUC_{0-last}の平均値も，硫酸鉄徐放錠との併用投与時（14.9±10.4 μg·h/mL）の方が単独投与時（125.0±17.2 μg·h/mL）よりも約 88%低かった．MT-6548 の C_{max}の平均値は，併用投与時（2.65±1.95 μg/mL）の方が単独投与時（27.1±5.93 μg/mL）よりも約 90%低かった．MT-6548 の $t_{1/2}$平均値はいずれの投与でも同程度で，約 5 時間であった． MT-6548 の $MRT_{0-\infty}$及び k_{el}の平均値はいずれの投与でも同程度で，併用投与時がそれぞれ 7.21±1.47 h 及び 0.1518±0.0499 h^{-1}，単独投与時がそれぞれ 6.56±1.05 h 及び 0.1354±0.0194 h^{-1} であった．硫酸鉄徐放錠との併用投与時の MT-6548 の C_{max}及び AUC は，全 20 名の被験者で低下した．

表 2.7.6.11－11　MT-6548 を単独投与又は硫酸鉄徐放錠と併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータ

PK Parameters	Statistics	MT-6548 Alone (N = 20)	MT-6548 + Dried Ferrous Sulfate (N = 20)
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	Mean (SD)	129.3 (18.1)	16.0 (10.7)
C_{max} (μg/mL)	Mean (SD)	27.1 (5.93)	2.65 (1.95)
t_{max} (h)	Median (Min, Max)	2.00 (1.00, 3.00)	3.00 (0.50, 5.00)
AUC_{0-last} (μg·h/mL)	Mean (SD)	125.0 (17.2)	14.9 (10.4)
$MRT_{0-\infty}$ (h)	Mean (SD)	6.56 (1.05)	7.21 (1.47)
k_{el} (h^{-1})	Mean (SD)	0.1354 (0.0194)	0.1518 (0.0499)
$t_{1/2}$ (h)	Mean (SD)	5.23 (0.83)	5.05 (1.63)

5.3.3.4—1 Table 11-10 より引用

3)　統計解析

MT-6548 単独投与時及び硫酸鉄徐放錠との併用投与時の血漿中 MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$，C_{max}及び AUC_{0-last} の ANOVA の結果を表 2.7.6.11－12 に要約した．$AUC_{0-\infty}$，C_{max}及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比は約 10%であり，90%信頼区間は 80%～125%の範囲外であった．いずれのパラメータにも群及び試験期の有意な影響は認められなかった．

表 2.7.6.11－12　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 を単独投与又は硫酸鉄徐放錠と併用投与したときの比較

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

5.3.3.4—1 Table 11-11 より引用

2.7.6.11.2.4　安全性

(1)　有害事象の簡潔な要約

治験中に 4 件の有害事象が報告された．これらの事象はすべてコホート 1 で認められ，コホート 2 又はコホート 3 では有害事象は報告されなかった．重篤な有害事象及び副作用は報告されなかった．有害事象による中止及び死亡は報告されなかった．有害事象の要約を表 2.7.6.11－13 に示した．

表 2.7.6.11－13　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Cohort	Treatment	No. (%) of Subjects With Adverse Occurrence (N = 61)					
		Any AE	Treatment-related AEs	Serious AEs	Severe AEs	Discontinuation due to AEs	Deaths
1	MT-6548 alone (n = 21)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MT-6548 + sodium ferrous citrate (n = 20)	3(15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MT-6548 + ferric citrate hydrate (n = 20)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	MT-6548 alone (n = 20)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MT-6548 + sucroferric oxyhydroxide (n = 20)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	MT-6548 alone (n = 20)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MT-6548 + dried ferrous sulfate (n = 20)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total		4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

5.3.3.4—1 Table 12-2 より引用

(2)　有害事象の表示

本治験で報告された有害事象はすべて，コホート 1（4 名）で認められた．これらの有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.11－14 に示した．有害事象はすべて，SOC が「胃腸障害」であった．MT-6548 及びクエン酸第一鉄ナトリウムを投与後，被験者の 15%（3／20 名）に腹部不快感が認められ，MT-6548 及びクエン酸第二鉄水和物を投与後，被験者の 5.0%（1／20 名）に下痢が認められた．腹部不快感及び下痢の程度はすべて軽度で，治療を行うことなく治験中に消失した. MT-6548 の単独投与後又はスクロオキシ水酸化鉄若しくは硫酸鉄徐放錠との併用投与後には，有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.11－14　安全性解析対象集団で認められた有害事象

MedDRA/J		**No. (%) of Subjects by Treatment**	
SOC PT	**器官別大分類** 基本語	**MT-6548 and Sodium Ferrous Citrate (N = 20)**	**MT-6548 and Ferric Citrate Hydrate (N = 20)**
Subjects with at least one AE		3 (15.0)	1 (5.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	3 (15.0)	1 (5.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (15.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	1 (5.0)

MedDRA/J version: 21.0
5.3.3.4—1 Table 12-3 より引用（一部改変）

(3) 臨床検査値

いずれの投与群においても，ベースラインから投与 24 時間後までの血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査に関して，臨床的に意義のある変化は認められなかった．臨床検査値に関連する有害事象は報告されなかった．

(4) バイタルサイン

投与 48 時間後までのすべてのバイタルサインのパラメータは，安定していた．いずれの投与群においても，明らかな傾向は認められなかった．

(5) 心電図

記録された心電図の異常所見には，いずれも臨床的な意義はなかった．また，12 誘導心電図のパラメータに，治験薬の投与に関連した有害な傾向は認められなかった．

2.7.6.11.3 結論

MT-6548 のバイオアベイラビリティは，MT-6548 150 mg の単独投与時と比較して経口鉄剤（クエン酸第一鉄ナトリウム, 硫酸鉄徐放錠）又は鉄含有リン吸着剤（クエン酸第二鉄水和物, スクロオキシ水酸化鉄）との併用投与時に低下した.

MT-6548 は，単独投与及び経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤と併用投与されたとき，安全で忍容性は良好であった.

2.7.6.12 血液透析前後の薬物動態試験（CI-0009 試験）

添付資料：5.3.3.4—2 参考資料

2.7.6.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.12－1 に示した.

表 2.7.6.12－1 試験方法

項目	内容
試験課題名	PHASE 1 OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF ORAL DOSING OF AKB-6548 IN SUBJECTS WITH ANEMIA SECONDARY TO END-STAGE RENAL DISEASE (ESRD), UNDERGOING CHRONIC HEMODIALYSIS
試験番号	AKB-6548-CI-0009
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（最初のスクリーニング）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の追跡調査）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 末期腎不全（以下，ESRD）の被験者に MT-6548 を血液透析前又は血液透析後に単回投与したときの薬物動態（以下，PK）を評価する. (2) 副次目的 血液透析を受けている ESRD の被験者に MT-6548 を経口投与したときの忍容性及び安全性を評価する.
試験デザイン	単施設，ランダム化，非盲検，2 期 2 群クロスオーバー 被験者は，2 群（血液透析後投与先行群，血液透析前投与先行群）のいずれかに 1 対 1 の比率でランダムに割り付けられた.
被験者数	［計画時］12 名 ［解析時］PK 解析対象集団；12 名，安全性解析対象集団；12 名
対象（主な選択基準）	- 年齢が 18 歳以上 79 歳以下 - BMI が 44 kg/m^2 以下 - 少なくとも 3 ケ月血液透析を受けており，直近 2 ケ月以内の Hb 値が 12.0 g/dL 以下かつ Kt/V が 1.1 以上又は KIDt/V が 1.1 以上のステージ 5 の慢性腎臓病患者
被験薬（バッチ番号） 用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（バッチ番号：[redacted]） 用量及び投与方法： - 血液透析前投与（Treatment A）：MT-6548 450 mg（150 mg 錠を 3 錠）を血液透析開始の 4 時間前に単回経口投与した. - 血液透析後投与（Treatment B）：MT-6548 450 mg（150 mg 錠を 3 錠）を血液透析終了から 2 時間後に単回経口投与した. 投与日と投与順序は以下のとおりとした. 血液透析後投与先行群：Day 2 に Treatment B 及び Day 5 に Treatment A 血液透析前投与先行群：Day 2 に Treatment A 及び Day 5 に Treatment B

表 2.7.6.12－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験期間	スクリーニング期間：Day -14～Day -2 の血液透析を実施していない日 評価期間：MT-6548 の投与後 48 時間 それぞれの投与の間の Wash-out 期間：72 時間 後観察期間：治験実施施設退院後 1 週間（±2 日）
評価項目	(1) PK 血漿中濃度-時間データより単回投与時の MT-6548 及びその代謝物であるアシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ｛C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，透析中の AUC（以下，AUCd），k_{el} 及び $t_{1/2}$｝を算出した．また，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$について，分子量で補正した MT-6548 と代謝物の比を算出した．MT-6548 については，CL/F，透析クリアランス（以下，CLd）及び V_z/F も算出した． (2) 安全性 有害事象，バイタルサイン，心電図，身体検査及び臨床検査値に基づき評価した．
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.12－2 に示した．
統計手法	(1) PK MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータは血漿中濃度より標準的なノンコンパートメントモデルを用いて算出した．PK パラメータは経過実時間を用いて算出し，分散分析により比較した． (2) 安全性 有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 16.0 を用いてコーディングし，一覧表とした．臨床検査値，心電図及びバイタルサインは，記述統計量を算出した．

表 2.7.6.12－2　検査，観察スケジュール

Protocol Activities	Screening[a]	Baseline (Thursday or Friday)	Dosing Day 1	Inter-Dialysis Day	Dosing Day 2	Final Day	Follow-Up Visit
HD Session			HD1		HD2	HD3	
Study Day	-14	1	2	4	5	7	14 ± 2
Informed Consent	X						
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X					
Demographics, Medical History	X						
Physical Exam[g]	X					X	X
Weight	X		X		X		
Vital Signs[b]	X	X	X		X	X	X
12-lead Electrocardiogram[c]	X		X		X		
Laboratory Procedures							
Serum Pregnancy Test[h]	X						
CBC/Hematology tests[d]	X	X		X		X	X
Coagulation tests	X						
Serum Chemistry	X	X		X		X	X
Serum FE, TIBC, TSAT, and Ferritin	X	X		X		X	X
Drug Screen	X						
Alcohol Screen	X						
Pharmacokinetic sample[e]			X		X		
Study Drug Administration			X		X		
Adverse Event Assessment			X	X	X	X	X
Prior/Concomitant Medication Review	X	X	X	X	X	X	X
Assignment to treatment sequence		X					
Dialysate Sampling[f]			X		X		

Abbreviations: CBC = complete blood count; HD = hemodialysis; FE = ferritin; TIBC = total iron binding capacity; TSAT = transferrin saturation

[a] The Baseline Visit was performed within 14 days of the Screening Visit and a minimum of 2 days gap had to be maintained between the Screening and Baseline visits. Screening was performed on a nondialysis day.

[b] Included heart rate, respiratory rate, body temperature, and blood pressure.

[c] When possible, ECGs were performed prior to any scheduled blood draws. On Study Days 2 and 5, ECGs were performed prior to the dose, and 3.75 hours after the dose (prior to starting dialysis on the Treatment A portion)

[d] If hemoglobin was ≥ 13.0 g/dL at the Follow-Up Visit, it was assessed every 2 weeks until it was < 13.0 g/dL.

[e] When vadadustat was dosed 2 hours after the subject completed the HD session, plasma samples were collected at: 0, 1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 30, 36, and 48 hours following dosing. When vadadustat was administered 4 hours prior to the start of HD, plasma samples were collected at: 0, 1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 30, 36, and 48 hours following dosing.

[f] When vadadustat was dosed prior to HD (Treatment A), outflow dialysate samples (and volume recorded) were collected at: 5.0, 6.0, 7.0, and 8.0 hours following dosing of vadadustat. If dialysis continued beyond hour 8, a sample (and volume recorded) was obtained from the final dialysis effluent.

[g] Height was obtained at Screening Visit only.

[h] If the result of the serum pregnancy test was indeterminate, a follicle-stimulating hormone was performed to determine positive or negative.

vadadustat: MT-6548

5.3.3.4—2 Table 9-1 より引用

2.7.6.12.2　結果の要約

2.7.6.12.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12－3に示した．17名の被験者がスクリーニングを受け，そのうち12名が治験に組み入れられた．12名すべての被験者が治験実施計画書に従い治験を完了し，PK及び安全性解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.12－3　被験者の内訳

Disposition	B/A (N=6) n (%)	A/B (N=6) n (%)	Overall (N=12) n (%)
Randomized	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Completed	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Discontinued	0	0	0
Population			
Safety Population	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
PK Population	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Reasons for Discontinuation from Study			
Subject Withdrew Consent	0	0	0
Adverse Event	0	0	0
Death	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Other	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects enrolled in the study.
Treatment A = Dosing of AKB-6548 four (4) hours prior to starting a hemodialysis session
Treatment B = Dosing of AKB-6548 2-hour after a hemodialysis session
AKB-6548: MT-6548
5.3.3.4—2 Table 14.1.1 より引用

2.7.6.12.2.2　被験者背景

12 名の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 2.7.6.12－4に示した．被験者の多くが女性（66.7%）で，女性の割合は血液透析後投与先行群の方が高かった（83.3%）．人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人が多く（58.3%），すべての被験者が非ヒスパニック又は非ラテン系民族であった．全体の平均年齢は 52.3 歳で，投与群ごとの平均年齢は 10 歳差があった（血液透析後投与先行群；57.5 歳，血液透析前投与先行群；47.0 歳）．全体の平均身長は 169 cm，平均体重は 80.3 kg，平均 BMI は 28.0 kg/m^2 であり，これらの特性は投与群間で類似していた．

表 2.7.6.12－4　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）

		Treatment Sequence B/A N = 6	Treatment Sequence A/B N = 6	Total N = 12
Gender, n (%)	Male	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)
	Female	5 (83.3)	3 (50.0)	8 (66.7)
Age (yr)	Mean (SD)	57.5 (5.96)	47.0 (20.77)	52.3 (15.57)
	Range	49, 66	20, 73	20, 73
Height (cm)	Mean (SD)	168 (7.16)	169 (13.25)	169 (10.2)
	Range	161, 181	154, 192	154, 192
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	28.1 (8.99)	27.9 (6.86)	28.0 (7.62)
	Range	19.7, 40.6	22.0, 40.8	19.7, 40.8
Weight (kg)	Mean (SD)	79.0 (26.06)	81.5 (27.68)	80.3 (25.67)
	Range	52.9, 116.7	59.0, 122.6	52.9, 122.6
Race, n (%)	White	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (41.7)
	Black or African American	4 (66.7)	3 (50.0)	7 (58.3)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Not Hispanic or Latino	6 (100)	6 (100)	12 (100)

Treatment A = Vadadustat administered 4 hours prior to hemodialysis.
Treatment B = Vadadustat administered 2 hours after hemodialysis.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—2 Table 10-1 より引用

2.7.6.12.2.3　薬物動態

(1)　血漿中薬物濃度

MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したとき（Treatment A）の MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度を図 2.7.6.12－1 に示した．

血液透析開始 4 時間前の MT-6548 の投与では，平均 MT-6548 濃度は 2 時間で最高値に達し，その後 48 時間の採取期間終了までおおむね一相性の消失を示した．透析中（投与後 4 時間から 8 時間まで）の平均及び個体別の血漿中 MT-6548 濃度の経時的な消失に一貫性はみられなかった．

MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときの平均アシルグルクロン酸抱合体濃

度は，投与後 1 時間で最高値に達し，投与後 5.5 時間では大部分の被験者（12 名中 10 名）で定量可能，投与後 12 時間では 4～5 名で定量可能，投与後 36 時間まででは 1 名のみで定量可能であった．

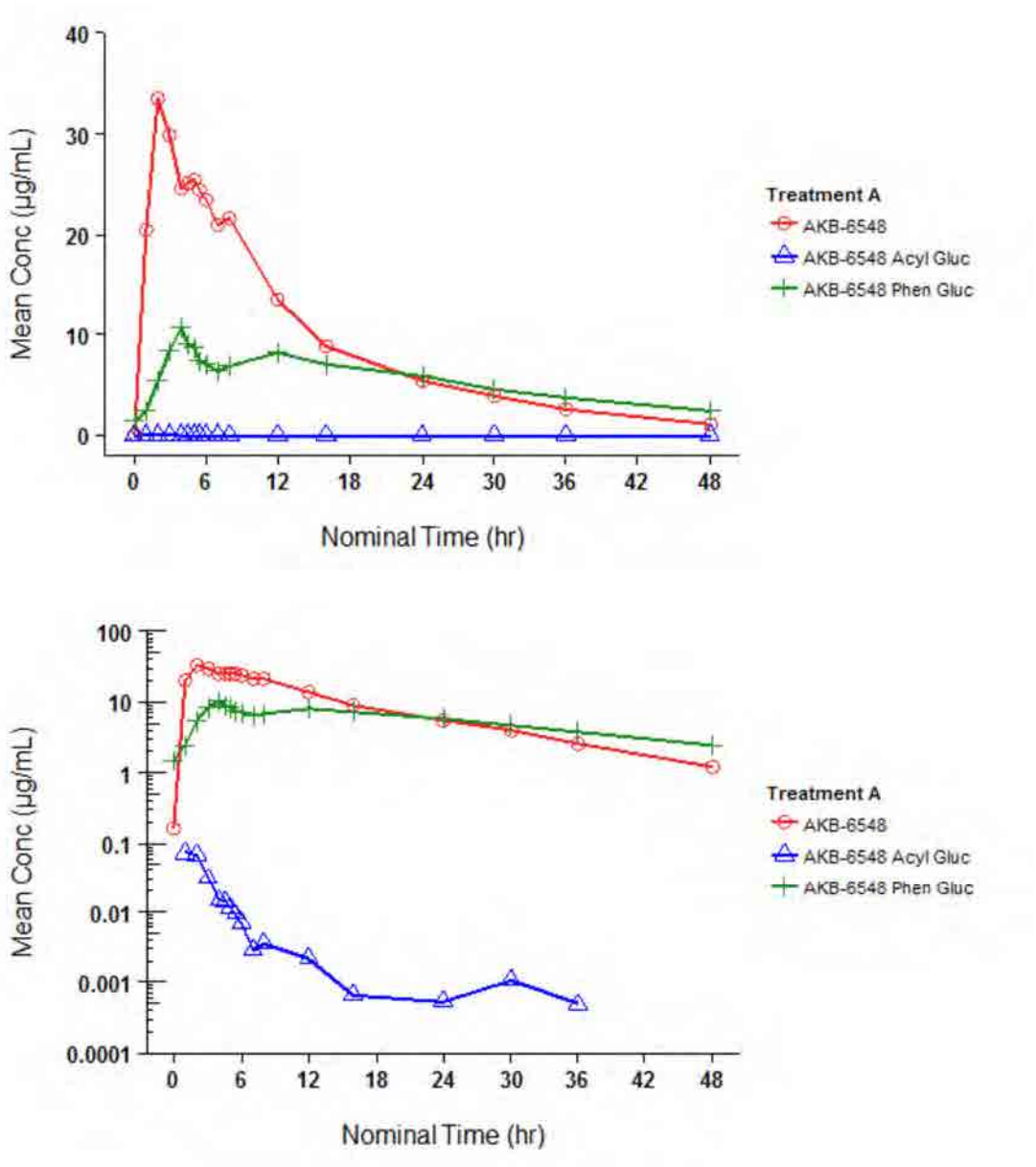
MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときの平均 O-グルクロン酸抱合体濃度は，投与後 4 時間で最高値に達し，投与後 4 時間から 8 時間までは速やかに低下し（透析時間は 2.5～4 時間），その後 48 時間の採取期間終了まで一相性の消失を示した．

MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したとき（Treatment B）の MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度を図 2.7.6.12－2 に示した．

血液透析終了 2 時間後に MT-6548 を投与したとき，平均 MT-6548 濃度は投与後 2 時間で最高値に達し，48 時間の採取期間を通して定量可能であった．MT-6548 の濃度は一相性の消失を示した．

MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときの平均アシルグルクロン酸抱合体濃度は，投与後 1 時間で最高値に達し，投与後 4.5 時間では大部分の被験者（12 名中 10 名）で定量可能，投与後 8 時間では 7 名で定量可能，投与後 36 時間まででは 1 名のみで定量可能であった．

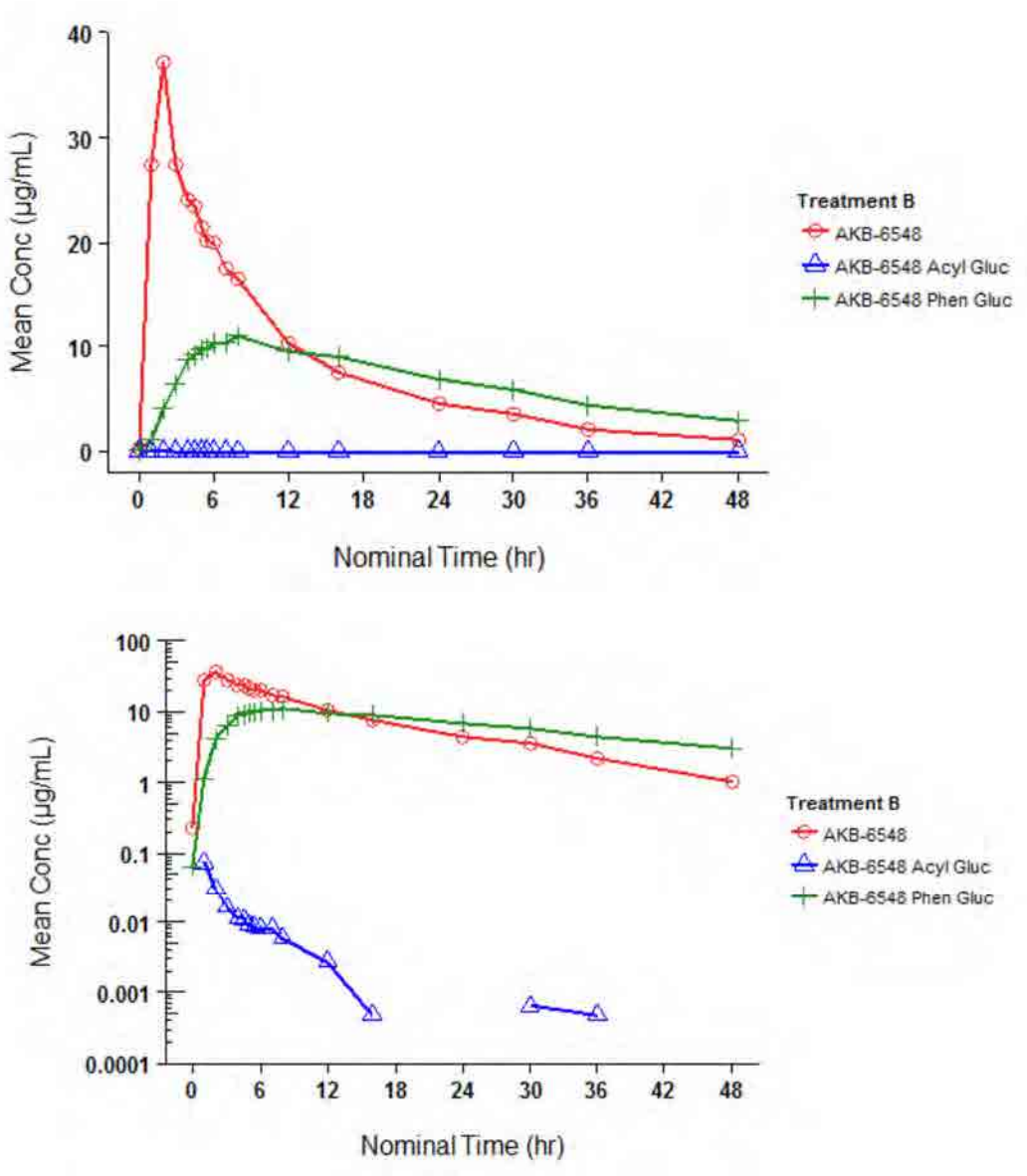
MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときの平均 O-グルクロン酸抱合体濃度は，投与後 8 時間で最高値に達し，その後 48 時間の採取期間終了まで一相性の消失を示した．



AKB-6548: MT-6548, Acyl Gluc: acyl glucuronide, Phen Gluc: O-glucuronide

図 2.7.6.12－1　MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したとき（Treatment A）の平均血漿中 MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体濃度推移：リニアスケール（上）及び片対数スケール（下）

5.3.3.4—2 Figure 11-1 より引用



AKB-6548: MT-6548, Acyl Gluc: acyl glucuronide, Phen Gluc: O-glucuronide

図 2.7.6.12－2　MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したとき（Treatment B）の平均血漿中 MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体濃度推移：リニアスケール（上）及び片対数スケール（下）

5.3.3.4—2 Figure 11-2 より引用

(2) PK パラメータ

Phoenix WinNonlin（バージョン 6.3，Pharsight 社製）のノンコンパートメントモデル解析を用い，血漿中濃度より MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータを経過実時間を用いて算出した．MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.6.12－5，表 2.7.6.12－6 及び表 2.7.6.12－7 に示した．

1) MT-6548 の PK パラメータ

MT-6548 の C_{max} の幾何平均値は，MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したとき（Treatment A）及び血液透析終了 2 時間後に投与したとき（Treatment B）にそれぞれ 34.3 μg/mL 及び 32.8 μg/mL と同程度であり，t_{max} の中央値はいずれの投与でも 2 時間であった．MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値は, MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときより約 23%大きかった．$t_{1/2}$ の幾何平均値は，血液透析開始 4 時間前及び血液透析終了 2 時間後の MT-6548 の投与でそれぞれ 8.78 時間及び 9.21 時間と，いずれの投与方法でも同程度であった．

2) アシルグルクロン酸抱合体の PK パラメータ

アシルグルクロン酸抱合体の C_{max} の幾何平均値は，MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときの方が血液透析終了 2 時間後に投与したときより 61%高く，各投与での t_{max} の中央値はそれぞれ 1.5 時間及び 1.0 時間であった．MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときの $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は，MT-6548 を透析終了後に投与したときより約 69%高かった．しかし，$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値は，2 つの投与方法で同程度（9%以内）であった．この AUC の差は，$AUC_{0\text{-}\infty}$が評価可能であった被験者が少数であったことを反映していた．MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときの $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 2.33（2.56）時間であり，MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときは 4.20（2.46）時間であった．MT-6548 に対するアシルグルクロン酸抱合体の PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$）の比（Metabolite to Parent ratio）の平均値は，MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときの方が MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときより大きかった（C_{max}；46%，$AUC_{0\text{-}last}$；35%）．分子量の差で補正した MT-6548 の $AUC_{0\text{-}\infty}$に対するアシルグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}\infty}$の比は，2 つの投与方法で約 1 であったことから，2 つの投与方法で差がないことが示された．

3) O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ

O-グルクロン酸抱合体の C_{max} の幾何平均値は，MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときの方が血液透析終了 2 時間後に投与したときより 5.6%低く，各投与での t_{max} の中央値はそれぞれ 4.0 時間及び 7.5 時間であった．MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均値は，MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときよりそれぞれ約 4.9%及び約 20%小さかった．この 2 つの AUC の差は，$AUC_{0\text{-}\infty}$が評価できなかった被験者 1 名を $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値に含めたことによる．$t_{1/2}$ の幾何平均値は，血液透析開始 4 時間前及び血液透析終了 2 時間後の MT-6548 の投与でそれぞれ 10.4 時間及び 11.3 時間と，両投与方法で同程度であった．MT-6548 に対する O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$）の比（Metabolite to Parent ratio）の平均値は，MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときの方が MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときより大きかった（それぞれ約 5%，約 27%及び約 65%）．

表 2.7.6.12－5　MT-6548 の PK パラメータの要約統計量

Treatment	Descriptive Statistic	Cmax (µg/mL)	Tmax[a] (hr)	Tlast (hr)	AUClast (µg•hr/mL)	AUCinf (µg•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
Vadadustat Administration 4 hours Prior to Dialysis (Treatment A)	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	37.2	2.00	46.0	425	446	0.0820	9.14	1.38	16.5
	SD	14.3	1.0-7.0	4.67	220	245	0.0238	2.78	0.866	8.30
	Geometric Mean	34.3	2.46	45.8	370	384	0.0789	8.78	1.17	14.9
	Geometric CV%	47.2	69.7	11.2	62.5	65.1	30.0	30.0	65.1	49.6
Vadadustat Administration 2 hours after Dialysis (Treatment B)	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	38.6	2.00	45.5	377	395	0.0784	9.59	2.34	26.6
	SD	18.3	1.0-2.0	5.99	210	226	0.0241	2.85	3.60	32.1
	Geometric Mean	32.8	1.78	45.1	300	312	0.0752	9.21	1.44	19.2
	Geometric CV%	79.7	27.5	15.4	102	104	30.4	30.4	104	82.4

Abbreviations: N = number; SD = standard deviation; CV% = coefficient of variation expressed as a percentage; Geometric CV% = geometric coefficient of variation expressed as a percentage; Min = minimum; Max = maximum; NR = Not Reported

[a] T_{max} reported as median and min – max.

Vadadustat: MT-6548, T_{max}: t_{max}, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, λ_z: k_{el}

5.3.3.4—2 Table 11-2 より引用

表 2.7.6.12－6　アシルグルクロン酸抱合体の PK パラメータの要約統計量

Treatment	Descriptive Statistic	Cmax (µg/mL)	Tmax[a] (hr)	Tlast (hr)	AUClast (µg•hr/mL)	AUCinf (µg•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	Metabolite to Parent Cmax ratio	Metabolite to Parent AUClast ratio	Metabolite to Parent AUCinf ratio
Vadadustat Administration 4 hours Prior to Dialysis (Treatment A)	N	12	12	12	12	8	8	8	12	12	8
	Mean	0.109	1.50	9.17	0.221	0.219	0.559	2.33	0.00193	0.000382	0.000413
	SD	0.0504	1.0-3.0	8.91	0.117	0.0660	0.354	2.56	0.000849	0.000176	0.000218
	Geometric Mean	0.0949	1.51	7.10	0.198	0.209	0.435	1.60	0.00176	0.000339	0.000349
	Geometric CV%	66.5	48.0	77.5	53.4	34.3	104	104	48.6	60.0	80.0
Vadadustat Administration 2 hours after Dialysis (Treatment B)	N	12	12	12	12	6	6	6	12	12	6
	Mean	0.0800	1.00	7.62	0.165	0.257	0.251	4.20	0.00132	0.000284	0.000405
	SD	0.0545	1.0-3.0	4.28	0.0982	0.126	0.191	2.46	0.000626	0.000148	0.000218
	Geometric Mean	0.0590	1.23	6.16	0.117	0.229	0.200	3.47	0.00114	0.000247	0.000345
	Geometric CV%	116	40.3	92.5	170	58.6	83.7	83.7	71.1	63.5	77.3

Abbreviations: N = number; SD = standard deviation; Geometric CV% = geometric coefficient of variation expressed as a percentage; Min = minimum; Max = maximum; NR = Not Reported

[a] Tmax reported as median and min – max

Vadadustat: MT-6548, T_{max}: t_{max}, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, λ_z: k_{el}

5.3.3.4—2 Table 11-3 より引用

表 2.7.6.12－7　O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータの要約統計量

Treatment	Descriptive Statistic	Cmax (µg/mL)	Tmax[a] (hr)	Tlast (hr)	AUClast (µg•hr/mL)	AUCinf (µg•hr/mL)	λz (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	Metabolite to Parent Cmax ratio	Metabolite to Parent AUClast ratio	Metabolite to Parent AUCinf ratio
Vadadustat Administration 4 hours Prior to Dialysis (Treatment A)	N	12	12	12	12	11	11	11	12	12	11
	Mean	11.2	4.00	48.0	256	212	0.0718	11.4	0.196	0.407	0.388
	SD	7.55	3.0-16	0.0212	225	55.9	0.0266	5.82	0.108	0.193	0.144
	Geometric Mean	9.44	5.49	48.0	212	205	0.0668	10.4	0.175	0.363	0.361
	Geometric CV%	66.3	66.0	0.0442	60.6	30.7	44.2	44.2	52.1	55.8	42.9
Vadadustat Administration 2 hours after Dialysis (Treatment B)	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	13.0	7.50	48.0	309	463	0.0680	13.5	0.206	0.515	0.642
	SD	8.66	5.0-24	0.0690	300	761	0.0282	11.0	0.0729	0.221	0.566
	Geometric Mean	10.0	8.03	48.0	223	257	0.0611	11.3	0.194	0.472	0.523
	Geometric CV%	101	47.5	0.143	109	140	58.2	58.2	39.6	48.2	66.8

Abbreviations: N = number; SD = standard deviation; Geometric CV% = geometric coefficient of variation expressed as a percentage; Min = minimum; Max = maximum; NR = Not Reported

[a] Tmax reported as median and min – max.

T_{max}: t_{max}, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, λ_z: k_{el}

Vadadustat: MT-6548

5.3.3.4—2 Table 11-4 より引用

MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータについて，MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときと MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときの幾何平均値，幾何平均値の比及びその 90%CI を表 2.7.6.12－8 に要約し，図 2.7.6.12－3，図 2.7.6.12－4 及び図 2.7.6.12－5 に示した．

これらのデータから，MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したとき，血液透析終了 2 時間後の投与と比較して AUC（$AUC_{0-\infty}$又は AUC_{0-last}）は約 23%増加し，C_{max} は 4.6%増加したことが示された．90%CI が 100%を含んだことから，これらの PK パラメータの差は統計学的に有意ではなかった．

アシルグルクロン酸抱合体の PK パラメータについて，MT-6548 を血液透析開始 4 時間前と血液透析終了 2 時間後に投与したときの結果を表 2.7.6.12－8 に要約し，図 2.7.6.12－6，図 2.7.6.12－7 及び図 2.7.6.12－8 に示した．これらのデータから，MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したとき，血液透析終了 2 時間後の投与と比較してアシルグルクロン酸抱合体の AUC_{0-last} 及び C_{max} が 60%超増加したことが示唆された．これに対し，$AUC_{0-\infty}$はいずれの投与群でも評価可能であった被験者は少数であったものの（N=6），投与方法間で明らかな差は認められなかった．

O-グルクロン酸抱合体については，2 つの投与方法で PK パラメータに有意差は認められなかった（表 2.7.6.12－8，図 2.7.6.12－9，図 2.7.6.12－10 及び図 2.7.6.12－11）．MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したときの O-グルクロン酸抱合体の C_{max}，AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比は，MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときの幾何平均値の比に対して 6%の範囲内であった．

表 2.7.6.12－8　MT-6548，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータにおける透析の影響

MT-6548

Parameter	Units	Geometric Mean		Ratio (% of Reference)	Confidence Intervals	
		Reference (Treatment B)[a]	Test (Treatment A)[b]		Lower 90%	Upper 90%
AUCinf[c]	µg•hr/mL	312.14	383.57	122.88	97.64	154.65
AUClast[c]	µg•hr/mL	300.29	369.98	123.21	97.85	155.14
Cmax[c]	µg/mL	32.82	34.34	104.62	78.93	138.68

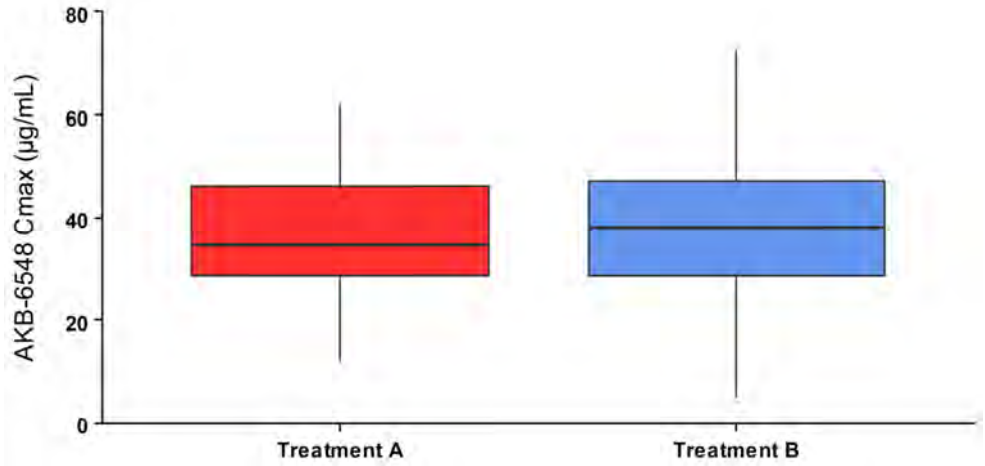
アシルグルクロン酸抱合体

Parameter	Units	Geometric Mean		Ratio (% of Reference)	Confidence Intervals	
		Reference (Treatment B)[a]	Test (Treatment A)[b]		Lower 90%	Upper 90%
AUCinf[d]	µg•hr/mL	0.22	0.23	103.54	87.12	123.05
AUClast[c]	µg•hr/mL	0.12	0.20	169.25	101.62	281.89
Cmax[c]	µg/mL	0.06	0.09	161.00	97.82	264.99

O-グルクロン酸抱合体

Parameter	Units	Geometric Mean		Ratio (% of Reference)	Confidence Intervals	
		Reference (Treatment B)[a]	Test (Treatment A)[b]		Lower 90%	Upper 90%
AUCinf[e]	µg•hr/mL	209.64	207.60	99.03	71.54	137.09
AUClast[c]	µg•hr/mL	222.94	211.64	94.93	70.81	127.27
Cmax[c]	µg/mL	10.01	9.44	94.30	66.38	133.96

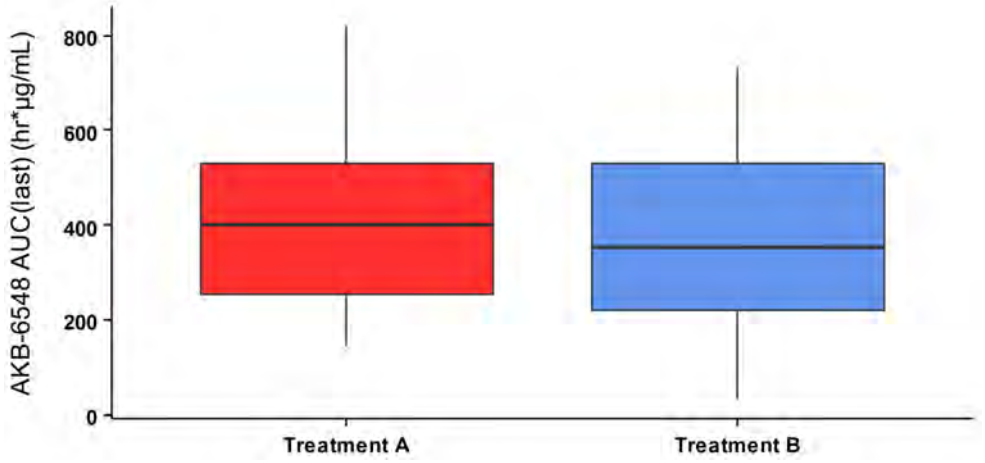
[a] Treatment B = Vadadustat dosing 2 hours after hemodialysis session
[b] Treatment A = Vadadutat dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session
[c] N = 12
[d] N = 6
[e] N = 11
Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$
5.3.3.4—2 Table 11-5 より引用



Note: Solid line = Median; Box = 25% and 75% quartiles (IQR); Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles; Symbols = observations beyond whiskers
Note: Treatment A = AKB-6548 dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session; Treatment B = AKB-6548 dosing after hemodialysis session
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.12－3　MT-6548 を血液透析 4 時間前に投与（Treatment A）又は血液透析 2 時間後に投与（Treatment B）したときの MT-6548 の C_{max} のボックスプロット

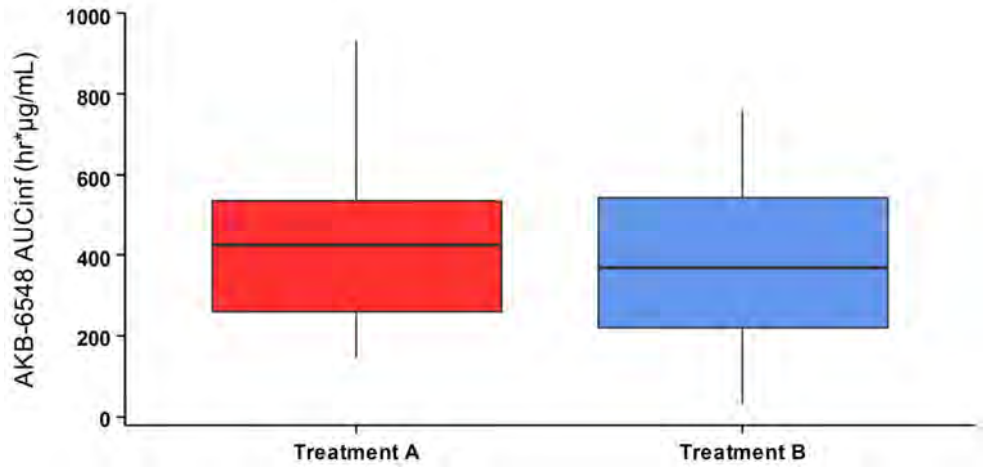
5.3.3.4—2 Figure 14.2.8 より引用



Note: Solid line = Median; Box = 25% and 75% quartiles (IQR); Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles; Symbols = observations beyond whiskers
Note: Treatment A = AKB-6548 dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session; Treatment B = AKB-6548 dosing after hemodialysis session
AKB-6548: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$

図 2.7.6.12－4　MT-6548 を血液透析 4 時間前に投与（Treatment A）又は血液透析 2 時間後に投与（Treatment B）したときの MT-6548 の $AUC_{0\text{-}last}$ のボックスプロット

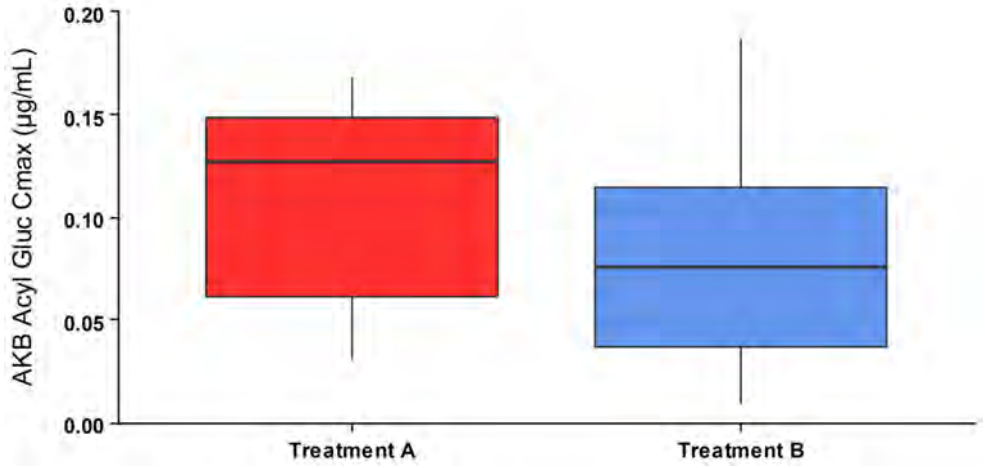
5.3.3.4—2 Figure 14.2.9 より引用



Note: Solid line = Median; Box = 25% and 75% quartiles (IQR); Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles; Symbols = observations beyond whiskers
Note: Treatment A = AKB-6548 dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session; Treatment B = AKB-6548 dosing after hemodialysis session
AKB-6548: MT-6548, AUC_{inf}: $AUC_{0-\infty}$

図 2.7.6.12－5　MT-6548 を血液透析 4 時間前に投与（Treatment A）又は血液透析 2 時間後に投与（Treatment B）したときの MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$のボックスプロット

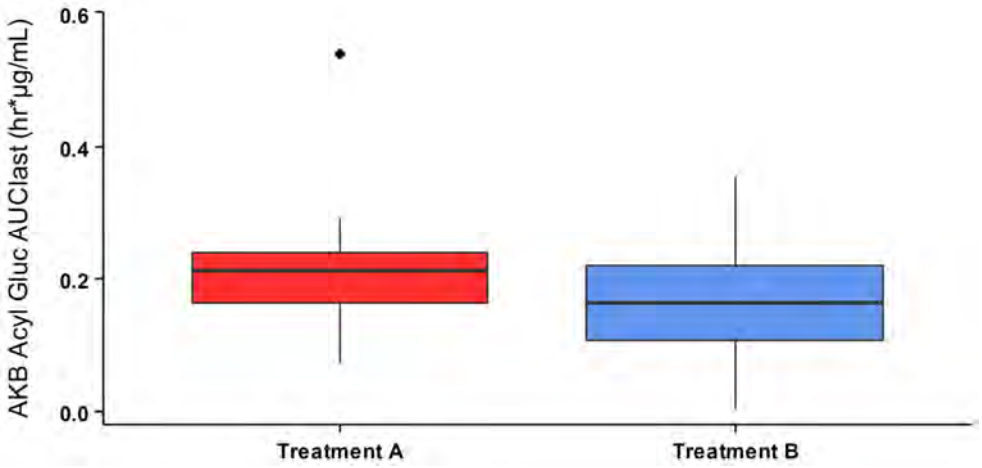
5.3.3.4—2 Figure 14.2.10 より引用



Note: Solid line = Median; Box = 25% and 75% quartiles (IQR); Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles; Symbols = observations beyond whiskers
Note: Treatment A = AKB-6548 dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session; Treatment B = AKB-6548 dosing after hemodialysis session
AKB: MT-6548, Acyl Gluc: acyl glucuronide

図 2.7.6.12－6　MT-6548 を血液透析 4 時間前に投与（Treatment A）又は血液透析 2 時間後に投与（Treatment B）したときのアシルグルクロン酸抱合体の C_{max}のボックスプロット

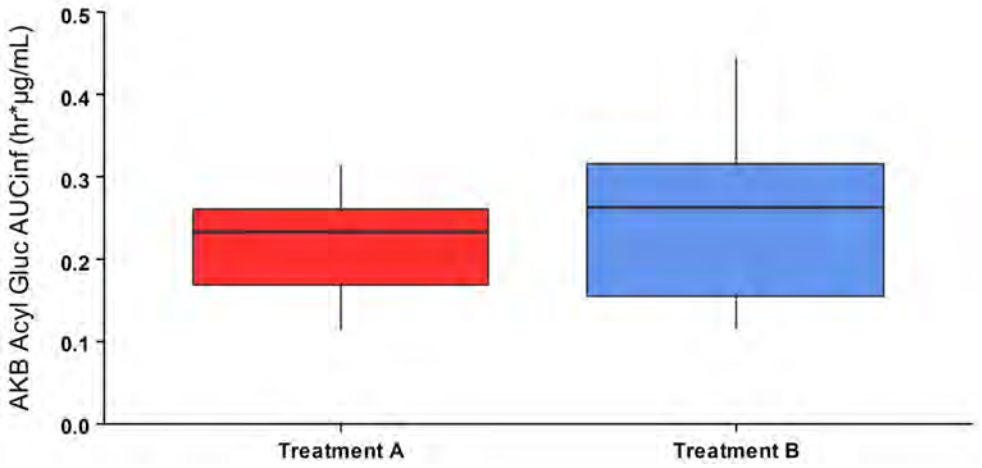
5.3.3.4—2 Figure 14.2.11 より引用



Note: Solid line = Median; Box = 25% and 75% quartiles (IQR); Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles; Symbols = observations beyond whiskers
Note: Treatment A = AKB-6548 dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session; Treatment B = AKB-6548 dosing after hemodialysis session
AKB: MT-6548, Acyl Gluc: acyl glucuronide, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$

図 2.7.6.12－7　MT-6548 を血液透析 4 時間前に投与（Treatment A）又は血液透析 2 時間後に投与（Treatment B）したときのアシルグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}last}$ のボックスプロット

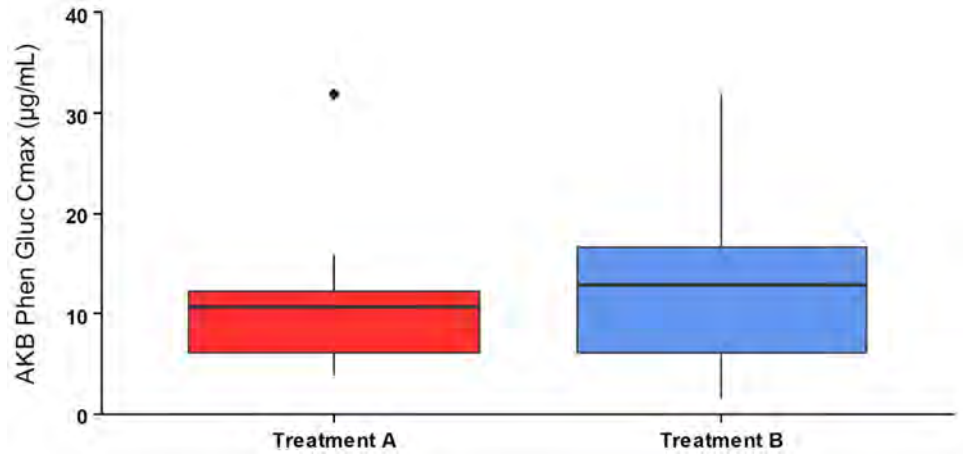
5.3.3.4—2 Figure 14.2.12 より引用



Note: Solid line = Median; Box = 25% and 75% quartiles (IQR); Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles; Symbols = observations beyond whiskers
Note: Treatment A = AKB-6548 dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session; Treatment B = AKB-6548 dosing after hemodialysis session
AKB: MT-6548, Acyl Gluc: acyl glucuronide, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$

図 2.7.6.12－8　MT-6548 を血液透析 4 時間前に投与（Treatment A）又は血液透析 2 時間後に投与（Treatment B）したときのアシルグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}\infty}$ のボックスプロット

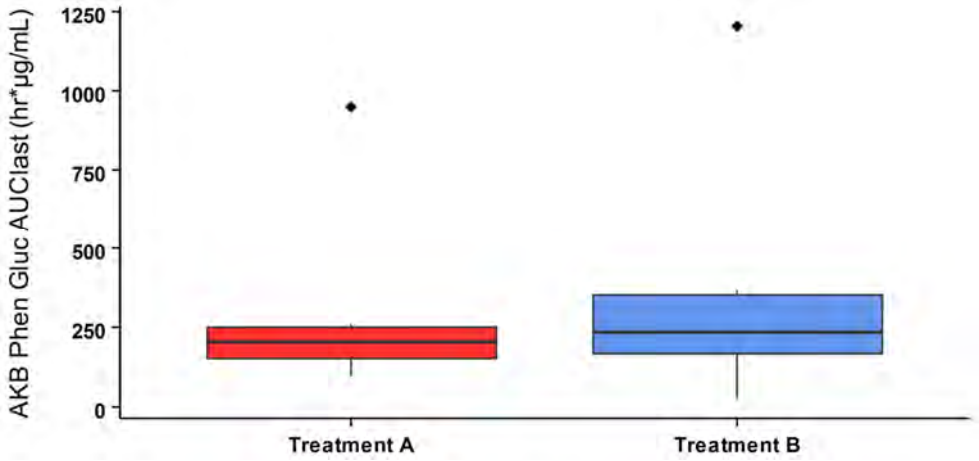
5.3.3.4—2 Figure 14.2.13 より引用



Note: Solid line = Median; Box = 25% and 75% quartiles (IQR); Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles; Symbols = observations beyond whiskers
Note: Treatment A = AKB-6548 dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session; Treatment B = AKB-6548 dosing after hemodialysis session
AKB: MT-6548, Phen Gluc: O-glucuronide

図 2.7.6.12－9　MT-6548 を血液透析 4 時間前に投与（Treatment A）又は血液透析 2 時間後に投与（Treatment B）したときの O-グルクロン酸抱合体の C_{max} のボックスプロット

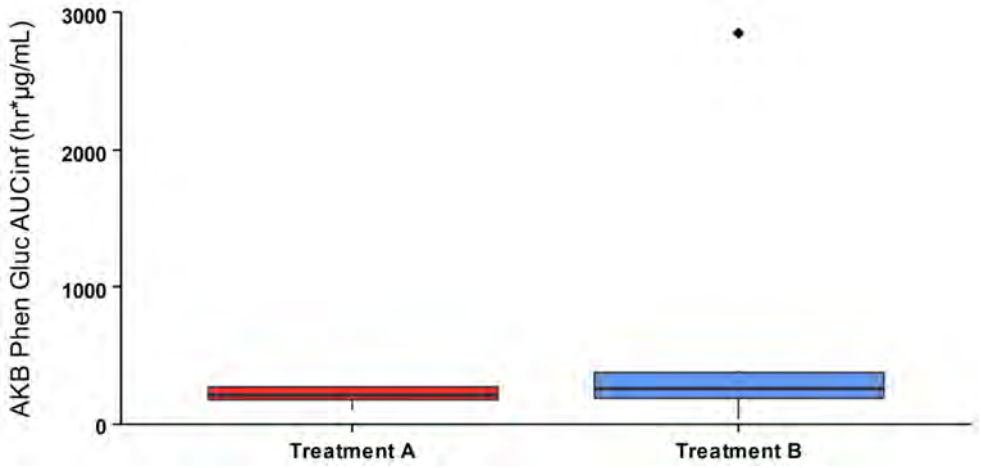
5.3.3.4—2 Figure 14.2.14 より引用



Note: Solid line = Median; Box = 25% and 75% quartiles (IQR); Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles; Symbols = observations beyond whiskers
Note: Treatment A = AKB-6548 dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session; Treatment B = AKB-6548 dosing after hemodialysis session
AKB: MT-6548, Phen Gluc: O-glucuronide, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$

図 2.7.6.12－10　MT-6548 を血液透析 4 時間前に投与（Treatment A）又は血液透析 2 時間後に投与（Treatment B）したときの O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}last}$ のボックスプロット

5.3.3.4—2 Figure 14.2.15 より引用



Note: Solid line = Median; Box = 25% and 75% quartiles (IQR); Whiskers = lowest/highest values within 1.5*IQR of the lower/upper quartiles; Symbols = observations beyond whiskers
Note: Treatment A = AKB-6548 dosing 4 hours prior to start of hemodialysis session; Treatment B = AKB-6548 dosing after hemodialysis session
AKB: MT-6548, Phen Gluc: O-glucuronide, AUC_{inf}: $AUC_{0-\infty}$

図 2.7.6.12－11　MT-6548 を血液透析 4 時間前に投与（Treatment A）又は血液透析 2 時間後に投与（Treatment B）したときの O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$のボックスプロット

5.3.3.4—2 Figure 14.2.16 より引用

(3) 透析データ：MT-6458，アシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ

表 2.7.6.12－2 に示した時点で血液透析液検体を採取した．MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の累積総排泄量，AUCd 及び CLd の平均値をそれぞれ表 2.7.6.12－9 及び表 2.7.6.12－10 に示した．

MT-6548 の投与から 4 時間後に開始した透析により，MT-6548 は平均 8.39 mg，すなわち投与量 450 mg の約 1.9%が除去された．CLd は 0.0495 L/hr であった．これに対し，透析により O-グルクロン酸抱合体は 102 mg，すなわち，分子量で補正すると，投与量の約 14.4%である約 64.8 mg の MT-6548 が除去された．O-グルクロン酸抱合体の CLd は 2.14 L/hr で MT-6548 の CLd の約 43 倍であった．この差は MT-6548 と O-グルクロン酸抱合体の水への溶解度の差によるものと考えられた．

これらのデータから，MT-6548 の投与量のごく一部（2%未満）は未変化体として透析により除去されるが，投与量の 16.3%は MT-6548 関連物質（MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体）として除去されることが示された．

表 2.7.6.12－9　血液透析液中の MT-6548 累積排泄量及び透析クリアランス

Treatment	Descriptive Statistic	Total Cumulative Amount (µg)	AUCd (µg•hr/mL)	CLd (L/hr)
Vadadustat Administration 4 hours Prior to Dialysis (Treatment A)	N	12	12	12
	Mean	8390	174	0.0495
	SD	5190	65.7	0.0185

Abbreviations: N = number; SD = standard deviation
AUCd indicates the area under the plasma concentration-time curve corresponding to the duration of dialysis.
CLd indicates dialysis clearance.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—2 Table 11-6 より引用

表 2.7.6.12－10 血液透析液中の O-グルクロン酸抱合体累積排泄量及び透析クリアランス

Treatment	Descriptive Statistic	Total Cumulative Amount (µg)	AUCd (µg•hr/mL)	CLd (L/hr)
Vadadustat Administration 4 hours Prior to Dialysis (Treatment A)	N	12	12	12
	Mean	102000	48.4	2.14
	SD	78600	35.7	0.337

Abbreviations: N = number; SD = standard deviation
AUCd indicates the area under the plasma concentration-time curve corresponding to the duration of dialysis.
CLd indicates dialysis clearance.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—2 Table 11-7 より引用

2.7.6.12.2.4　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 58.3%（7／12 名）において計 7 件の有害事象が認められた．有害事象の程度は 1 件（腹痛）が中等度であり，その他はすべて軽度であった．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」と判断された事象は，胃腸障害に関連した事象（腹痛，下痢，排便回数増加）であった．有害事象はすべて，治験終了までに回復した．有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．また，重篤な有害事象又は死亡は報告されなかった．

2)　有害事象の表示

器官別大分類及び基本語別の有害事象を，その程度と治験薬との因果関係とともに表 2.7.6.12－11 に示した．

有害事象の発現割合は，Treatment A｛16.7%（2／12 名）｝と比較して Treatment B｛50.0%，（6／12 名）｝で高かった．Treatment B で認められた有害事象の多くは，程度は軽度で，治験薬との関連なしと判断された．

表 2.7.6.12－11　器官別大分類別基本語別有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class 器官別大分類 Preferred Term 基本語		Intensity	Relationship	Treatment A N = 12	Treatment B N = 12	Overall N = 12
Any Adverse Event				2 (16.7)	6 (50.0)	7 (58.3)
Gastrointestinal Disorders:	**胃腸障害**			1 (8.3)	4 (33.3)	4 (33.3)
Abdominal pain	腹痛	Moderate	Possibly	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Diarrhoea	下痢	Mild	Probably/ Possibly	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)
Frequent bowel movements	排便回数増加	Mild	Probably/ Possibly	0	2 (16.7)	2 (16.7)
General Disorders and Administration Site Conditions:	**一般・全身障害および投与部位の状態**			0	1 (8.3)	1 (8.3)
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	Mild	Unrelated	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Infections and Infestations:	**感染症および寄生虫症**			0	1 (8.3)	1 (8.3)
Pharyngitis	咽頭炎	Mild	Unrelated	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Injury, Poisoning, and Procedural Complications:	**傷害，中毒および処置合併症**			1 (8.3)	0	1 (8.3)
Ligament Sprain	靭帯捻挫	Mild	Unrelated	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Investigations:	**臨床検査**			0	1 (8.3)	1 (8.3)
Blood pressure increased	血圧上昇	Mild	Unrelated	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Nervous System Disorders:	**神経系障害**			0	1 (8.3)	1 (8.3)
Headache	頭痛	Mild	Unrelated	0	1 (8.3)	1 (8.3)

Each subject was only counted once per System Organ Class and Preferred Term.
Percentages are based on the number of subjects treated in that cohort in the Safety population.
Treatment A = vadadustat administered 4 hours prior to hemodialysis.
Treatment B = vadadustat administered 2 hours after hemodialysis.
vadadustat: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version: 16.0
5.3.3.4―2 Table 12-1 より引用（一部改変）

(2) 臨床検査値

臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった．また，臨床検査値に関連する有害事象は報告されなかった．

(3) 12 誘導心電図

臨床的に意義のある異常は認められなかった．また，心拍数，PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの変化に，臨床的な意義は認められなかった．

(4) バイタルサイン

臨床的に意義のある異常は認められなかった．収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数及び体温のベースラインからの変化に，臨床的な意義は認められなかった．

2.7.6.12.3 結論

- 統計解析の結果，血液透析開始 4 時間前と血液透析終了 2 時間後の MT-6548 の投与を比較して，MT-6548 の曝露量（C_{max} 及び AUC）に有意な差は認められなかった．
- MT-6548 の $t_{1/2}$ の幾何平均値は，いずれの投与方法でも同程度であった（約 9 時間）．
- アシルグルクロン酸抱合体の曝露量は MT-6548 の曝露量の 1%未満であった．アシルグルクロン酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は，MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与したとき，血液透析終了 2 時間後の投与と比較して 60%～70%増加したが，90%CI の幅がとても広く，ばらつきが極めて大きかった．
- O-グルクロン酸抱合体の曝露量は MT-6548 の曝露量の 39%～64%であった．O-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC は 2 つの投与方法で大きな差は認められなかった．
- 透析により除去された MT-6548 の投与量はわずか（約 16%）であった．
- MT-6548 を投与したときの忍容性は良好であった．
- 有害事象により治験を中止した被験者はいなかった．
- バイタルサイン，心電図及び臨床検査値に臨床的に意義のある傾向は認められなかった．

2.7.6.13 硫酸第一鉄との薬物相互作用試験（CI-0012 試験）

添付資料：5.3.3.4—3 参考資料

2.7.6.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.13－1 に示した.

表 2.7.6.13－1 試験方法

項目	内容
試験課題名	An Open-Label, Randomized, Single-Dose Study to Evaluate the Effects of 325 mg Ferrous Sulfate Tablet (65 mg Iron) on the Pharmacokinetics of 450 mg Dose of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers
試験番号	AKB-6548-CI-0012
試験実施国，実施施設数	アメリカ，1 施設
試験実施期間	2014 年 12 月 2 日（最初の被験者の最初の来院）～2014 年 12 月 20 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（450 mg）を単独単回投与したときに対する MT-6548（450 mg）及び硫酸第一鉄（325 mg，鉄として 65 mg）を併用単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する. (2) 副次目的 MT-6548 単独投与時及び硫酸第一鉄併用投与時の MT-6548 及びその代謝物である O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の薬物動態（以下，PK）パラメータを明らかにする．また，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，2 期 2 群クロスオーバー 被験者は，2 群（MT-6548 単独投与先行群，MT-6548 及び硫酸第一鉄併用投与先行群）のいずれかにランダムに割付けられた.
被験者数	［計画時］10 名 ［解析時］PK 解析対象集団；10 名，安全性解析対象集団；10 名
対象（主な選択基準）	- 重大な既往歴のない健康成人男性 - 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/1.73 m^2 以上
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号；[redacted]） 硫酸第一鉄錠 325 mg（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法： MT-6548 単独投与先行群は，第 1 期の Day 1 に MT-6548 450 mg を単独投与され，第 2 期の Day 1 に MT-6548 450 mg 及び硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）を併用投与された．MT-6548 及び硫酸第一鉄併用投与先行群は，第 1 期の Day 1 に MT-6548 450 mg 及び硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）を併用投与され，第 2 期の Day 1 に MT-6548 450 mg を単独投与された.

表 2.7.6.13－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法（続き）	いずれも空腹時に経口投与され，第 1 期の Day 1 と第 2 期の Day 1 は 4 日間の間隔を空けた．
試験期間	以下の期間を含む最長約 27 日間 - スクリーニング期間：21 日 - PK 採血：第 1 期及び第 2 期の投与 24 時間後まで - それぞれの投与の間の Wash-out 期間：少なくとも 3 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 及び代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）濃度 - 経過実時間を用いた MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，t_{max}，$AUC\%_{ex}$，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F（MT-6548 のみ）及び V_z/F（MT-6548 のみ）．MT-6548 に対する O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の比 (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 2.7.6.13－2 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) 安全性及び忍容性 治験薬投与後に発現した有害事象は投与条件ごとに集計し，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． バイタルサインは，投与群ごとに要約統計量とベースライン（第 1 期，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，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体濃度及び PK パラメータは，投与条件ごとに記述統計量を算出した． $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は，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． (4) 相対的バイオアベイラビリティ MT-6548 の $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} を自然対数変換し，SAS の MIXED プロシージャを用いて，群，被験者（群），試験期及び投与条件を要因とした分散分析を行い，対数逆変換することにより幾何平均値の比（MT-6548 及び硫酸第一鉄併用／MT-6548 単独）及び 90%CI を算出した．

表 2.7.6.13－2　検査，観察スケジュール

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

Abbreviations: HbsAg=hepatitis B surface antigen; HIV=human immunodeficiency virus

[1] Subjects were required to be Screened for the study within 21 days prior to admission for Period 1.

[2] Urine Drug, alcohol, and cotinine screen.

[3] ECG was performed at Screening visit only.

[4] 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] Only in Period 1, following an 8-hour fast.

[6] Physical exams may have been performed as needed for clinical assessment on the Dosing Day.

[7] 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.

[8] At study discharge in Period 2 only.

5.3.3.4—3 Table 1 より引用

2.7.6.13.2　結果の要約

2.7.6.13.2.1　被験者の内訳

MT-6548 450 mg の投与を少なくとも 1 回受けた被験者の内訳を表 2.7.6.13－3 に要約した．計 10 名の被験者が MT-6548 単独，MT-6548 及び硫酸第一鉄併用の両方の投与を受け，治験を完了した．10 名すべての被験者が，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.13－3　被験者の内訳

Safety Population, n (%)	AKB-6548/ AKB-6548 + Iron N = 5	AKB-6548 + Iron/ AKB-6548 N = 5	Total N = 10
Subjects Treated	5 (100%)	5 (100%)	10 (100%)
Subjects completed all study activities	5 (100%)	5 (100%)	10 (100%)
Subjects did not complete all study activities	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Abbreviations: N = Number of subjects; n = number of observations
AKB-6548: MT-6548
5.3.3.4—3 Table 6 より引用

2.7.6.13.2.2　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 2.7.6.13－4 に要約した．

MT-6548 の投与を受けた被験者はすべて健康成人男性で，年齢は 22～43 歳であった．人種は，白人｛60%（6／10 名）｝，黒人又はアフリカ系アメリカ人｛30%（3／10 名）｝，ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系｛10%（1／10 名）｝のいずれかであった．

表 2.7.6.13－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性

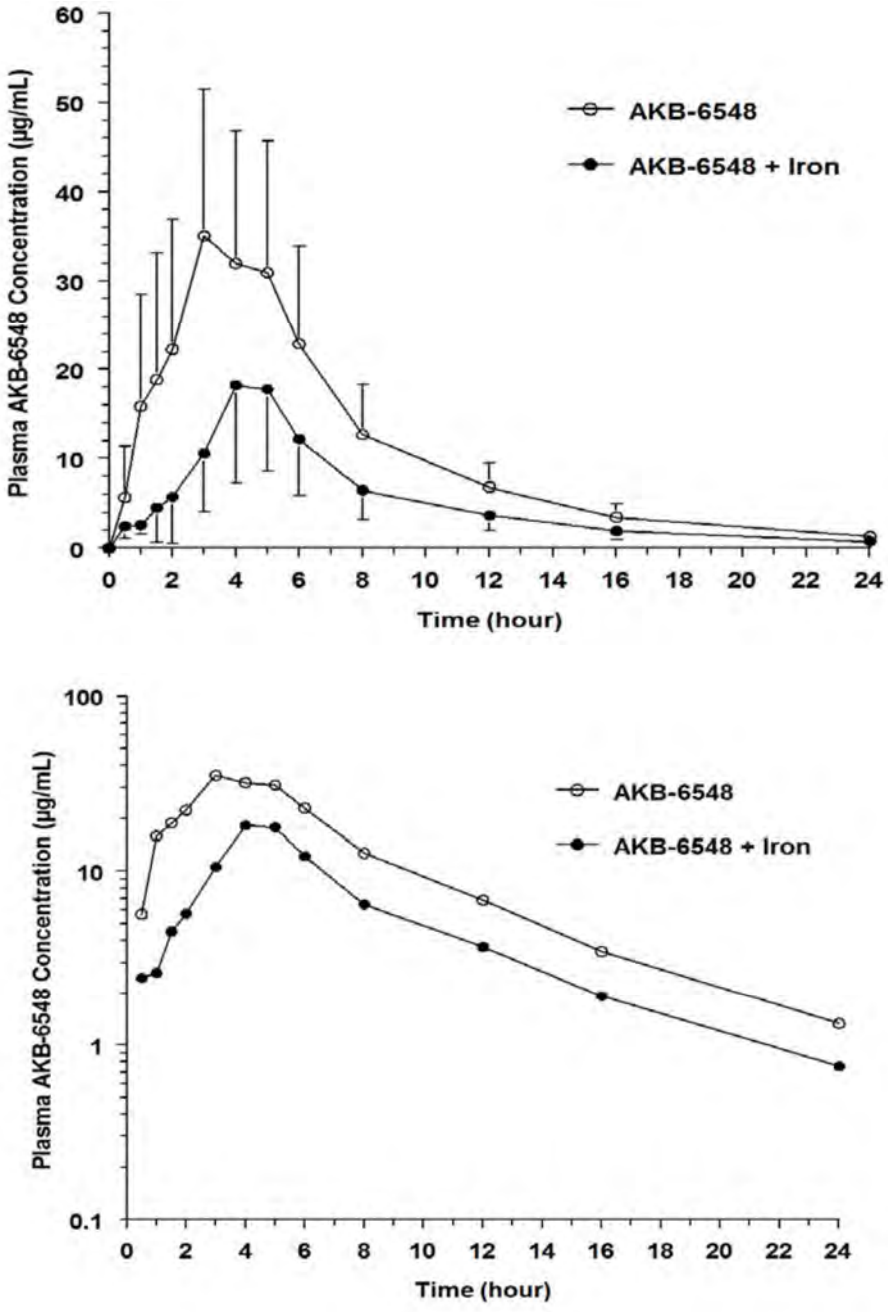
Variable	AKB-6548/ AKB-6548 + Iron N = 5	AKB-6548 + Iron/ AKB-6548 N = 5	Total N = 10
Age (years)			
Mean	33.8	31.2	32.5
Standard Deviation	6.69	8.35	7.26
Minimum, Maximum	25, 43	22, 41	22, 43
Sex, n (%)			
Male	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race, n (%)			
Black or African American	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (30.0)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (10.0)
White	4 (80.0)	2 (40.0)	6 (60.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	5 (100.0)	5 (100.0)	10 (100.0)
Height (cm)			
Mean	172.22	175.06	173.64
Standard Deviation	5.281	5.611	5.350
Weight (kg)			
Mean	73.80	85.04	79.42
Standard Deviation	9.797	14.212	12.943
Body Mass Index (kg/m^2)			
Mean	24.82	27.62	26.22
Standard Deviation	2.508	3.237	3.103

Abbreviations: N = Number of subjects; n (%) = number and percent of subjects meeting a given criteria.
AKB-6548: MT-6548
5.3.3.4—3 Table 7 より引用

2.7.6.13.2.3　薬物動態

(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 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの平均（±SD）血漿中 MT-6548 濃度推移を図 2.7.6.13－1 に示した．MT-6548 の t_{max} は，いずれの投与でも投与後 1.5～5.0 時間であった．t_{max} の中央値は，MT-6548 単独投与時で 3.0 時間，MT-6548 と硫酸第一鉄（鉄）の併用投与時で 4.0 時間であった（表 2.7.6.13－5）．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濃度は定量可能であり，C_{max} 到達後一相性の消失を示した．



AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.13－1　健康被験者 10 名に MT-6548 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用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}

5.3.3.4—3 Figure 1 より引用

(2) MT-6548 の PK パラメータ

血漿中 MT-6548 濃度から求めた PK パラメータを表 2.7.6.13－5 に要約した．MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$の平均値は，MT-6548 を単独投与したとき（271±61.5 μg·h/mL）と比較して，

MT-6548 と鉄を併用投与したとき（128±42.2 μg·h/mL）約 54%減少した．併用投与時の C_{max} は，MT-6548 単独投与時の C_{max} より約 49%低かった．

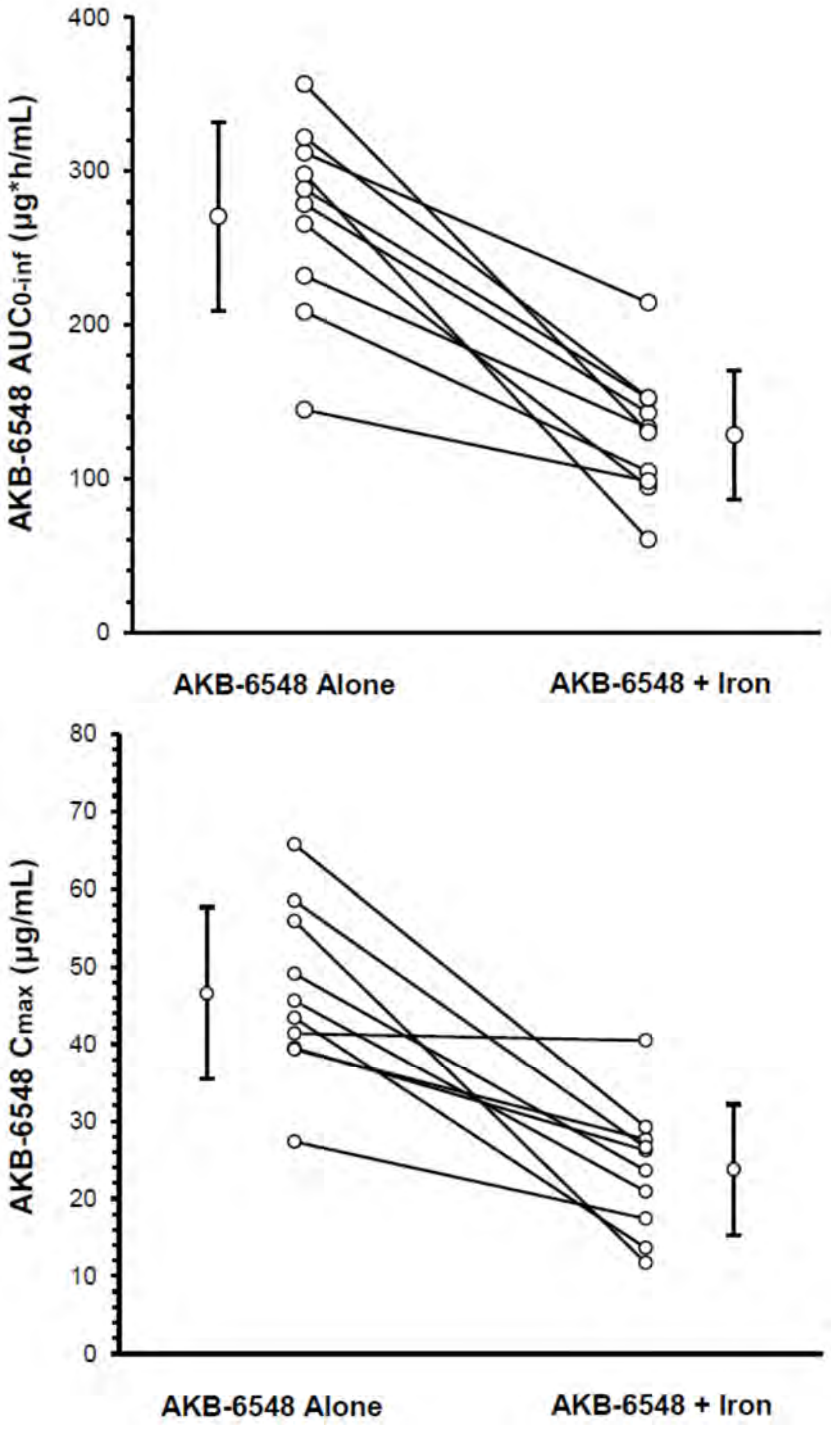
MT-6548 の $t_{1/2}$ の平均値は単独投与時及び併用投与時で同程度であり，いずれの投与でも約 5 時間であった．CL/F 及び V_z/F の平均値は，併用投与時の方が MT-6548 単独投与時と比較してそれぞれ約 121%及び約 117%高値であった．CL/F 及び V_z/F の推定値が見かけ上高値を示したことは，MT-6548 の消失による変化ではなく，MT-6548 と鉄を併用投与したときの AUC が低値であったことによるものと考えられた．

MT-6548 と鉄を併用投与したとき及び MT-6548 を単独投与したときの，MT-6548 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値及び被験者ごとのデータを図 2.7.6.13－2 に示した．MT-6548 の C_{max} は 1 名を除く被験者で，また，$AUC_{0-\infty}$は全 10 名で，MT-6548 と鉄を併用投与したときの方が低値であった．

表 2.7.6.13－5　健康被験者 10 名に MT-6548 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの MT-6548 の薬物動態パラメータ

	Crossover (N=10)	
AKB-6548 PK Parameter	**AKB-6548**	**AKB-6548 + Iron**
$AUC_{(0-t)}$ (h·μg/mL)	260 (59.1)	123 (39.6)
$AUC_{(0-inf)}$ (h·μg/mL)	271 (61.5)	128 (42.2)
$\%AUC_{extrap}$	3.72 (1.69)	4.39 (2.19)
C_{max} (μg/mL)	46.6 (11.1)	23.7 (8.41)
T_{max} (h)[a]	3.00 (1.50 – 5.00)	4.00 (1.50 – 5.00)
t ½ (h)	5.17 (0.784)	5.08 (0.955)
CL/F (L/h)	1.77 (0.539)	3.91 (1.49)
V_z/F (L)	13.3 (4.76)	28.7 (12.9)

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. Calculations were done with full precision and rounded to 3 significant figures for presentation.
Abbreviations: h = hour; N = number of subjects, PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
[a] Median (range).
$AUC_{(0-t)}$: AUC_{0-last}, $AUC_{(0-inf)}$: $AUC_{0-\infty}$, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}, AKB-6548: MT-6548
5.3.3.4—3 Table 8 より引用



C_{max} and AUC were calculated based upon conversion of the original assay results (ng/mL) to µg/mL.
$AUC_{0\text{-}inf}$: $AUC_{0\text{-}\infty}$, AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.13－2　健康被験者 10 名に MT-6548 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの 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

5.3.3.4—3 Figure 2 より引用

(3) MT-6548 の PK に与える硫酸第一鉄の影響

$AUC_{0\text{-last}}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（MT-6548 と鉄の併用投与／MT-6548 単独投与）及び 90%CI を表 2.7.6.13－6 に要約した.

$AUC_{0\text{-last}}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比はすべて 0.50 未満であり，それらの 90%CI は生物学的同等性の範囲である 80.0%～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.

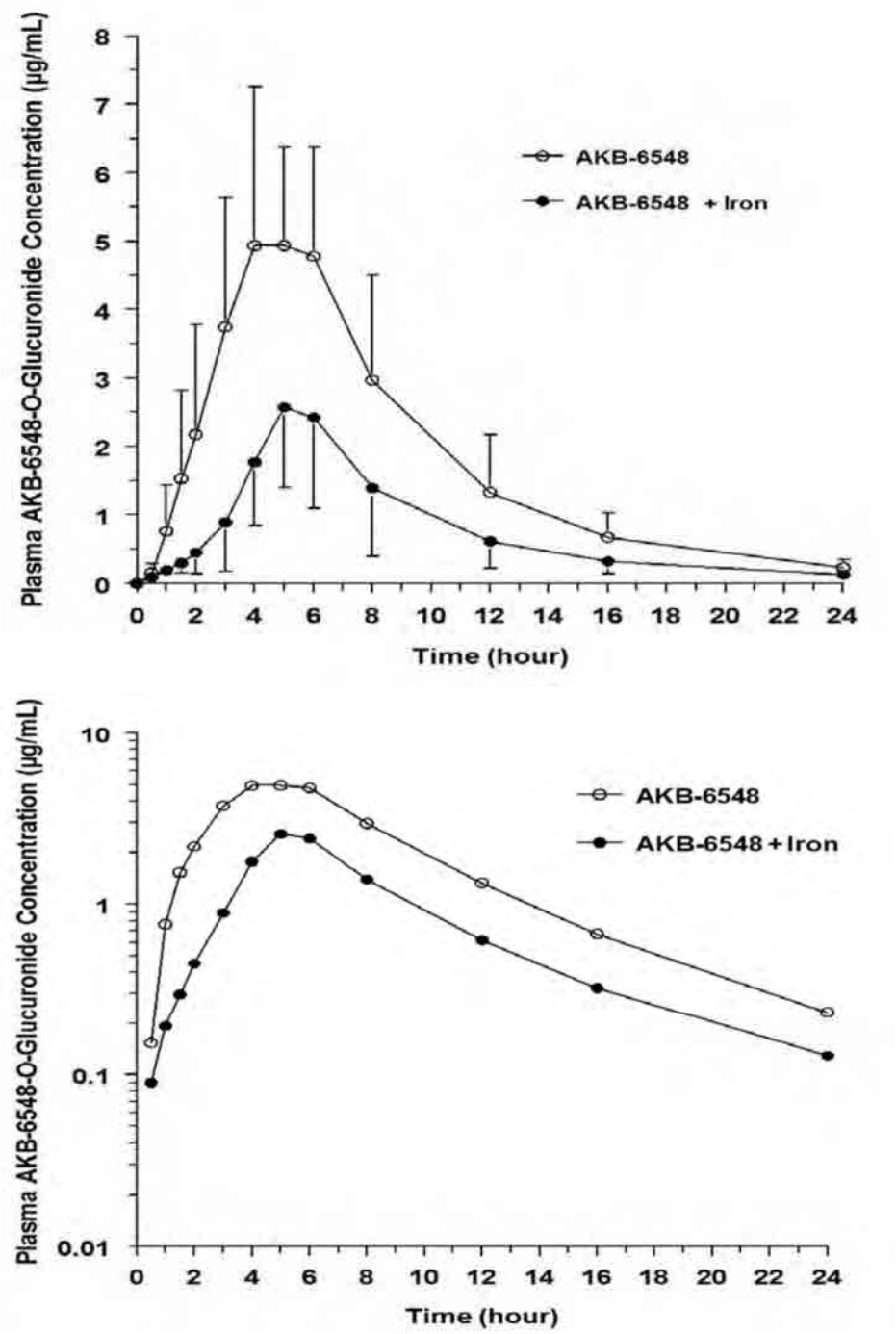
表 2.7.6.13－6　MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの比較

AKB-6548 Parameter	Least Squares (LS) Geometric Means		Geometric Mean Ratio[a]	90% Confidence Interval for Ratio of LS Means	p-value[b]
	AKB-6548	AKB-6548 + Iron			
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (h·µg/mL)	253	117	46.0	36.7– 57.6	0.0002
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (h·µg/mL)	263	122	46.3	37.1 – 57.8	0.0002
C_{max} (µg/mL)	45.3	22.3	49.3	37.8 – 64.4	0.0012

Abbreviations: LS = Least-squares; 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 three significant figures for presentation.
[a] Geometric Mean Ratio = AKB-6548+Iron/AKB-6548. Ratios and confidence intervals are expressed as percentages.
[b] The p-value for treatment effect was based on Type III analysis from the ANOVA (analysis of variance) model which included sequence, period, and treatment as fixed factors, and subject within sequence as a random factor.
$AUC_{(0\text{-}t)}$: $AUC_{0\text{-last}}$, $AUC_{(0\text{-}inf)}$: $AUC_{0\text{-}\infty}$, AKB-6548: MT-6548
5.3.3.4—3 Table 9 より引用

(4) 血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度

クロスオーバー法にて，健康被験者に MT-6548 錠 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの，平均血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度推移を図 2.7.6.13－3 に示した．O-グルクロン酸抱合体の t_{max} は，いずれの投与でも投与後 3.0～6.0 時間であった．t_{max} の中央値は，MT-6548 単独投与時で 4.0 時間，MT-6548 と硫酸第一鉄（鉄）の併用投与時で 5.0 時間であった（表 2.7.6.13－7）．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濃度は定量可能であり，C_{max} 到達後徐々に低下した.



AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.13－3　健康被験者 10 名に MT-6548 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの平均血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度推移｛上；リニアスケール（平均値±標準偏差），下；片対数スケール｝

5.3.3.4—3 Figure 3 より引用

(5) O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータ

血漿中 O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータを投与条件別に表 2.7.6.13－7 に要約した．O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$の平均値は，MT-6548 を単独投与したとき（44.5±11.4 μg·h/mL）と比較して，MT-6548 と鉄を併用投与したとき（19.7±9.03 μg·h/mL）約 56%低下した．併用投与時の C_{max} は，MT-6548 単独投与時の C_{max} より約 53%低かった．

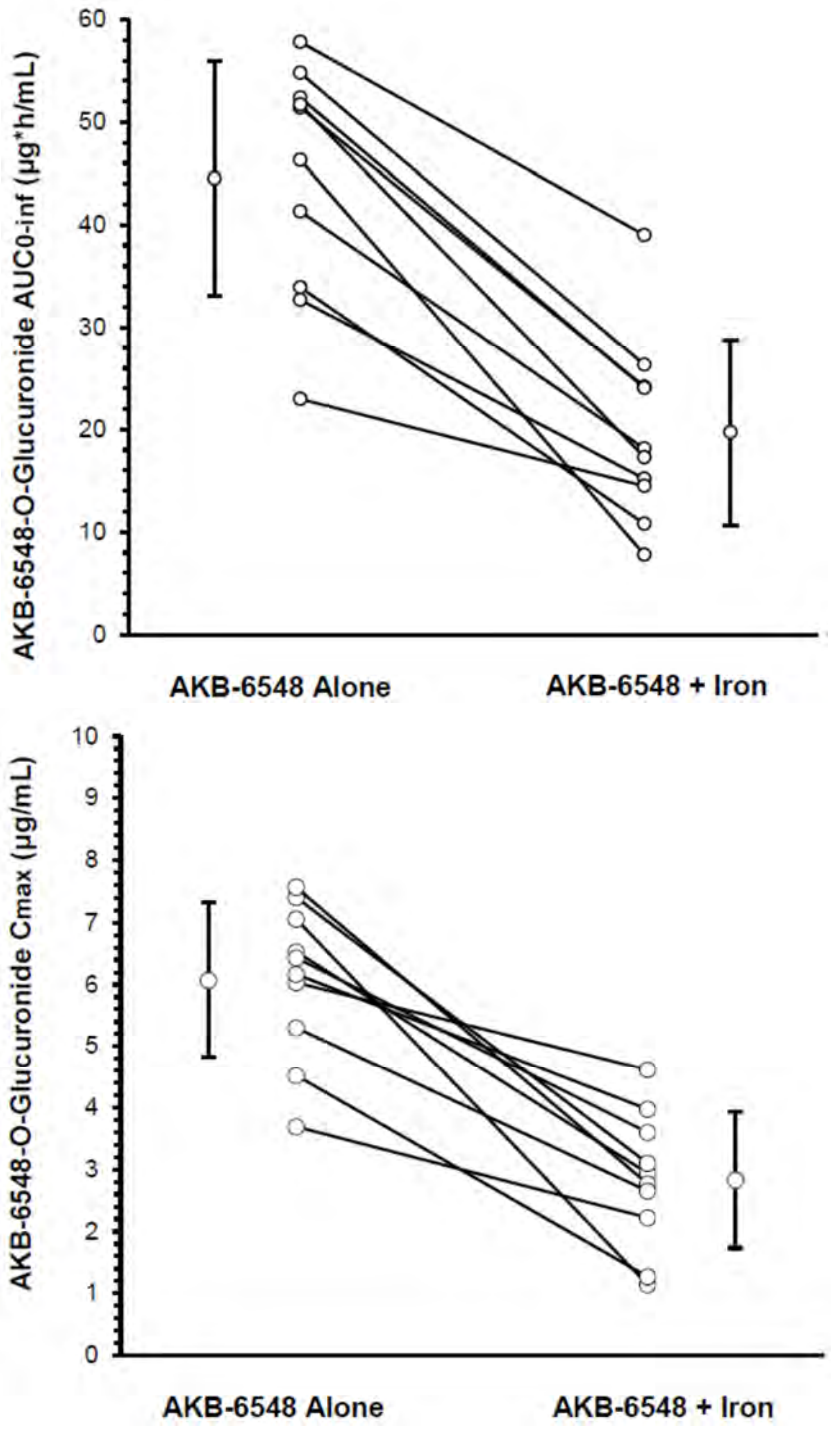
O-グルクロン酸抱合体の $t_{1/2}$ の平均値は単独投与時及び併用投与時で同程度であり，MT-6548 単独投与時で約 5 時間, MT-6548 と鉄の併用投与時で約 5.5 時間であった．AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$から求めた O-グルクロン酸抱合体／MT-6548 の代謝物比は，MT-6548 単独投与時で約 10.4%，併用投与時で約 9.4%であった．C_{max} から求めた代謝物比は，MT-6548 単独投与時で約 8.5%，併用投与時で約 7.5%であった．

MT-6548 を単独投与したとき及び MT-6548 と鉄を併用投与したときの，O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の平均値及び被験者ごとのデータを図 2.7.6.13－4 に示した．O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は，全 10 名で MT-6548 と鉄を併用投与したときの方が低値であった．

表 2.7.6.13－7　健康被験者 10 名に MT-6548 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

AKB-6548-O-Glucuronide PK Parameter	Crossover (N=10)	
	AKB-6548	AKB-6548 + Iron
$AUC_{(0-t)}$ (h·μg/mL)	42.8 (10.8)	18.6 (8.21)
$AUC_{(0-inf)}$ (h·μg/mL)	44.5 (11.4)	19.7 (9.03)
$\%AUC_{extrap}$	3.76 (1.67)	5.26 (3.11)
C_{max} (μg/mL)	6.07 (1.25)	2.83 (1.10)
T_{max} (h)[a]	4.00 (3.00 – 6.00)	5.00 (3.00 – 6.00)
t ½ (h)	5.06 (0.923)	5.53 (1.32)
Metabolite Ratio $AUC_{(0-t)}$	0.104 (0.0120)	0.0935 (0.0139)
Metabolite Ratio $AUC_{(0-inf)}$	0.104 (0.0121)	0.0943 (0.0138)
Metabolite Ratio C_{max}	0.0848 (0.0173)	0.0748 (0.0117)

Abbreviations: h = hour; N = number of subjects, PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
Notes:
1) Metabolite Ratio = O-glucuronide/MT-6548, accounting for differences in molecular weight.
2) C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, and $AUC_{(0-inf)}$ were calculated based upon conversion of the original assay results (ng/mL) to μg/mL. Calculations were done with full precision and rounded to three 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}, AKB-6548: MT-6548
5.3.3.4―3 Table 10 より引用



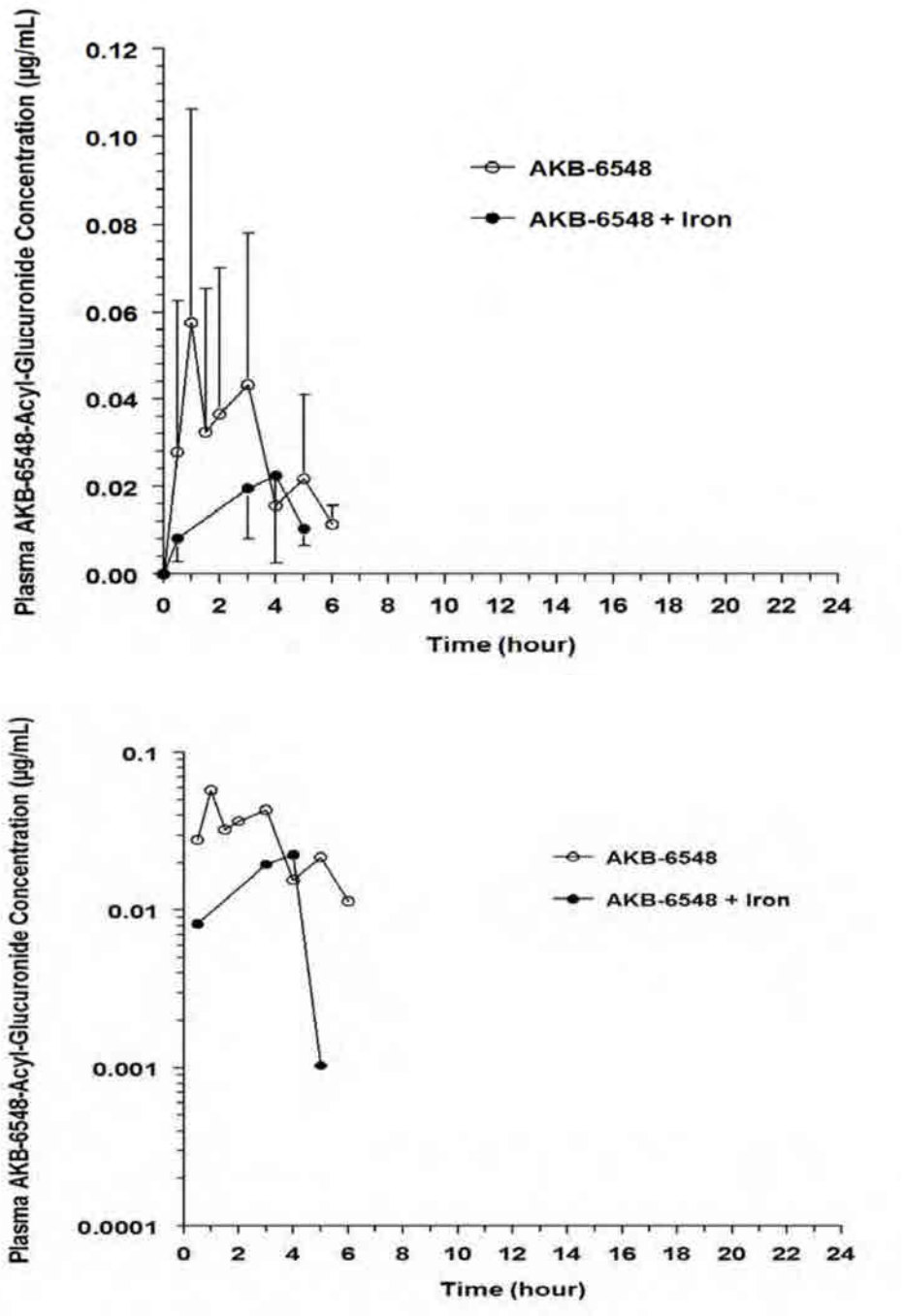
$AUC_{0\text{-}inf}$: $AUC_{0\text{-}\infty}$, AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.13－4　健康被験者 10 名に MT-6548 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}\infty}$（上）及び C_{max}（下）；平均値±標準偏差及び被験者ごとのデータ

5.3.3.4—3 Figure 4 より引用

(6) 血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度

クロスオーバー法にて，健康被験者に MT-6548 錠 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの平均血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度を図 2.7.6.13－5 に示した．アシルグルクロン酸抱合体の t_{max} は，MT-6548 単独投与時で投与後 0.5～5.0 時間，併用投与時で投与後 1.5～5.0 時間であった．t_{max} の中央値は，MT-6548 単独投与時で 1.75 時間，MT-6548 と硫酸第一鉄（鉄）の併用投与時で 3.0 時間であった（表 2.7.6.13－8）．MT-6548 を単独投与したとき，血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度はすべての被験者で 6 時間後の検体採取まで検出可能であった．一方，MT-6548 を硫酸第一鉄（鉄）と併用投与したとき，血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度はすべての被験者で投与後 4 時点（0.5，3，4 及び 5 時間後）で検出可能であった．



Notes: Time points with quantifiable concentrations in ≥67% of subjects are shown on the plots.
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.13－5　健康被験者 10 名に MT-6548 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの平均血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度推移｛上；リニアスケール（平均値±標準偏差），下；片対数スケール｝

5.3.3.4—3 Figure 5 より引用

(7) アシルグルクロン酸抱合体の PK パラメータ

血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度から求めた PK パラメータを表 2.7.6.13－8 に要約した．アシルグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値は，MT-6548 を単独投与したとき（0.208±0.0649 μg·h/mL）と比較して，MT-6548 と鉄を併用投与したとき（0.0864±0.0391 μg·h/mL）約 58%減少した．併用投与時のアシルグルクロン酸抱合体の C_{max} は，MT-6548 単独投与時の C_{max} より約 61%低かった．

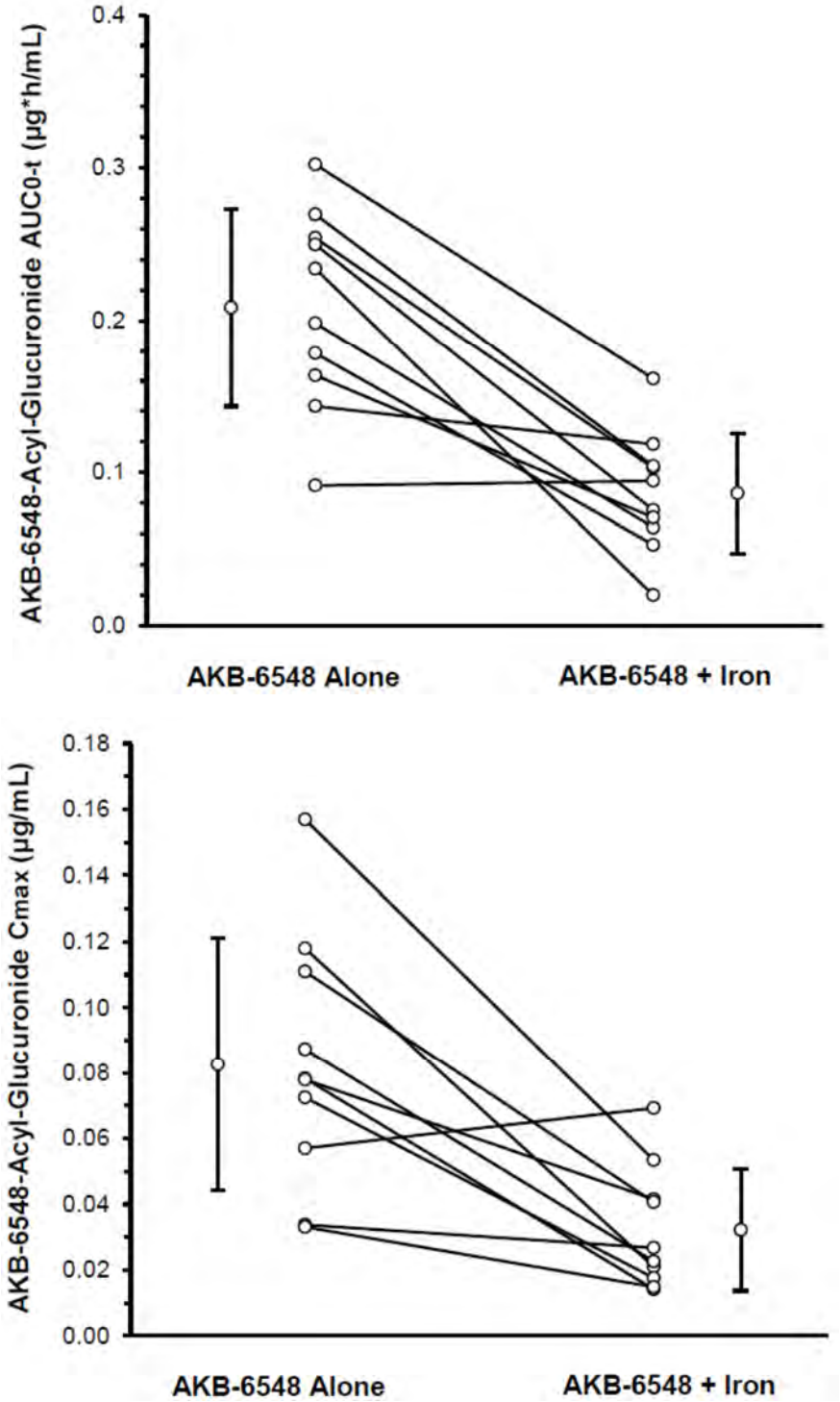
アシルグルクロン酸抱合体の $t_{1/2}$ の平均値は，MT-6548 単独投与時で約 5 時間であり，MT-6548 と鉄の併用投与時は推定できなかった．MT-6548 単独投与では，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} から求めたアシルグルクロン酸抱合体／MT-6548 の代謝物比は，それぞれ約 0.054%及び約 0.11%であった．併用投与では，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び Cmax から求めた代謝物比は，それぞれ約 0.046%及び約 0.091%であった．

MT-6548 と鉄を併用投与したとき及び MT-6548 を単独投与したときのアシルグルクロン酸抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値及び被験者ごとのデータを図 2.7.6.13－6 に示した．アシルグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は，1 名を除く被験者で MT-6548 と鉄を併用投与したときの方が低値であった．

表 2.7.6.13－8　健康被験者 10 名に MT-6548 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときのアシルグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

AKB-6548-Acyl-Glucuronide Pharmacokinetic Parameter	Crossover (N=10)	
	AKB-6548	AKB-6548 + Iron
$AUC_{(0-t)}$ (h·μg/mL)	0.208 (0.0649)	0.0864 (0.0391)
$AUC_{(0-inf)}$ (h·μg/mL)	NC	NC
$\%AUC_{extrap}$	NC	NC
C_{max} (μg/mL)	0.0826 (0.0384)	0.0322 (0.0185)
T_{max} (h)[a]	1.75 (0.50 – 5.00)	3.00 (1.50 – 5.00)
t ½ (h)	5.07[b] (6.94)	NC
Metabolite Ratio $AUC_{(0-t)}$	0.000543 (0.000221)	0.000458 (0.000209)
Metabolite Ratio $AUC_{(0-inf)}$	NC	NC
Metabolite Ratio C_{max}	0.00112 (0.000478)	0.000909 (0.000504)

Abbreviations: h = hour; N = number of subjects, NC = not calculated, parameter is not estimable for more than 1/3 of the subjects; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation.
Notes:
1) Metabolite Ratio = AKB-6548-O-glucuronide/AKB-6548, accounting for differences in molecular weight.
2) C_{max}, $AUC_{(0-t)}$, and $AUC_{(0-inf)}$ were calculated based upon conversion of the original assay results (ng/mL) to μg/mL. Calculations were done with full precision and rounded to three significant figures for presentation.
[a] Median (range).
[b] N=7.
$AUC_{(0-t)}$: AUC_{0-last}, $AUC_{(0-inf)}$: $AUC_{0-\infty}$, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}, AKB-6548: MT-6548
5.3.3.4―3 Table 11 より引用



$AUC_{(0\text{-}t)}$: $AUC_{0\text{-}last}$, AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.13－6　健康被験者 10 名に MT-6548 450 mg を単独投与又は硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときのアシルグルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}last}$（上）及び C_{max}（下）；平均値±標準偏差及び被験者ごとのデータ

5.3.3.4—3 Figure 6 より引用

2.7.6.13.2.4 安全性

(1) 有害事象

治験中に，有害事象は報告されなかった．MT-6548を単独投与又は硫酸第一鉄（鉄）と併用投与された被験者に，死亡又は重篤な有害事象は認められなかった．

(2) 臨床検査値

治験中，臨床検査値に臨床的に重要な所見はなかった．

(3) 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，臨床的に重要な変化は認められなかった．

2.7.6.13.3 結論

- MT-6548 を硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）と併用投与したときの AUC（$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）及び C_{max} は，MT-6548 を単独投与したときと比較して，それぞれ約 54%及び約 49%減少した．
- MT-6548 を硫酸第一鉄 325 mg と併用投与したとき及び MT-6548 を単独投与したとき，AUC（$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）及び C_{max} の MT-6548 に対する代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）の比は同程度であり，硫酸第一鉄の併用は MT-6548 の代謝に影響を及ぼさないと考えられた．
- MT-6548 の結果と同様，硫酸第一鉄併用投与時の MT-6548 の代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）の $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は，MT-6548 単独投与時と比較し大幅に（50%以上）低下した．
- いずれの投与条件においても忍容性は良好であった．有害事象又は重篤な有害事象は報告されなかった．

2.7.6.14　セレコキシブとの薬物相互作用試験（CI-0019 試験）

添付資料：5.3.3.4—4　参考資料

2.7.6.14.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.14－1 に示した.

表 2.7.6.14－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	An Open-Label Study in Healthy Subjects to Assess the Effect of Once-Daily Multiple Dosing of Vadadustat (AKB-6548) on the Pharmacokinetics of the CYP2C9 Substrate Celecoxib
試験番号	AKB-6548-CI-0019
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 7 月 7 日（最初の被験者の最初の来院）～2015 年 7 月 30 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 CYP2C9 の extensive metabolizer（以下，EM）の健康被験者を対象に，セレコキシブ 200 mg を単回投与したときのセレコキシブの薬物動態（以下，PK）に及ぼす MT-6548 の反復投与（1 日 1 回，600 mg）の影響を検討する. (2) 副次目的 MT-6548 を 600 mg/日で 7 日間反復投与したとき及び MT-6548 の反復投与前後（Day 1 及び Day 8）にセレコキシブ 200 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する.
試験デザイン	単施設，非盲検，上乗せ試験
被験者数	［計画時］12 名 ［解析時］PK 解析対象集団；12 名，安全性解析対象集団；12 名
対象（主な選択基準）	- 遺伝薬理学的検査で CYP2C9 のジェノタイプが*1*1（EM）であることが確認できた健康成人男性 - 重大な疾患の既往歴がないこと - 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 以上
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号；[redacted]） セレコキシブカプセル 200 mg（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法： Day 1：セレコキシブ 200 mg を単回投与 Day 3-9：MT-6548 を 600 mg/日で投与 Day 8：MT-6548 600 mg と共にセレコキシブ 200 mg を単回投与 Day 1 及び Day 8 では治験薬を絶食下投与した．Day 3～7 及び Day 9 では治験薬投与 2 時間前までに朝食を摂取した. 治験薬は，240 mL の室温の水と共に服用した.

表 2.7.6.14－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験期間	以下の期間を含む約 32 日間 スクリーニング期間：21 日 投与期間：9 日 Day 8 の治験薬投与の約 48 時間後に治験実施施設を退院した.
評価項目	(1) PK 評価項目 - Day 1 及び Day 8 におけるセレコキシブ投与前及び投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，7，8，10，12，16，20，24，30，36 及び 48 時間後の血漿中セレコキシブ濃度 - 経過実時間を用いたセレコキシブの C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC\%_{ex}$，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F (2) 安全性評価項目 有害事象，臨床検査値及びバイタルサイン
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.14－2 に示した.
統計手法	特記しない場合，得られた結果は時点（投与条件）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要約した. (2) 安全性及び忍容性 治験薬投与後に発現した有害事象は投与条件ごとに集計した．有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 18.0 を用いてコーディングした. バイタルサインは，時点ごとの要約統計量とベースライン（Day 1 の投与前値）からの変化量を示した. (3) PK 投与 48 時間後までの血漿中セレコキシブ濃度及び PK パラメータは，それぞれ時点（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，セレコキシブの PK パラメータの幾何平均値及びその%CV を算出した. セレコキシブ 200 mg を単独投与したとき（Day 1，Reference）及び MT-6548 と併用投与したとき（Day 8，Test）の $AUC_{0\text{-}\infty}$，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は，対数変換後の幾何平均値の比（Test／Reference）及びその 90%CI により評価した.

表 2.7.6.14－2　検査，観察スケジュール

Study Procedures	Screen Visit[1]	Admission Day (-1)	Study Day 1	2	3	4 -7	8	9	10/EOS
Informed consent	X								
Pharmacogenetic Testing	X								
Physical Exam	X								
Weight/Height(BMI)	X								
Medical history	X								
Review inclusion/exclusion criteria	X	X							
Hepatitis-C antibody, HbsAg, HIV Tests	X								
Drug/alcohol/cotinine screen	X	X							
Clinical safety labs[2]	X	X							X
Urinalysis	X								
Twelve-lead ECG	X								
Vital signs[3]	X		X	X	X		X	X	X
Admission to clinic		X							
Discharge from clinic									X
Celecoxib 200 mg Dose			X				X		
Vadadustat 600 mg Dose					X	X	X	X	
Celecoxib PK sampling[4]			X	X	X		X	X	X
Adverse event monitoring			X	X	X	X	X	X	X
Concomitant meds assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X

EOS = End-of-study.

[1] Subjects were required to be screened for the study within 21 days prior to admission.

[2] Clinical safety labs were to be drawn following at least an 8-hour fast.

[3] Heart rate, respiratory rate, body temperature and blood pressure were assessed in the sitting position (at rest for at least 5 minutes) at the Screening visit, before dosing on Days 1 and 8, and at 4, 12, 24, and 48 hours after dosing on Days 1 and 8.

[4] PK samples for celecoxib assay were to be drawn as follows: Day 1 and Day 8 at predose (0.0) hour, and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, and 48 hours postdose.

Vadadustat: MT-6548

5.3.3.4—4 Table 1 より引用

2.7.6.14.2　結果の要約

2.7.6.14.2.1　被験者の内訳

計 12 名の被験者が治験を完了した．12 名すべての被験者が，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた．

2.7.6.14.2.2　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 2.7.6.14－3 に示した．

表 2.7.6.14－3　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）

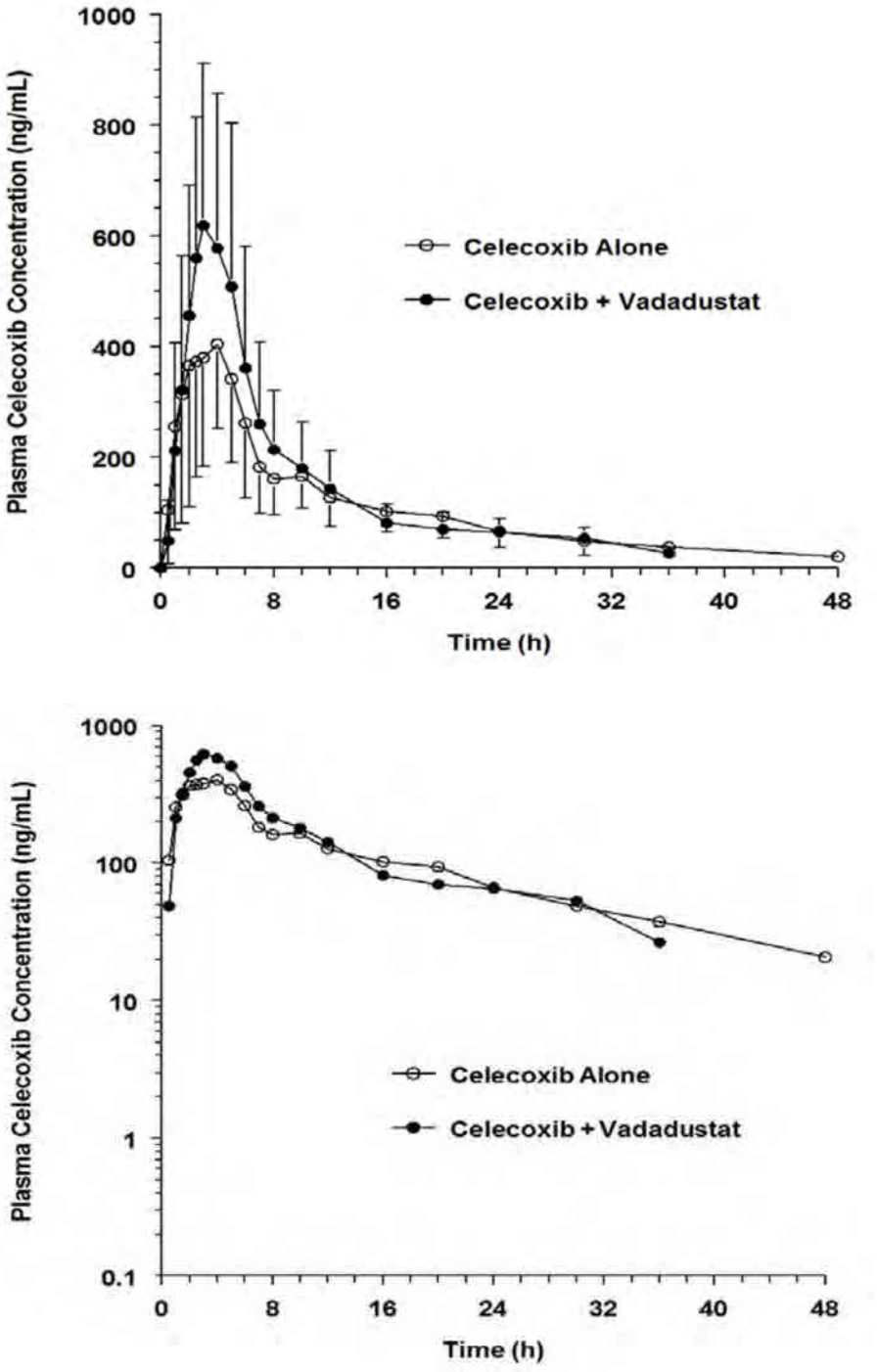
Variable	All Subjects (N=12)	Variable (continued)	All Subjects (N=12)
Age (years)		**Height (cm)**	
Mean	36.8	Mean	178
Minimum, Maximum	23, 54	Standard Deviation	8.35
Race, n (%)		**Weight (kg)**	
Black or African American	4 (33.3)	Mean	81.4
White/Caucasian	6 (50.0)	Standard Deviation	12.5
Other	2 (16.7)		
Ethnicity, n (%)		**Body Mass Index (kg/m^2)**	
Hispanic or Latino	0	Mean	25.6
Not Hispanic or Latino	12 (100)	Standard Deviation	2.11

N = Number of subjects; n (%) = number and percent of subjects meeting a given criteria.
Calculations were done with full precision and rounded to 3 significant figures for presentation.
5.3.3.4—4 Table 5 より引用

2.7.6.14.2.3　薬物動態

(1)　血漿中セレコキシブ濃度

健康被験者にセレコキシブ 200 mg を単独で単回投与（Day 1）又は 6 回目の MT-6548 600 mg 1 日 1 回投与と併用投与（Day 8）したときの平均（±SD）血漿中セレコキシブ濃度を図 2.7.6.14－1 に示した．平均最高血漿中セレコキシブ濃度は，MT-6548 併用投与時と比較して，セレコキシブ単独投与時の方が低値であり，到達時間がわずかに遅かった（単独投与時；投与後 4 時間，併用投与時；投与後 3 時間）．



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.14－1　健康成人 12 名にセレコキシブ 200 mg を単独投与又は MT-6548 600 mg と併用投与したときの血漿中セレコキシブ濃度推移｛上；リニアスケール（平均値±標準偏差），下；片対数スケール｝

5.3.3.4—4 Figure 1 より引用

(2)　セレコキシブの PK パラメータ

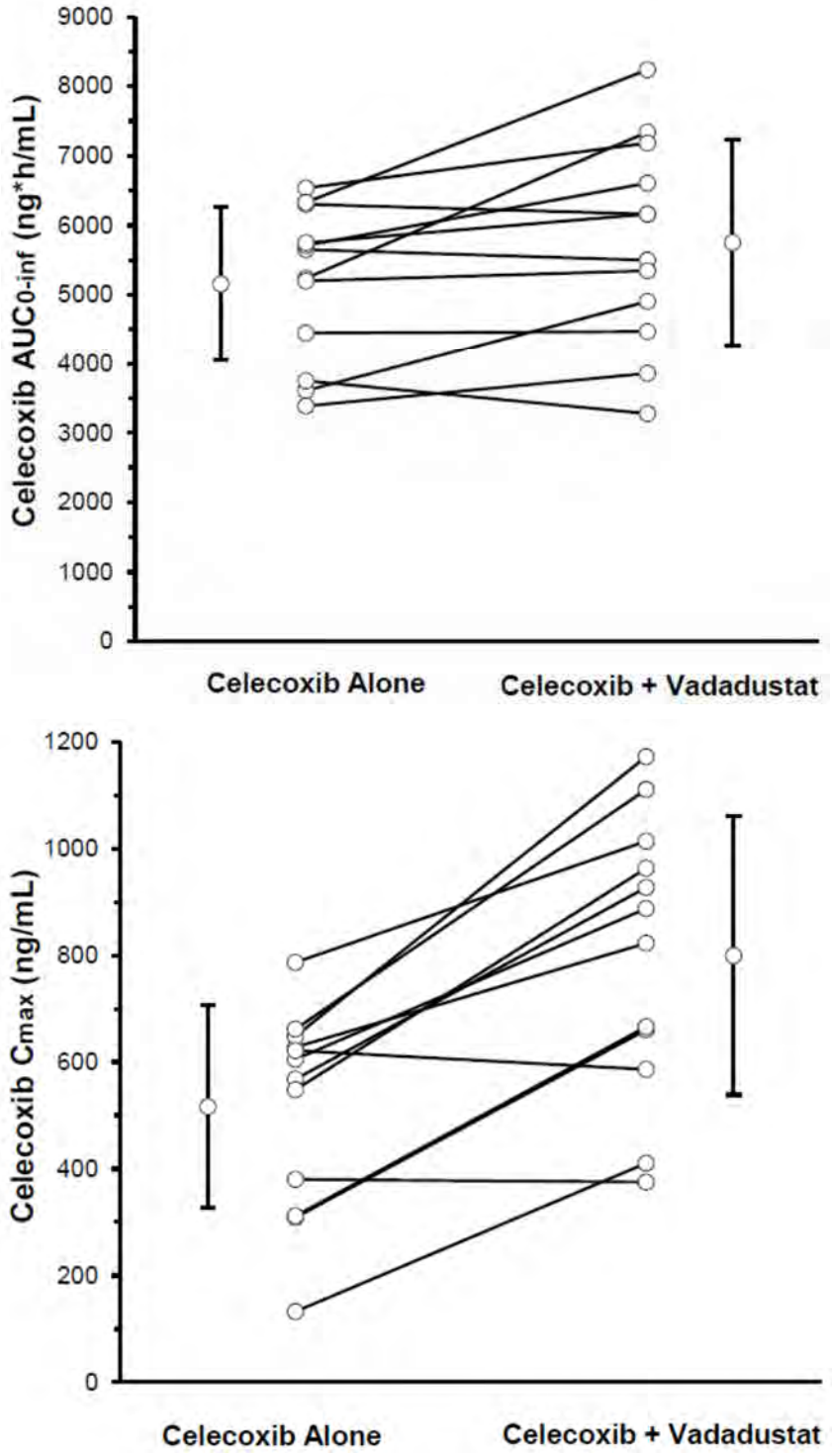
セレコキシブを単独投与及び MT-6548 と併用投与したときの，セレコキシブの血漿中 PK パラメータを表 2.7.6.14－4 に示した．C_{max} を除き，セレコキシブの血漿中 PK パラメータの平均値は投与条件間で同程度であった．セレコキシブ 200 mg を単独で単回投与及び 6 回目の MT-6548 600 mg/日投与と併用投与したときのセレコキシブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の平均値及び被験者ごとのデータを図 2.7.6.14－2 に示した．被験者 12 名中 9 名で，MT-6548 併用投与時にセレコキシブの $AUC_{0-\infty}$の値がわずかに増加した．MT-6548 と併用投与したときのセレコキシブの C_{max} の上昇はより顕著であり，12 名中 10 名で上昇した．

幾何平均値の比（セレコキシブと MT-6548 併用投与／セレコキシブ単独投与）及び 90%CI を表 2.7.6.14－5 に示した．AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比は，投与条件間でわずかな差（12%以下）が見られた．AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲内であった．しかし，セレコキシブと MT-6548 併用投与時の C_{max} はセレコキシブ単独投与時の C_{max} より 60%高く，幾何平均値の比の 90%CI は 0.80～1.25 の範囲から外れていた．

表 2.7.6.14－4　健康成人 12 名にセレコキシブ 200 mg を単独投与（Day 1）又は MT-6548 600 mg と併用投与（Day 8）したときのセレコキシブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

PK Parameter	Celecoxib Alone (Day 1) N=12	Celecoxib + Vadadustat a (Day 8) N=12
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	4804 (1029)	5472 (1549)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	5160 (1109)	5755 (1480)
$\%AUC_{extrap}$	6.72 (5.67)	5.60 (4.58)
C_{max} (ng/mL)	517 (190)	800 (261)
T_{max} (h)	3.00 (1.00 – 5.00)	2.75 (1.50 – 5.00)
$t_{½}$ (h)	10.8 (5.24)	10.3 (5.67)
CL/F (L/h)	40.7 (10.0)	37.2 (10.9)
V_z/F (L)	613 (312)	600 (497)

N = number of subjects, SD = standard deviation.
Summary statistic calculations were done with full precision and rounded to 3 or 4 significant figures for presentation.
[a] Concomitant celecoxib (200 mg) dosing occurred on Day 8 of once-daily vadadustat (600 mg) dosing on Days 3 through 9.
[b] Median (range).
Vadadustat: MT-6548, AUC_{0-t}: AUC_{0-last}, AUC_{0-inf}: $AUC_{0-\infty}$, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}
5.3.3.4—4 Table 8 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.14－2　健康被験者 12 名にセレコキシブ 200 mg を単独投与又は MT-6548 600 mg と併用投与したときのセレコキシブの $AUC_{0-\infty}$（上）及び C_{max}（下）；平均値±標準偏差及び被験者ごとのデータ（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—4 Figure 2 より引用

表 2.7.6.14－5　セレコキシブの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%信頼区間：セレコキシブ単独投与時に対するセレコキシブと MT-6548 併用投与時の比較（薬物動態解析対象集団）

PK Parameter	Geometric Mean Ratio[a]	90% Confidence Interval for Ratio of Geometric Means
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	1.12	1.03 – 1.22
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	1.11	1.03 – 1.19
C_{max} (ng/mL)	1.60	1.35 – 1.91

PK = pharmacokinetic;
[a] Geometric Mean Ratio = celecoxib + vadadustat/celecoxib alone (number of subjects = 12). Calculations were done with full precision and rounded to 3 significant figures for presentation.
vadadustat: MT-6548, $AUC_{0\text{-}t}$: $AUC_{0\text{-}last}$, $AUC_{0\text{-}inf}$: $AUC_{0\text{-}\infty}$
5.3.3.4—4 Table 9 より引用

2.7.6.14.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

2名の被験者から計2件（潮紅及び頭痛）の有害事象が報告された．これらの事象は，Day 1にセレコキシブを単回投与した後にMT-6548を連日投与している期間中であるDay 3とDay 6にそれぞれ発現した（表 2.7.6.14－6）．これらの有害事象は共に程度は軽度で自然治癒し，MT-6548の投与継続で再発することはなかった．潮紅とMT-6548との因果関係は，治験担当医師により「関連あるかもしれない」と判断された．MT-6548とセレコキシブを併用投与した日に，有害事象は報告されなかった．

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 2.7.6.14－6　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Sequential Treatments (N=12)		
	Celecoxib Alone (Day 1)	Vadadustat Alone (Days 3 - 7)	Celecoxib + Vadadustat (Day 8)
Number of Subjects with AEs, n (%)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
Number of AEs	0	2	0
Number of Drug-Related AEsa	0	1	0
Number of Subjects Withdrawn due to AEs	0	0	0
Number of Subjects with Severe AEs	0	0	0

AE = adverse event, N = Number of Subjects, n (%) = number and percent.
Adverse event mapping was based on the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 18.0 thesaurus.
[a] Drug-related AE was reported as possibly related to study drug by the Investigator.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—4 Table 6 より引用

2)　有害事象の表示

報告された 2 件の有害事象を, 器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.14－7 に示した.

表 2.7.6.14－7　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）

		Sequential Treatments (N=12)		
MedDRA SOC Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	Celecoxib Alone (Day 1)	Vadadustat Alone (Days 3 – 7)	Celecoxib + Vadadustat (Day 8)
Number (%) of Subjects with AEs		0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
Nervous System Disorders	**神経系障害**	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
Headache	頭痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
Vascular Disorders	**血管障害**	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
Flushing	潮紅	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)

AE = adverse event, N = number of subjects; SOC = system organ class.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version: 18.0
5.3.3.4—4 Table 7 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，死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった．その他の重要な有害事象も報告されなかった.

(2)　臨床検査値

治験中，血液学的検査又は血液生化学検査において，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する有害事象は認められなかった.

(3)　バイタルサイン

セレコキシブ単独投与後のMT-6548投与期間中又はMT-6548とセレコキシブの併用投与中，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び呼吸数において，臨床的に重要な変化は認められなかった.

2.7.6.14.3 結論

- MT-6548 600 mg を 6 日間反復投与した後に，MT-6548 600 mg とセレコキシブ 200 mg を単回併用投与したときのセレコキシブの PK は，セレコキシブを単独で単回投与したときと比較して，C_{max} は約 60%増加したが AUC は同程度であった.
- MT-6548 の併用有無でセレコキシブの AUC に変化は認められなかったことから，MT-6548 と CYP2C9 の基質となる薬剤との薬物相互作用はないと考えられた.
- MT-6548 600 mg をセレコキシブ 200 mg の単回投与後に投与したとき及びセレコキシブと併用投与したとき，忍容性は良好であり，有害な薬物相互作用は認められなかった.
- 報告された有害事象の頻度，程度及び種類は，健康被験者で予測されるものであった.

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）

添付資料：5.3.3.4—5　参考資料

2.7.6.15.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.15－1 に示した．

表 2.7.6.15－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Two-Part, Open-Label Study In Healthy Adult Volunteers To Assess A Single Dose Of Vadadustat As A Victim In Drug-Drug Interactions With Cyclosporine, Probenecid And Rifampin
試験番号	AKB-6548-CI-0029
試験実施国，実施施設数	カナダ，1 施設
試験実施期間	2018 年 6 月 14 日（最初の被験者のスクリーニング）～2018 年 8 月 16 日（最後の被験者の完了）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 ［パート 1］ 1)　アーム 1：シクロスポリン - MT-6548 300 mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態（以下，PK）プロファイルに及ぼすシクロスポリン 500 mg 単回経口投与の影響を検討する． 2)　アーム 2：プロベネシド - MT-6548 300 mg を単回経口投与したときの血漿中 PK プロファイルに及ぼすプロベネシド 500 mg 12 時間ごと（以下，Q12h）の反復経口投与の影響を検討する． ［パート 2：リファンピシン］ - MT-6548 300 mg を単回経口投与したときの血漿中 PK プロファイルに及ぼすリファンピシン 600 mg 単回静脈内（以下，IV）投与の影響を検討する． (2) 副次目的 - O-グルクロン酸抱合体の血漿中 PK プロファイルに及ぼすシクロスポリン 500 mg 単回経口投与の影響を検討する． - O-グルクロン酸抱合体の血漿中 PK プロファイルに及ぼすプロベネシド 500 mg Q12h 反復経口投与の影響を検討する． - MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中 PK プロファイルに及ぼすプロベネシド 500 mg Q12h 反復経口投与の影響を検討する． - O-グルクロン酸抱合体の PK に及ぼすリファンピシン 600 mg 単回 IV 投与の影響を検討する．

表 2.7.6.15－1　試験方法（続き）

項目	内容
目的（続き）	(3) 安全性 MT-6548 300 mg 単回投与にシクロスポリン（500 mg），プロベネシド（500 mg Q12h）及びリファンピシン（600 mg）を併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する．
試験デザイン	単施設，非盲検，2 パート（パート 1，アーム 1；シクロスポリン，パート 1，アーム 2；プロベネシド，パート 2；リファンピシン） パート 1 の PK，安全性及び忍容性を評価後，パート 2（リファンピシン）実施の必要性を判断した． 各アームには異なる被験者が組み入れられた． ［パート 1，アーム 1］2 期 2 群クロスオーバー． 被験者は 1：1 の比率で 2 群（AB 又は BA の投与順序）のいずれかにランダムに割り当てられた（A：MT-6548 単独投与，B：MT-6548 及びシクロスポリン併用投与）． ［パート 1，アーム 2］上乗せ試験 ［パート 2］MT-6548 とシクロスポリンの間に薬物相互作用が認められた場合に限り実施することとした．2 期 2 群クロスオーバー． 被験者は 1：1 の比率で 2 群（AB 又は BA の投与順序）のいずれかにランダムに割り当てられた（A：MT-6548 単独投与，B：MT-6548 及びリファンピシン併用投与）．
被験者数	［計画時］各アーム 20 名 ［解析時］ PK 解析対象集団：パート 1，アーム 1；20 名，パート 1，アーム 2；18 名 安全性解析対象集団：パート 1，アーム 1；20 名，パート 1，アーム 2；20 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
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号；[redacted]） シクロスポリンカプセル 100 mg｛Neoral®（ロット番号；[redacted]）｝ プロベネシド錠 500 mg（ロット番号；[redacted]） リファンピシン 600 mg｛Rifadin®（ロット番号；[redacted]）｝ 用量及び投与方法： ［パート 1，アーム 1；シクロスポリン］ 一晩 10 時間以上絶食後の朝に治験薬を投与し，投与後少なくとも 4 時間まで絶食とした． - 投与条件 A：MT-6548 300 mg（150 mg 2 錠）単回経口投与 - 投与条件 B：MT-6548 300 mg（150 mg 2 錠）単回経口投与とシクロスポリン 500 mg（100 mg 5 カプセル）単回経口投与を併用 Day 1 の朝に 1 回目の投与（A 又は B）を行い，7 日間の Wash-out 後，Day 8 に 2 回目の投与（A 又は B）を行った．

表 2.7.6.15－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法（続き）	［パート 1，アーム 2；プロベネシド］ Day 1：一晩 10 時間以上絶食後の朝に，MT-6548 300 mg（150 mg 2 錠）を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間まで絶食とした． Day 1-2：2 日間 Wash-out Day 3-6：プロベネシド錠 500 mg を Q12h*反復投与 *；Day 3，Day 4 及び Day 6 は標準的な朝食の 1 時間前及び夕食又は軽食の 1 時間前に絶食下投与した． Day 5：10 時間以上絶食後，プロベネシドと共に MT-6548 300 mg（150 mg 2 錠）を単回投与し，投与後少なくとも 4 時間まで絶食とした． ［パート 2；リファンピシン］以下のとおり実施予定だった． 一晩 10 時間以上絶食後の朝に治験薬を投与し，投与後少なくとも 4 時間まで絶食とした． - 投与条件 A：MT-6548 300 mg（150 mg 2 錠）単回経口投与 - 投与条件 B：リファンピシン 600 mg を 30 分かけて単回 IV 投与後すぐに（5 分以内），MT-6548 300 mg（150 mg 2 錠）単回経口投与を併用 Day 1 の朝に 1 回目の投与（A 又は B）を行い，7 日間の Wash-out 後，Day 8 に 2 回目の投与（A 又は B）を行うこととした． 絶食期間中，水以外の水分摂取を禁止とした．なお，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．経口投与の治験薬（MT-6548，シクロスポリン及びプロベネシド）は，約 240 mL の室温の水と共に座位で服用した．
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 治験実施施設入所期間：6～10 日 後観察期間：治験薬の最終投与から 30 日（±2 日）
評価項目	(1) PK 主評価項目 MT-6548 を単独投与したとき及び相互作用薬（シクロスポリン，プロベネシド及びリファンピシン）と併用投与したときの $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値及び 90%CI を算出する． (2) PK 副次評価項目 血漿中 MT-6548：t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F 及び $AUC\%_{ex}$ 尿中 MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体：CL_R，累積尿中排泄量（以下，$Ae_{0\text{-}t}$）及び区間尿中排泄率（以下，$Ae\%_{0\text{-}t}$）{パート 1，アーム 2（プロベネシド）のみ} 血漿中 O-グルクロン酸抱合体：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} (3) 安全性評価項目 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 2.7.6.15－2 に示した．

表 2.7.6.15－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法	各パート及びアーム別に，血漿中及び尿中濃度の要約統計量｛被験者数，平均値，幾何平均値，SD，変動係数（以下，%CV），幾何%CV，最小値，最大値及び中央値｝を投与条件ごとに算出した．また，MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の個体別及び平均値の血漿中濃度推移を，投与条件ごとに各パート及びアーム別に図示した（リニアスケール及び片対数スケール）． 相互作用薬（シクロスポリン，プロベネシド及びリファンピシン）が血漿中 MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の PK に及ぼす影響を評価するため，パート及びアーム別に，自然対数変換した $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} について，有意水準 5%で分散分析（以下，ANOVA）を行った． 安全性解析対象集団の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のデータを要約した．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 2.7.6.15－2　検査，観察スケジュール

	Screening	Admit to CRU	Treatment																F/U[1]
			Part 1											Part 2 (If Conducted)					
			Arm 1 (Cyclosporine)				Arm 2 (Probenecid)							Rifampin					
			Period 1	Washout	Period 2									Period 1	Washout	Period 2			
Day(s)	≤28	-1	1	2-7	8	10/ET	1	2	3	4	5	6	7/ET	1	2-7	8	9	10/ET	36-38[1]
Informed consent	X																		
Medical/medication History	X	X																	
Physical exam (full)	X[2]					X							X					X	
Review and confirm eligibility	X	X	X				X							X					
Vital signs	X		X[3]		X[3]	X	X[3]				X[3]		X	X[3]		X[3]		X	
12-lead ECGs	X		X[3]		X[3]	X	X[3]				X[3]		X	X[3]		X[3]		X	
Clinical laboratory tests[4]	X	X				X							X					X	
Drug and alcohol	X	X																	
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Pregnancy test (serum)	X	X				X							X					X	
Serology (HBsAg, HCVab, HIVab)	X																		
FSH for post-menopausal woman	X																		
QuantiFERON® test[5]	X																		
Pharmacogenomics blood sample			X				X							X					
Study Drug Administration																			
Randomization			X											X					
Vadadustat 300 mg single dose[6,8]			X		X		X				X			X		X			
Probenecid 500 mg Q12h oral dose[7,8]									X	X	X	X							
Cyclosporine 500 mg single oral dose[8,9]			X		X														
Rifampin 600 mg IV single dose[8,9]														X		X			
Urine collection[10]							X				X								
PK Sampling	Predose, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16, 20, 24, 32, 40 and 48 hours post vadadustat dose																		
AEs			Continuous from first dose to 30 days after the last dose of study drug																
Discharge from CRU						X							X					X	
Telephone call																			X

AEs: adverse events; CRU: Clinical Research Unit; ECGs: electrocardiograms; ET: early termination; F/U: follow-up; FSH: follicle-stimulating hormone; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HCVab: hepatitis C virus antibody; HIVab = human immunodeficiency virus antibody; IV = intravenous, Q12h = every 12 hours; PK= pharmacokinetics; TB: tuberculosis

[1] 30 days post last dose (± 2 days)

[2] Height (cm) and weight (kg) was done only at the physical exam conducted at the Screening visit.

[3] ECGs and vital signs (predose Day 1 only) were obtained prior to dosing on Day 1- and 3-hours post-dose on the day of each vadadustat dosing. Oral temperature was collected predose Day 1 only.

[4] Blood samples were collected in a fasted state for biochemistry only. For all other testing, sample collections may have been in a non-fasted state.
[5] A QuantiFERON®-TB test was performed at Screening unless documented results of a test performed within 2 months, prior to dosing, and were available for review.
[6] On days vadadustat was administered, subjects fasted (except water as described below) for at least 10 hours prior to dosing and continued fasting for an additional 4 hours after dosing.
[7] On days probenecid was administered alone (Days 3, 4 and 6) subjects fasted for at least 1 hour prior to and for 1 hour after each am and pm dosing.
[8] During fasting, water could have been consumed ad libitum (at subject's preference) up until 1 hour prior to dosing and beginning 1 hour after dosing, with the exception of 240 mL of water required to swallow oral study drugs (vadadustat and cyclosporine).
[9] On the morning of Day 1 in Period 1, subjects received the first treatment (A or B). Following a 7-day washout, subjects crossed over to Period 2 to receive the second treatment of the dosing sequence (A or B) on Day 8.
[10] Urine samples were collected and pooled during the following time intervals on vadadustat dosing days in Part 1, Arm 2 ONLY: -4 to 0 hours, 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 hours post-dose.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4―5 Table 9-2 より引用

2.7.6.15.2　結果の要約

2.7.6.15.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.15－3 に要約した. MT-6548 とシクロスポリンの間に薬物相互作用は認められなかったことから, リファンピシンを用いる本治験のパート 2 は実施しなかった. したがって，以下の項にはシクロスポリンアーム及びプロベネシドアームの結果のみを記載する.

シクロスポリンアームでは，計 20 名が治験薬の投与を受け，本治験を完了した．プロベネシドアームでは，計 20 名が治験薬の投与を受け，18 名が治験を完了した.

プロベネシドアームでは，2 名が治験を中止した（表 2.7.6.15－3）．1 名は，Day 1 に嘔吐を数回認め PK の評価は不能と判断されたことから，治験責任医師により投与が中止された．別の 1 名は，Day 5 に被験者からの中止の申し出により治験を中止した.

シクロスポリンアームでは, 治験薬の投与を受けた 20 名すべての被験者が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた．プロベネシドアームでは，治験薬の投与を受けた 20 名すべてが安全性解析対象集団に含まれ，18 名が PK 解析対象集団に含まれた（表 2.7.6.15－4）.

表 2.7.6.15－3　被験者の内訳

Category	Part 1	
	Cyclosporine N	Probenecid N
Dosed	20	20
Completed (Treatment Phase)[1]	20 (100%)	18 (90.0%)
Completed (Study)[1]	20 (100%)	18 (90.0%)
Safety Population[2]	20	20
PK Population[2]	20	18
Number of Subjects Discontinued[3]	0	2
Primary Reason for Discontinuation from Study[3,4]	0	0
Adverse Event	0	0
Death	0	0
Lost to Follow-up	0	0
Non-compliance with Study Drug	0	0
Physician Decision	0	0
Pregnancy	0	0
Protocol Deviation	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0
Withdrawal by Subject	0	1 (50.0)
Other	0	1 (50.0)

N: Number of subjects; PK: pharmacokinetics
The total number of screened subjects for the combined cyclosporine and probenecid arms was 106, and the total number of dosed subjects for the combined cyclosporine and probenecid arms was 40.
Enrolled includes volunteers who were judged eligible and accepted to participate in the trial after having signed the

approved final version of the study informed consent form and also those identified as standby who may have replaced subjects who withdrew from the study before dosing.
[1] Study Completion includes subjects who completed the treatment phase and a follow-up phase of 30 days. Percentage based on the number of dosed subjects for a given study arm. Completed Treatment Phase means that the subject received all the planned doses.
[2] Safety Population was defined as all subjects who received at least on dose of study medication; PK Population included all subjects completing the study without any protocol deviation(s) that would have impacted the study results and for whom the drug PK profile could be adequately characterized.
[3] Each subject could only contribute once to each reason for discontinuation, regardless of the number of occurrences.
[4] Percentage based on the number of discontinued subjects per treatment group or overall as appropriate. Discontinued: Subject did not complete treatment, did complete the 30-day follow-up call.
5.3.3.4—5 Table 10-1 より引用

表 2.7.6.15－4　解析対象集団

Population	Cyclosporine N (%)	Probenecid N (%)
Safety population	20 (100%)	20 (100%)
Pharmacokinetic population	20 (100%)	18 (90.0%)

N: number of subjects
5.3.3.4—5 Table 11-1 より引用

2.7.6.15.2.2 被験者背景

安全性解析対象集団及び PK 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，それぞれ表 2.7.6.15－5 及び表 2.7.6.15－6 に要約した．

人口統計学的特性は投与群間で類似していた．被験者の年齢は 18～55 歳であり，被験者の多くが白人（85.0%～95.0%）及び男性（55.0%～61.1%）であった．被験者の平均体重は 71.69～72.60 kg であった（表 2.7.6.15－5 及び表 2.7.6.15－6）．

表 2.7.6.15－5　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）

Category	Statistic	Part 1	
		Cyclosporine (N=20)	Probenecid (N=20)
Age (years)	n	20	20
	Mean	38.9	36.6
	SD	11.9	11.4
	Median	38.5	36.0
	Min, Max	20, 55	18, 55
Age Groups			
<18	n (%)	0	0
18-40	n (%)	11 (55.0)	11 (55.0)
>40	n (%)	9 (45.0)	9 (45.0)
Gender			
Female	n (%)	8 (40.0)	9 (45.0)
Male	n (%)	12 (60.0)	11 (55.0)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	n (%)	1 (5.0)	7 (35.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	19 (95.0)	13 (65.0)
Race			
White	n (%)	17 (85.0)	19 (95.0)
Black	n (%)	3 (15.0)	1 (5.0)

表 2.7.6.15－5　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）（続き）

Category	Statistic	Part 1	
		Cyclosporine (N=20)	Probenecid (N=20)
Asian	n (%)	0	0
American Indian	n (%)	0	0
Hawaiian	n (%)	0	0
Multi-racial	n (%)	0	0
Other	n (%)	0	0
Height (cm)	n	20	20
	Mean	170.32	167.77
	SD	10.41	9.37
	Median	172.00	168.15
	Min, Max	153.0, 192.5	145.5, 187.0
Weight (kg)	n	20	20
	Mean	71.69	71.94
	SD	10.38	10.04
	Median	72.20	71.80
	Min, Max	52.3, 91.8	55.4, 93.4

N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects; SD: standard deviation; Min: minimum; Max: maximum
American Indian: American Indian or Alaskan Native; Black: Black or African American; Hawaiian: Native Hawaiian or Pacific Islander
Last results (scheduled or unscheduled) obtained at screening were used to generate this table.
5.3.3.4—5 Table 11-2 より引用

表 2.7.6.15－6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（薬物動態解析対象集団）

Category	Statistic	Part 1	
		Cyclosporine (N=20)	Probenecid (N=18)
Age (years)	n	20	18
	Mean	38.9	36.1
	SD	11.9	11.8
	Median	38.5	34.0
	Min, Max	20, 55	18, 55
Age Groups			
<18	n (%)	0	0
18-40	n (%)	11 (55.0)	10 (55.6)
>40	n (%)	9 (45.0)	8 (44.4)
Gender			
Female	n (%)	8 (40.0)	7 (38.9)
Male	n (%)	12 (60.0)	11 (61.1)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	n (%)	1 (5.0)	6 (33.3)
Not Hispanic or Latino	n (%)	19 (95.0)	12 (66.7)
Race			
White	n (%)	17 (85.0)	17 (94.4)
Black	n (%)	3 (15.0)	1 (5.6)
Asian	n (%)	0	0
American Indian	n (%)	0	0
Hawaiian	n (%)	0	0
Multi-racial	n (%)	0	0
Other	n (%)	0	0
Height (cm)	n	20	18
	Mean	170.32	168.07
	SD	10.41	9.85
	Median	172.00	168.40
	Min, Max	153.0, 192.5	145.5, 187.0
Weight (kg)	n	20	18
	Mean	71.69	72.60
	SD	10.38	10.37
	Median	72.20	73.10
	Min, Max	52.3, 91.8	55.4, 93.4

N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects; SD: standard deviation; Min: minimum; Max: maximum
American Indian: American Indian or Alaskan Native; Black: Black or African American; Hawaiian: Native Hawaiian or Pacific Islander
Last results (scheduled or unscheduled) obtained at screening were used to generate this table.
5.3.3.4—5 Table 11-3 より引用

2.7.6.15.2.3　薬物動態

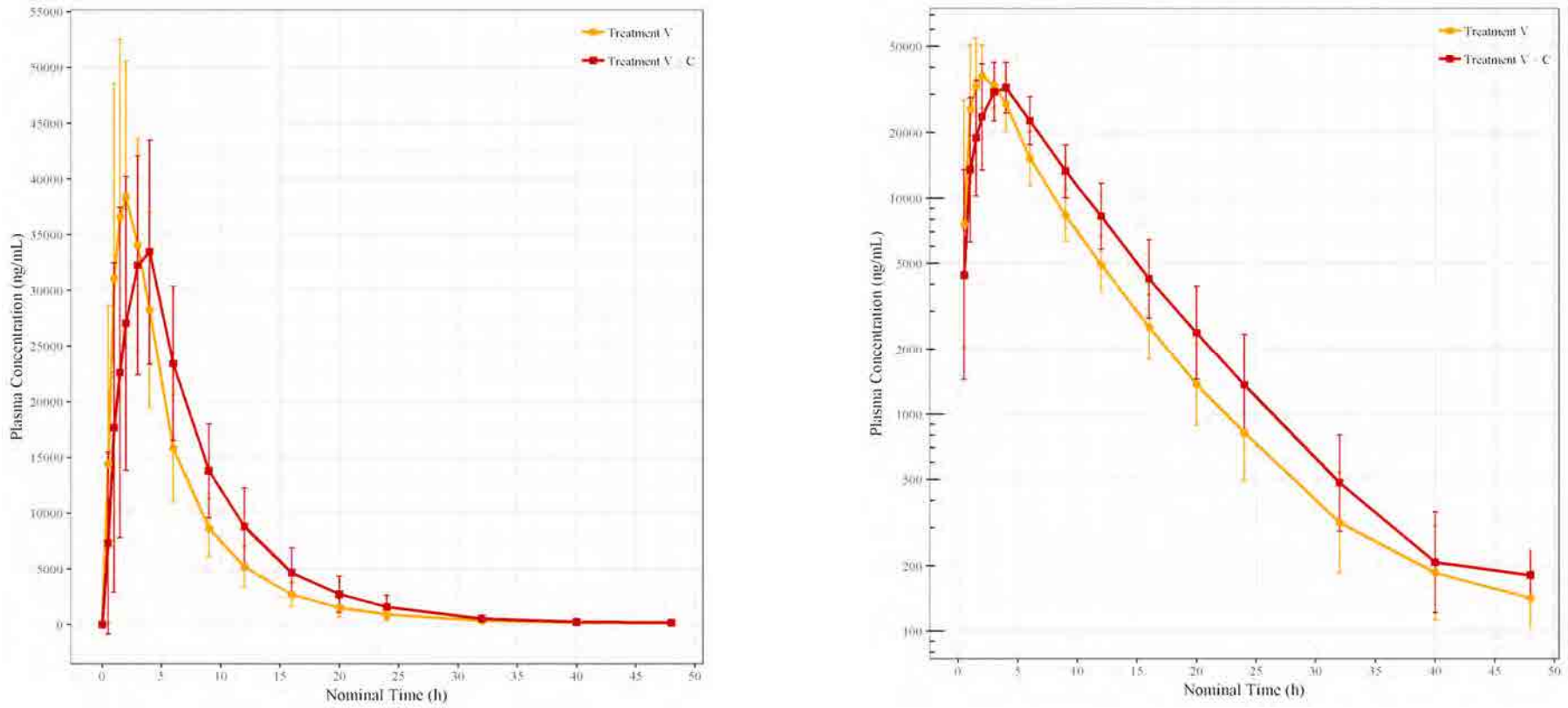
(1)　シクロスポリン併用時の PK

投与条件ごとの平均血漿中濃度をそれぞれ図 2.7.6.15－1 及び図 2.7.6.15－2 に示した．

MT-6548 をシクロスポリンと併用投与したときの AUC は，MT-6548 を単独投与したときより高値であった（表 2.7.6.15－7）．C_{max} の平均値は，MT-6548 単独投与で 46.6 μg/mL，シクロスポリンとの併用投与で 38.7 μg/mL であった．$AUC_{0\text{-last}}$ の平均値は，MT-6548 単独投与で 257 μg·h/mL，シクロスポリンとの併用投与で 302 μg·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値は，MT-6548 単独投与で 258 μg·h/mL，シクロスポリンとの併用投与で 304 μg·h/mL であった．$t_{1/2}$ は MT-6548 単独投与及びシクロスポリンとの併用投与でそれ

ぞれ 5.75 時間及び 5.46 時間であった. MT-6548 単独投与及びシクロスポリンとの併用投与で，CL/F の平均値はそれぞれ 1.23 L/h 及び 1.06 L/h，k_{el} の平均値はそれぞれ 0.123 h^{-1} 及び 0.129 h^{-1} であった．t_{max} の中央値は，MT-6548 単独投与で 1.76 時間，シクロスポリンとの併用投与で 3.53 時間であった.

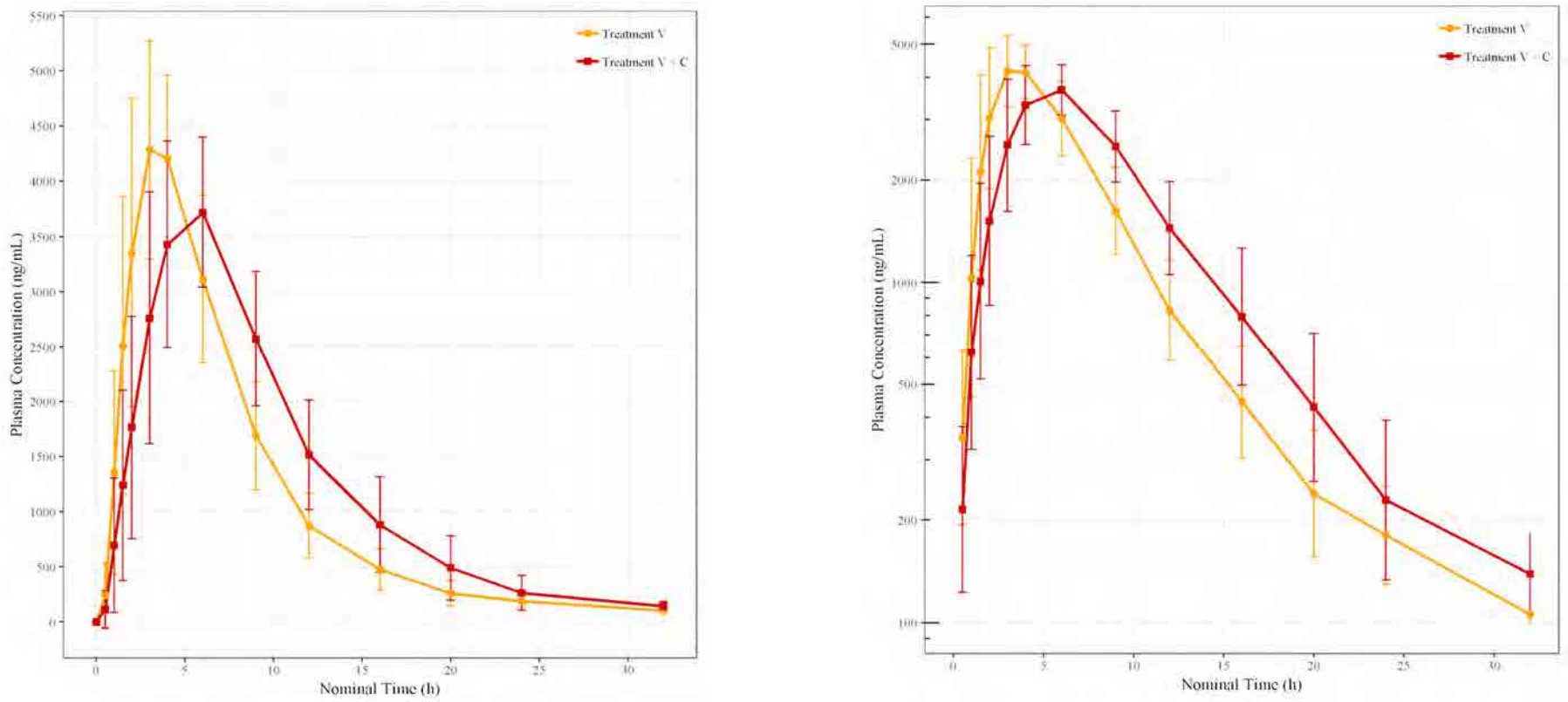
O-グルクロン酸抱合体の C_{max} の平均値は，MT-6548 単独投与及びシクロスポリンとの併用投与でそれぞれ 4.58 µg/mL 及び 3.97 µg/mL であり，$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は，それぞれ 34.3 µg·h/mL 及び 39.3 µg·h/mL であった（表 2.7.6.15－8）.



SD: standard deviation
Treatment V: 2 x 150 mg vadadustat tablets alone
Treatment V+C: 2 x 150 mg vadadustat tablets in combination with 5 x 100 mg cyclosporine capsules
Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.15－1　MT-6548 300 mg を単独投与及びシクロスポリン 500 mg と併用投与したとき（Day 1 及び Day 5）の平均（±標準偏差）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）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—5 Figure 11-1 より引用



SD: standard deviation
Treatment V: 2 x 150 mg vadadustat tablets alone
Treatment V+C: 2 x 150 mg vadadustat tablets in combination with 5 x 100 mg cyclosporine capsules
Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.15－2　MT-6548 300 mg を単独投与及びシクロスポリン 500 mg と併用投与したとき（Day 1 及び Day 5）の平均（±標準偏差）血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度推移（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—5 Figure 11-2 より引用

表 2.7.6.15－7　MT-6548 を単独投与又はシクロスポリンと併用投与したときの MT-6548 の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat Alone (V)					Vadadustat + Cyclosporine (V+C)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%		N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*μg/mL)	20	257	68.5	26.7		20	302	85.2	28.20
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	20	258	68.7	26.6		20	304	85.4	28.1
C_{max} (μg/mL)	20	46.6	11.10	23.8		20	38.7	11.98	31.0
K_{el} (/hr)	20	0.123	0.0177	14.4		20	0.129	0.0160	12.5
$\%AUC_{extrap}$ (%)	20	0.567	0.1692	29.8		20	0.499	0.1810	36.3
$t_{½}$ (hr)	20	5.75	0.865	15.1		20	5.46	0.666	12.2
CL/F (L/hr)	20	1.23	0.2771	22.57		20	1.06	0.2706	25.60
	Vadadustat Alone (V)					Vadadustat + Cyclosporine (V+C)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max		N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	20	1.76	0.996	4.11		20	3.53	1.50	6.00

AUC_{extrap}: extrapolated area under the curve from time t to infinity; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of subjects dosed; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum plasma concentration
Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}
5.3.3.4—5 Table 11-4 より引用

表 2.7.6.15－8　MT-6548 を単独投与又はシクロスポリンと併用投与したときの O-グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat Alone (V)					Vadadustat + Cyclosporine (V+C)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%		N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*μg/mL)	20	34.3	7.59	22.2		20	39.3	9.75	24.8
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	20	35.3	7.74	21.9		20	40.3	9.77	24.2
C_{max} (μg/mL)	20	4.58	0.846	18.5		20	3.97	0.796	20.0

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; N: number of subjects dosed; SD: standard deviation
Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$
5.3.3.4—5 Table 11-5 より引用

(1)　プロベネシド併用時の PK

投与条件ごとの平均血漿中濃度をそれぞれ図 2.7.6.15－3 及び図 2.7.6.15－4 に示した．

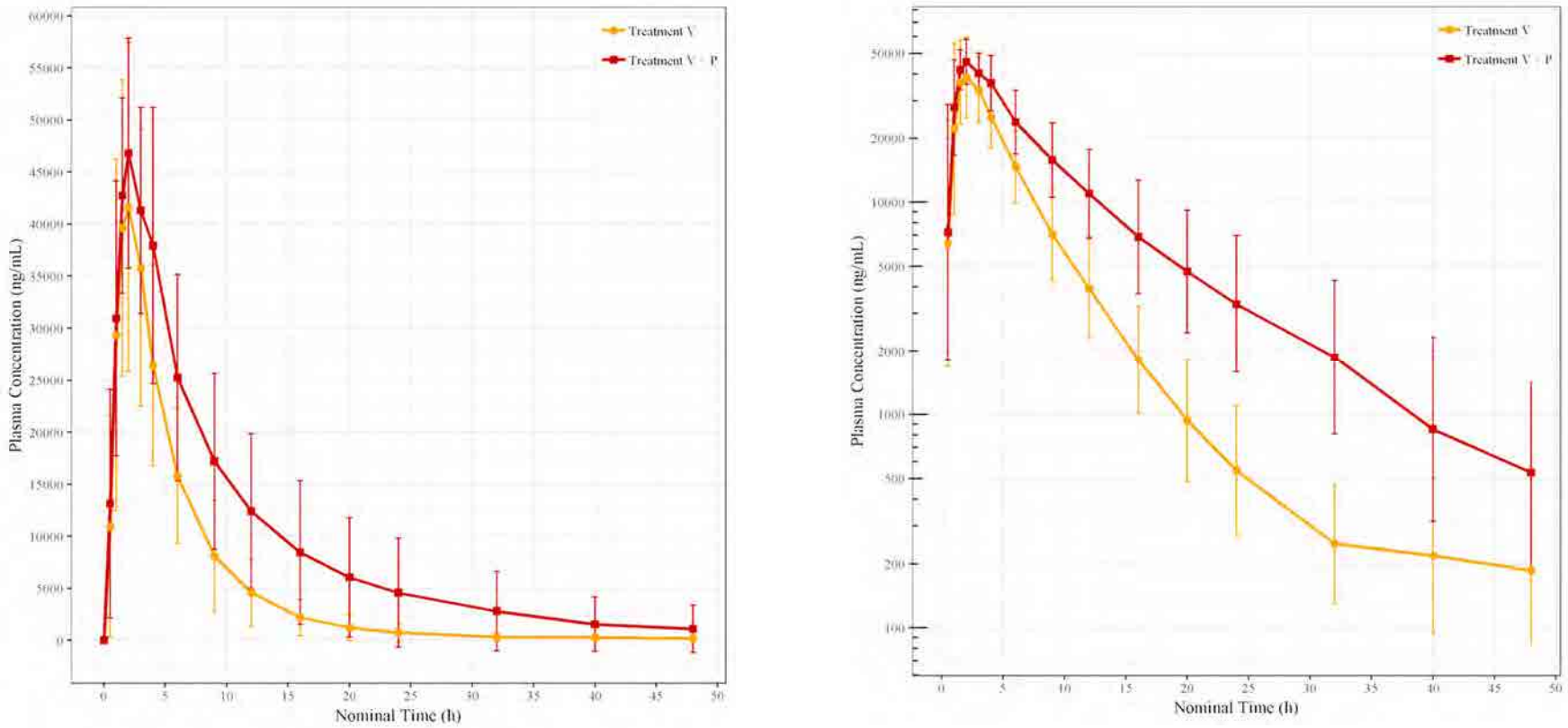
MT-6548 を単独投与したとき又は MT-6548 をプロベネシドと併用投与したときの C_{max} は同程度であった．しかし，AUC は MT-6548 をプロベネシドと併用投与したときの方が高値であった（表 2.7.6.15－9）．C_{max} の平均値は，MT-6548 単独投与で 49.2 μg/mL，プロベネシドとの併用投与で 49.9 μg/mL であった．$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は，MT-6548 単独投与で 247 μg·h/mL，プロベネシドとの併用投与で 458 μg·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値は，MT-6548 単独投与で 248 μg·h/mL，プロベネシドとの併用投与で 478 μg·h/mL であった．プロベネシドの反復投与後に MT-6548 を投与したとき，MT-6548 の総曝露量は約 1.8 倍増加した．C_{max} は変化しなかった．

$t_{1/2}$ の平均値は，MT-6548 単独投与及びプロベネシドとの併用投与でそれぞれ 5.04 時間及び 8.83 時間であった．MT-6548 単独投与及びプロベネシドとの併用投与で，CL/F

の平均値はそれぞれ 1.34 L/h 及び 0.758 L/h，k_{el} の平均値はそれぞれ 0.142 h^{-1} 及び 0.0831 h^{-1} であった．t_{max} の中央値は，MT-6548 単独投与及びプロベネシドとの併用投与で共に 2.00 時間であった．

O-グルクロン酸抱合体の C_{max} の平均値は，MT-6548 単独投与及びプロベネシドとの併用投与でそれぞれ 5.75 μg/mL 及び 6.35 μg/mL であり，$AUC_{0\text{-last}}$ の平均値は，それぞれ 38.5 μg·h/mL 及び 88.5 μg·h/mL であった．MT-6548 をプロベネシドと併用投与したとき，MT-6548 を単独投与したときと比較して，O-グルクロン酸抱合体の総曝露量は 2 倍以上増加した．C_{max} に変化は認められなかった（表 2.7.6.15－10）．

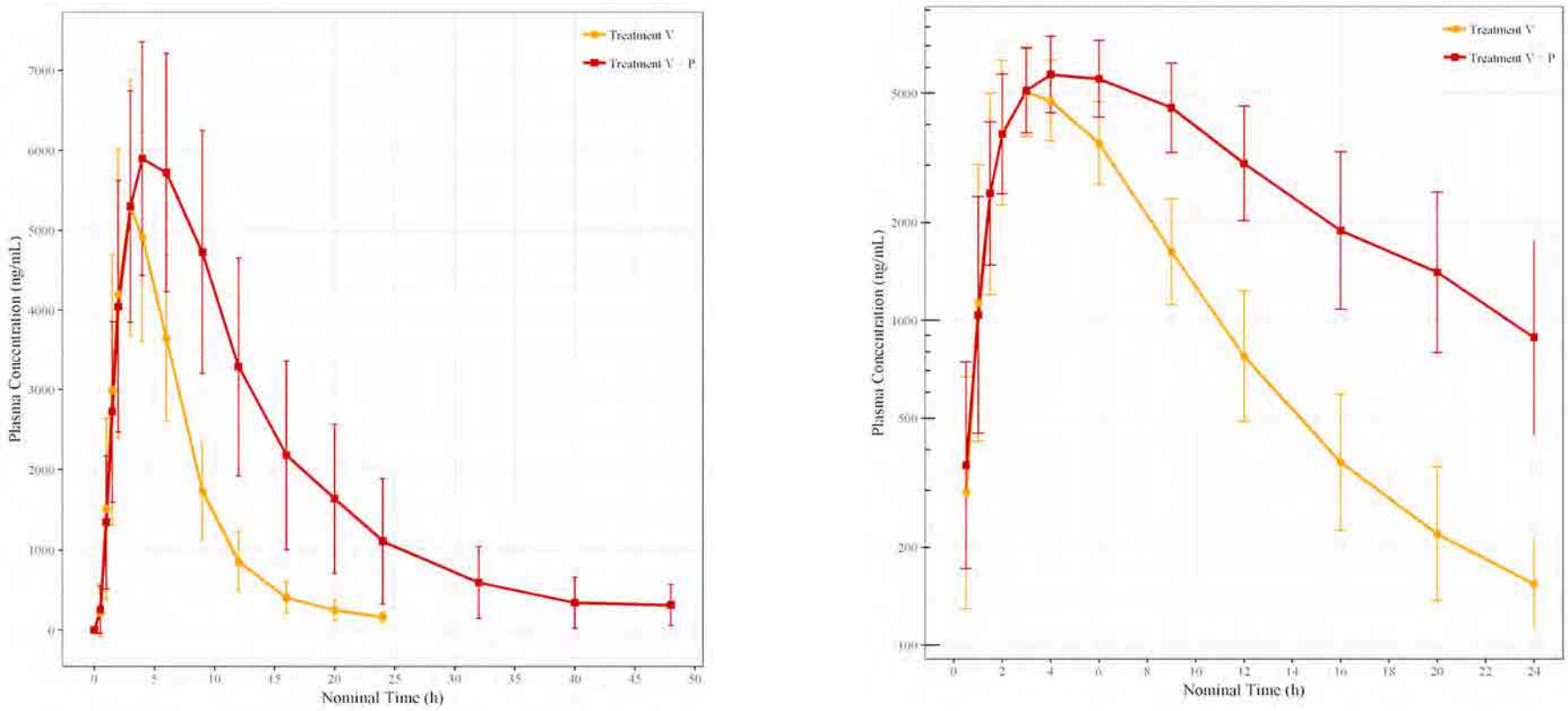
アーム 2（プロベネシド）のみ，尿中 PK パラメータである $Ae_{0\text{-t}}$，$Ae\%_{0\text{-t}}$ 及び CL_R を評価した．MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄量は，MT-6548 をプロベネシドと併用投与したとき，MT-6548 を単独投与したときと比較して減少した．MT-6548 の $Ae_{0\text{-t}}$，$Ae\%_{0\text{-t}}$ 及び CL_R の平均値はそれぞれ，MT-6548 単独投与で 2430 μg，0.809%及び 0.0114 L/h，プロベネシドとの併用投与で 1390 μg，0.464%及び 0.00371 L/h であった（表 2.7.6.15－11）．O-グルクロン酸抱合体の $Ae_{0\text{-t}}$ 及び $Ae\%_{0\text{-t}}$ の平均値はそれぞれ，MT-6548 単独投与で 364000 μg 及び 77.3%，プロベネシドとの併用投与で 264000 μg 及び 56.1%であった（表 2.7.6.15－11）．



SD: standard deviation
Treatment V: 2 x 150 mg vadadustat tablets alone
Treatment V+P: 2 x 150 mg vadadustat tablets in combination with 1 x 500 mg probenecid tablet Q12h
Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.15－3　MT-6548 300 mg を単独投与及びプロベネシド 500 mg と併用投与したとき（Day 1 及び Day 8）の平均（±標準偏差）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）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—5 Figure 11-3 より引用



SD: standard deviation
Treatment V: 2 x 150 mg vadadustat tablets alone
Treatment V+P: 2 x 150 mg vadadustat tablets in combination with 1 x 500 mg probenecid tablet Q12h
Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.15－4　MT-6548 300 mg を単独投与及びプロベネシド 500 mg と併用投与したとき（Day 1 及び Day 8）の平均（±標準偏差）血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度推移（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—5 Figure 11-4 より引用

表 2.7.6.15－9　MT-6548 を単独投与又はプロベネシドと併用投与したときの MT-6548 の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat Alone (V)				Vadadustat + Probenecid (V+P)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*μg/mL)	18	247	99.3	40.22	18	458	250.8	54.8
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	18	248	99.6	40.1	18	478	305.2	63.8
C_{max} (μg/mL)	18	49.2	13.33	27.1	18	49.9	11.09	22.2
K_{el} (/hr)	18	0.142	0.0281	19.8	18	0.0831	0.01801	21.67
$\%AUC_{extrap}$ (%)	18	0.607	0.2196	36.2	18	2.28	3.572	156.8
$t_{½}$ (hr)	18	5.04	0.892	17.7	18	8.83	2.630	29.8
CL/F (L/hr)	18	1.34	0.370	27.6	18	0.758	0.2589	34.1
	Vadadustat Alone (V)				**Vadadustat + Probenecid (V+P)**			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	18	2.00	0.996	3.00	18	2.00	0.995	4.01

AUC_{extrap}: extrapolated area under the curve from time t to infinity; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of subjects dosed; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum plasma concentration
Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}
5.3.3.4—5 Table 11-6 より引用

表 2.7.6.15－10　MT-6548 を単独投与又はプロベネシドと併用投与したときの O-グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat Alone (V)				Vadadustat + Probenecid (V+P)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*μg/mL)	18	38.5	9.16	23.8	18	88.5	30.27	34.2
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	18	39.3	9.28	23.6	18	91.7	32.19	35.1
C_{max} (μg/mL)	18	5.75	1.356	23.6	18	6.35	1.488	23.4

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; N: number of subjects dosed; SD: standard deviation
Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$
5.3.3.4—5 Table 11-7 より引用

表 2.7.6.15－11　MT-6548 を単独投与又はプロベネシドと併用投与したときの MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の尿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat Alone (V)				Vadadustat + Probenecid (V+P)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
Vadadustat								
$Ae_{0\text{-}t}$ (μg)	18	2430	864.0	35.6	18	1390	642.5	46.2
$Fe\%_{0\text{-}t}$ (%)	18	0.809	0.2880	35.6	18	0.464	0.2142	46.2
CL_r (L/hr)	18	0.0114	0.00598	52.6	18	0.00371	0.002144	57.8
Vadadustat-*O*-Glucuronide								
$Ae_{0\text{-}t}$ (μg)	18	364000	47538.8	13.0	18	264000	59901.0	22.7
$Fe\%_{0\text{-}t}$ (%)	18	77.3	10.08	13.0	18	56.1	12.71	22.7

$Ae_{0\text{-}t}$: cumulative amount excreted; CL_r: renal clearance; CV%: coefficient of variation; $Fe\%_{0\text{-}t}$: fraction (%) of the dose excreted; N: number of subjects dosed; SD: standard deviation
Vadadustat: MT-6548, CL_r: CL_R, $Fe\%_{0\text{-}t}$: $Ae\%_{0\text{-}t}$
5.3.3.4—5 Table 11-8 より引用

(2) 統計解析

対数変換した MT-6548 の $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} について，群，投与条件及び試験期を固定効果，被験者（群）をランダム効果とした ANOVA を行い，MT-6548 単独投与（Reference）時と MT-6548 と相互作用薬併用投与（Test）時の各パラメータの幾何平均値の比（Test／Reference）及びその 90% CI を算出した．

1) シクロスポリン併用時の統計解析

MT-6548 を単独投与したとき又は MT-6548 をシクロスポリンと併用投与したとき，主評価パラメータである $AUC_{0\text{-last}}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）はそれぞれ 116.97%，116.89%及び 81.76%であった．

O-グルクロン酸抱合体については, $AUC_{0\text{-last}}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}の幾何平均値の比（Test／Reference）はそれぞれ 114.04%，113.74%及び 86.63%であった．これらの結果から，MT-6548 とシクロスポリンとの薬物相互作用はほとんどないことが示された（表 2.7.6.15－12）．

表 2.7.6.15－12　MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 を単独投与又はシクロスポリンと併用投与したときの比較（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio (V+C)/V[1] (%)	90% Geometric CI[2]		Intra-Subject CV (%)[3]	Inter-Subject CV (%)[4]
	Treatment V+C	Treatment V		Lower (%)	Upper (%)		
Vadadustat							
AUC_{last} (hr*μg/mL)	291.77	249.44	116.97	109.35	125.13	12.34	22.81
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	293.23	250.86	116.89	109.32	124.99	12.26	22.75
C_{max} (μg/mL)	37.13	45.42	81.76	76.02	87.93	13.34	22.74
Vadadustat-*O*-Glucuronide							
AUC_{last} (hr*μg/mL)	38.13	33.43	114.04	108.84	119.50	8.54	23.24
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	39.21	34.48	113.74	108.57	119.16	8.50	22.73
C_{max} (μg/mL)	3.90	4.50	86.63	82.25	91.26	9.50	17.27

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; V: vadadustat; V+C: vadadustat and cyclosporine

[1] 90% Geometric Confidence Interval calculated according to the formula: exp(DIFFERENCE ± t(dfResidual) * SEDIFFERENCE)*100.

[2] Calculated using least-square means according to the formula: exp(DIFFERENCE) * 100.

[3] Calculated according to formula: SQRT (exp (MSE) - 1) * 100.

[4] Calculated according to formula: SQRT (exp ((MSSUBJECT(SEQ) - MSE)/2) - 1) * 100.

Probability (p) values were derived from Type III sums of squares. P-value for the Sequence effect was tested using the Subject(Sequence) effect as the error term.

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-last}}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$

5.3.3.4—5 Table 11-9 より引用

2) プロベネシド併用時の統計解析

MT-6548 を単独投与したとき又は MT-6548 をプロベネシドと併用投与したとき，主評価パラメータである $AUC_{0\text{-last}}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）はそれぞれ 178.95%，182.13%及び 102.79%であった．これらの結果から，プロベネシ

ド反復投与後に MT-6548 を投与したとき，MT-6548 の曝露量は約 1.8 倍に増加することが示された．O-グルクロン酸抱合体については，幾何平均値の比（Test／Reference）はそれぞれ 224.05%，226.39%及び 110.38%であり（表 2.7.6.15－13），プロベネシド反復投与と併用したとき，約 2 倍増加することが示された．

表 2.7.6.15－13　MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータの統計解析：MT-6548 を単独投与又はプロベネシドと併用投与したときの比較（薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio (V+P)/V[1] (%)	90% Geometric CI[2]		Intra-Subject CV (%)[3]
	Treatment V+P	Treatment V		Lower (%)	Upper (%)	
Vadadustat						
AUC_{last} (hr*μg/mL)	416.58	232.80	178.95	169.98	188.38	8.88
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	426.59	234.22	182.13	171.08	193.89	10.83
C_{max} (μg/mL)	48.78	47.46	102.79	94.95	111.28	13.75
Vadadustat-*O*-Glucuronide						
AUC_{last} (hr*μg/mL)	83.81	37.41	224.05	207.73	241.66	13.10
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	86.58	38.24	226.39	208.92	245.33	13.92
C_{max} (μg/mL)	6.17	5.59	110.38	105.06	115.97	8.53

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; V: vadadustat; V+P: vadadustat and probenecid
[1] 90% Geometric Confidence Interval calculated according to the formula: exp(DIFFERENCE ± t(dfResidual) * SEDIFFERENCE)*100.
[2] Calculated using least-square means according to the formula: exp(DIFFERENCE) * 100.
[3] Calculated according to formula: SQRT (exp (MSE) - 1) * 100.
Probability (p) values were derived from Type III sums of squares.
Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$
5.3.3.4—5 Table 11-10 より引用

2.7.6.15.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

(a)　シクロスポリンアーム

シクロスポリンアーム全体では，被験者の 90.0%（18／20 名）で 62 件の有害事象が報告された．MT-6548 単独投与では被験者の 25.0%（5／20 名）で 6 件の有害事象が認められ，MT-6548 とシクロスポリンの併用投与では被験者の 85.0%（17／20 名）で 56 件の有害事象が認められた．

治験責任医師により，1 件を除くすべての有害事象は程度が軽度で，55 件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の多くは，MT-6548 とシクロスポリンの併用投与期で報告された（表 2.7.6.15－14）．治験薬との関連ありと判断された有害事象の多くは，器官別大分類（以下，SOC）が「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」又は「神経系障害」であった．治験薬との関連ありと判断された有害事象のうち 94.5%（52／55 件）は，シクロスポリンとの関

連ありと判断された.

表 2.7.6.15－14　有害事象の要約：シクロスポリンアーム（安全性解析対象集団）

	Vadadustat Alone (N=20) n (%) E	**Vadadustat + Cyclosporine (N=20) n (%) E**	**Overall (N=20) n (%) E**
Any TEAE	5 (25.0) 6	17 (85.0) 56	18 (90.0) 62
Severity			
Mild	5 (25.0) 6	16 (80.0) 55	17 (85.0) 61
Moderate	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Severe	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	3 (15.0) 3	16 (80.0) 52	17 (85.0) 55
Severity			
Mild	3 (15.0) 3	15 (75.0) 51	16 (80.0) 54
Moderate	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Severe	0	0	0
Any TEAEs Leading to Withdrawal from Treatment by Investigator	0	0	0
Severity			
Mild	0	0	0
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Any Serious TEAE	0	0	0
Any Drug-Related Serious TEAE	0	0	0
Any Serious TEAEs Leading to Withdrawal	0	0	0
Death	0	0	0

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category; TEAEs: treatment-emergent adverse events
'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
All adverse events were coded using MedDRA version 21.0.
Each subject can only contribute once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from both treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4―5 Table 12-1 より引用

(b)　プロベネシドアーム

プロベネシドアーム全体では，被験者の 60.0%（12／20 名）で 42 件の有害事象が報告された．MT-6548 単独投与では被験者の 40.0%（8／20 名）で 14 件の有害事象が認められ，プロベネシド単独投与では被験者の 21.1%（4／19 名）で 16 件の有害事象が認められた．MT-6548 とプロベネシドの併用投与では，被験者の 26.3%（5／19 名）で 12 件の有害事象が認められた．

治験責任医師により，多くの有害事象は程度が軽度で，36 件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のうち 30.6%（11 件）が MT-6548 の単回投与と関連ありと判断され，27.8%（10 件）が MT-6548 とプロベネシドの併用投与と関連ありと判断された（表 2.7.6.15－15）．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」又は「神経系障害」であった．治験薬との関連ありと判断された有害事象のうち 94.4%（34／36 件）は，プロベネシドと関連ありと判断された．被験者 1 名は，MT-6548 の投与後に嘔吐を発現した．本被験者は，嘔吐のため PK 評価に不適格と判断されたことから，治験責任医師により投与が中止された．本被験者は治験の評価を継続し，安全性解析対象集団に含まれた．

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象又は死亡は認められなかった．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 2.7.6.15－15　有害事象の要約：プロベネシドアーム（安全性解析対象集団）

	Vadadustat Alone (N=20) n (%) E	Probenecid Alone (N=19) n (%) E	Vadadustat + Probenecid (N=19) n (%) E	Overall (N=20) n (%) E
Any TEAE	8 (40.0) 14	4 (21.1) 16	5 (26.3) 12	12 (60.0) 42
Severity				
Mild	7 (35.0) 13	2 (10.5) 14	3 (15.8) 8	8 (40.0) 35
Moderate	1 (5.0) 1	2 (10.5) 2	2 (10.5) 4	4 (20.0) 7
Severe	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	6 (30.0) 11	4 (21.1) 15	5 (26.3) 10	10 (50.0) 36
Severity				
Mild	5 (25.0) 10	2 (10.5) 13	3 (15.8) 7	6 (30.0) 30
Moderate	1 (5.0) 1	2 (10.5) 2	2 (10.5) 3	4 (20.0) 6
Severe	0	0	0	0
Any TEAEs Leading to Withdrawal from Treatment by Investigator	1 (5.0) 1	0	0	1 (5.0) 1
Severity				
Mild	1 (5.0) 1*	0	0	1 (5.0) 1
Moderate	0	0	0	0
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

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category; TEAEs: treatment-emergent adverse events
* Subject #202 was withdrawn from treatment but remained in study through 30-day follow-up visit.
'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
All adverse events were coded using MedDRA version 21.0.
Each subject can only contribute once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from both treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—5 Table 12-2 より引用（一部改変）

2)　有害事象の表示

(a)　シクロスポリンアーム

シクロスポリンアームで認められた有害事象を，SOC 及び基本語（以下，PT）別に表 2.7.6.15－16 に示した．

シクロスポリンアーム全体では，被験者の 90.0%（18／20 名）で 62 件の有害事象が報告された．MT-6548 単独投与では被験者の 25.0%（5／20 名）で 6 件の有害事象が認められ，MT-6548 とシクロスポリンの併用投与では被験者の 85.0%（17／20 名）で 56 件の有害事象が認められた．

62 件の有害事象の SOC は，22 件が「胃腸障害」，17 件が「一般・全身障害および投与部位の状態」，15 件が「神経系障害」であった．その他の 8 件は，「腎および尿路障害」，「眼障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「精神障害」又は「血管障害」であった．

シクロスポリンアームで被験者の 5%超 (2 名以上) で報告された有害事象 (PT) は，悪心，下痢，便秘，食道不快感，熱感，頭痛，錯感覚，排尿困難及び下部尿路症状であった．多くの有害事象は，MT-6548 及びシクロスポリンの両剤と関連ありと判断された. 高頻度で報告された有害事象 (PT) は, 熱感｛70.0% (14／20 名)｝及び頭痛｛40.0%（8／20 名)｝であった．1 件の頭痛を除き，すべての熱感及び頭痛はシクロスポリンと関連ありと判断された．

治験責任医師により，1 件を除くすべての有害事象は程度が軽度と判断された．有害事象による治験薬投与の変更はなく，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 2.7.6.15－16　器官別大分類及び基本語別有害事象：シクロスポリンアーム（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Vadadustat Alone (N=20)**	**Vadadustat + Cyclosporine (N=20)**	**Overall (N=20)**
Number of TEAEs		E	6	56	62
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	5 (25.0)	17 (85.0)	18 (90.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	n (%) E	2 (10.0) 2	14 (70.0) 20	15 (75.0) 22
Nausea	悪心	n (%) E	0	7 (35.0) 7	7 (35.0) 7
Diarrhea	下痢	n (%) E	0	5 (25.0) 5	5 (25.0) 5
Constipation	便秘	n (%) E	2 (10.0) 2	2 (10.0) 2	4 (20.0) 4
Esophageal discomfort	食道不快感	n (%) E	0	2 (10.0) 2	2 (10.0) 2
Abdominal pain	腹痛	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Dyspepsia	消化不良	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Faeces soft	軟便	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Vomiting	嘔吐	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	n (%) E	1 (5.0) 1	14 (70.0) 16	15 (75.0) 17
Feeling hot	熱感	n (%) E	0	14 (70.0) 15	14 (70.0) 15
Asthenia	無力症	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Hunger	空腹	n (%) E	1 (5.0) 1	0	1 (5.0) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	n (%) E	2 (10.0) 2	9 (45.0) 13	10 (50.0) 15
Headache	頭痛	n (%) E	2 (10.0) 2	7 (35.0) 8	8 (40.0) 10
Paraesthesia	錯感覚	n (%) E	0	3 (15.0) 3	3 (15.0) 3
Dizziness	浮動性めまい	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	n (%) E	0	3 (15.0) 4	3 (15.0) 4
Dysuria	排尿困難	n (%) E	0	2 (10.0) 2	2 (10.0) 2
Lower urinary tract symptoms	下部尿路症状	n (%) E	0	2 (10.0) 2	2 (10.0) 2
Eye disorders	**眼障害**	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Eye irritation	眼刺激	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	n (%) E	1 (5.0) 1	0	1 (5.0) 1
Back pain	背部痛	n (%) E	1 (5.0) 1	0	1 (5.0) 1
Psychiatric disorders	**精神障害**	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Insomnia	不眠症	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Vascular disorders	**血管障害**	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Hot flush	ほてり	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with TEAEs; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAEs: treatment-emergent adverse events
Each subject can only contribute once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Overall: Included results from all treatment groups.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA, MedDRA/J version: 21.0
5.3.3.4—5 Table 12-3 より引用（一部改変）

(b)　プロベネシドアーム

プロベネシドアームで認められた有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.15－17 に示した．

プロベネシドアームで全体では，被験者の 60.0%（12／20 名）で 42 件の有害事象が報告された．MT-6548 単独投与では被験者の 40.0%（8／20 名）で 14 件の有害事象が認められ，プロベネシド単独投与では被験者の 21.1%（4／19 名）で 16 件の有害事象が認められた．MT-6548 とプロベネシドの併用投与では，被験者の 26.3%（5／19 名）で 12 件の有害事象が認められた．

42 件の有害事象の SOC は，16 件が「胃腸障害」，15 件が「神経系障害」であった．その他の 11 件は，「筋骨格系および結合組織障害」，「眼障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「感染症および寄生虫症」，「傷害、中毒および処置合併症」，「臨床検査」又は「腎および尿路障害」であった．

高頻度で報告された有害事象（PT）は，悪心｛30.0%（6／20 名），6 件｝であった．報告された 6 件の有害事象のうち，2 件は MT-6548 単独投与と関連あり，2 件はプロベネシド単独投与と関連あり，2 件は MT-6548 とプロベネシドの併用投与と関連ありと判断された．

多くの有害事象は，程度が軽度と判断された．有害事象による治験薬投与の変更はなく，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．被験者 1 名は，Day 1 に嘔吐を数回認め PK の評価は不能と判断されたことから，治験責任医師により投与が中止された．

表 2.7.6.15－17　器官別大分類及び基本語別有害事象：プロベネシドアーム（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Vadadustat Alone (N=20)**	**Probenecid Alone (N=19)**	**Vadadustat + Probenecid (N=19)**	**Overall (N=20)**
Number of TEAEs		E	14	16	12	42
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	8 (40.0)	4 (21.1)	5 (26.3)	12 (60.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	n (%) E	4 (20.0) 6	3 (15.8) 6	3 (15.8) 4	8 (40.0) 16
Nausea	悪心	n (%) E	2 (10.0) 2	2 (10.5) 2	2 (10.5) 2	6 (30.0) 6
Vomiting	嘔吐	n (%) E	1 (5.0) 1	2 (10.5) 2	0	3 (15.0) 3
Diarrhoea	下痢	n (%) E	2 (10.0) 2	0	0	2 (10.0) 2
Abdominal pain	腹痛	n (%) E	0	0	1 (5.3) 1	1 (5.0) 1
Abdominal pain lower	下腹部痛	n (%) E	0	1 (5.3) 1	0	1 (5.0) 1
Constipation	便秘	n (%) E	1 (5.0) 1	0	0	1 (5.0) 1
Dry mouth	口内乾燥	n (%) E	0	1 (5.3) 1	0	1 (5.0) 1
Faeces soft	軟便	n (%) E	0	0	1 (5.3) 1	1 (5.0) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	n (%) E	3 (15.0) 5	1 (5.3) 5	3 (15.8) 5	5 (25.0) 15
Somnolence	傾眠	n (%) E	3 (15.0) 3	1 (5.3) 1	1 (5.3) 1	4 (20.0) 5
Headache	頭痛	n (%) E	2 (10.0) 2	1 (5.3) 2	1 (5.3) 1	3 (15.0) 5
Dizziness	浮動性めまい	n (%) E	0	1 (5.3) 2	2 (10.5) 3	2 (10.0) 5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	n (%) E	1 (5.0) 1	2 (10.5) 3	1 (5.3) 1	4 (20.0) 5
Back pain	背部痛	n (%) E	1 (5.0) 1	1 (5.3) 1	1 (5.3) 1	3 (15.0) 3
Muscular weakness	筋力低下	n (%) E	0	1 (5.3) 1	0	1 (5.0) 1
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	n (%) E	0	1 (5.3) 1	0	1 (5.0) 1
Eye disorders	**眼障害**	n (%) E	1 (5.0) 1	0	0	1 (5.0) 1
Lacrimation increased	流涙増加	n (%) E	1 (5.0) 1	0	0	1 (5.0) 1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	n (%) E	0	1 (5.3) 1	0	1 (5.0) 1
Chills	悪寒	n (%) E	0	1 (5.3) 1	0	1 (5.0) 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	n (%) E	1 (5.0) 1	0	0	1 (5.0) 1
Conjunctivitis	結膜炎	n (%) E	1 (5.0) 1	0	0	1 (5.0) 1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	n (%) E	0	0	1 (5.3) 1	1 (5.0) 1
Arthropod bite	節足動物咬傷	n (%) E	0	0	1 (5.3) 1	1 (5.0) 1
Investigations	**臨床検査**	n (%) E	0	0	1 (5.3) 1	1 (5.0) 1
Platelet count decreased	血小板数減少	n (%) E	0	0	1 (5.3) 1	1 (5.0) 1
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	n (%) E	0	1 (5.3) 1	0	1 (5.0) 1
Pollakiuria	頻尿	n (%) E	0	1 (5.3) 1	0	1 (5.0) 1

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with TEAEs; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAEs: treatment-emergent adverse events

Each subject can only contribute once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.

Overall: Included results from all treatment groups.

Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.

Vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 21.0

5.3.3.4―5 Table 12-4 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，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

被験者 1 名は，MT-6548 の投与を受けた後，嘔吐を認めた．本被験者は，嘔吐のため PK 評価に不適格と判断されたことから，治験担当医師により投与が中止された．

(2)　臨床検査値

プロベネシドアームの被験者で血小板数減少の有害事象が 1 件認められ，本事象は MT-6548 及びプロベネシドの両方と関連ありと判断された．本事象は，治験終了時までに回復した．

(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認められなかった．

(4)　12 誘導心電図

心電図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．

(5) 身体検査

治験中に，身体検査において異常所見は報告されなかった．

2.7.6.15.3 結論

- MT-6548 を有機アニオン輸送ポリペプチド（以下，OATP）1B1 及び乳がん耐性たん白質（以下，BCRP）阻害剤であるシクロスポリンと併用投与したとき，MT-6548 又は O-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC に臨床的に重要な変化はなかった．
- OATP1B1 及び BCRP 阻害剤であるシクロスポリンが MT-6548 の PK に影響を及ぼさなかったことから，OATP1B1 阻害剤との薬物相互作用の評価（リファンピシン単回 IV 投与）は行わなかった．
- MT-6548 をプロベネシド｛ウリジン-5'-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素（以下，UGT）及び有機アニオントランスポータ 3 阻害剤｝と併用投与したとき，MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の AUC はそれぞれ約 1.8 倍及び約 2 倍上昇したが，C_{max} には変化が認められなかった．尿中排泄量は，MT-6548 又は O-グルクロン酸抱合体のいずれについても，プロベネシドとの併用投与時に減少した．
- MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の AUC は同程度に上昇した（すなわち，MT-6548 と代謝物の比は変化しなかった）ことから，MT-6548 の AUC の上昇は UGT 阻害によるものではないと結論づけた．
- シクロスポリンアーム及びプロベネシドアームにおいて，概して MT-6548 の忍容性は良好であった．

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）

添付資料：5.3.3.4—6 参考資料

2.7.6.16.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.16－1 に示した．

表 2.7.6.16－1 試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Three-Part, Open-Label Study in Healthy Adult Volunteers to Assess Vadadustat as a Perpetrator in Drug-Drug Interactions With Rosuvastatin, Sulfasalazine, Pravastatin, Atorvastatin and Simvastatin
試験番号	AKB-6548-CI-0030
試験実施国，実施施設数	カナダ，1 施設
試験実施期間	2018 年 5 月 29 日（最初の被験者のスクリーニング）～2018 年 11 月 26 日（最後の被験者の完了）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 パート 1［ロスバスタチン］ - ロスバスタチン 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態（以下，PK）に及ぼす MT-6548 反復経口投与｛1 日 1 回（以下，QD），600 mg｝の影響を検討する． パート 2 ［アーム 1：スルファサラジン］ - スルファサラジン 500 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． ［アーム 2：プラバスタチン］ - プラバスタチン 40 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． パート 3 ［アーム 1：アトルバスタチン］ - アトルバスタチン 40 mg を反復経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． ［アーム 2：シンバスタチン］ - シンバスタチン 40 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． - (2) 副次目的 - ロスバスタチン（20 mg 単回経口投与），スルファサラジン（500 mg 単回経口投与），プラバスタチン（40 mg 単回経口投与），アトルバスタチン（40 mg 反復経口投与）及びシンバスタチン（40 mg 単回経口投与）の副次評価 PK パラメータに及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する．

表 2.7.6.16－1　試験方法（続き）

項目	内容
目的（続き）	- スルファサラジンの代謝物｛スルファピリジン及び 5-アミノサリチル酸（以下，メサラミン)｝の PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． - アトルバスタチンの代謝物（o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチン）の PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． - β-ヒドロキシシンバスタチンアシド体の PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． - MT-6548（600 mg QD）をロスバスタチン（20 mg 単回経口投与)、スルファサラジン（500 mg 単回経口投与)，プラバスタチン（40 mg 単回経口投与)，アトルバスタチン（40 mg 反復経口投与）及びシンバスタチン（40 mg 単回経口投与）と併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する．
試験デザイン	単施設，非盲検，3 パート*：ロスバスタチン｛乳がん耐性たん白質（以下，BCRP）及び有機アニオン輸送ポリペプチド（以下，OATP）1B1 基質｝，スルファサラジン（BCRP 基質)，プラバスタチン（OATP1B1 基質)，アトルバスタチン及びシンバスタチン，上乗せ試験 *：パート 1（ロスバスタチン）の PK，安全性及び忍容性データを評価後，パート 2（スルファサラジン及びプラバスタチン）実施の必要性を判断した．パート 3（アトルバスタチン及びシンバスタチン）は，パート 2 の登録が完了した後に登録を開始した．各アームには異なる被験者（少なくとも 30%は女性）が組み入れられた．
被験者数	［計画時］ロスバスタチン；34 名，スルファサラジン；26 名，プラバスタチン；26 名，アトルバスタチン；24 名，シンバスタチン；24 名 ［解析時］ PK 解析対象集団：ロスバスタチン；33 名，スルファサラジン；26 名，プラバスタチン；25 名，アトルバスタチン；24 名，シンバスタチン；23 名 安全性解析対象集団：ロスバスタチン；34 名，スルファサラジン；26 名，プラバスタチン；26 名，アトルバスタチン；24 名，シンバスタチン；24 名
対象（主な選択基準)	年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女
被験薬（ロット番号)，用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号；[redacted]) ロスバスタチン錠 20 mg｛Crestor®（ロット番号；[redacted])｝ スルファサラジン錠 500 mg｛Salazopyrin®（ロット番号；[redacted])｝ プラバスタチン錠 40 mg｛Pravachol®（ロット番号；[redacted])｝ アトルバスタチン錠 40 mg｛Lipitor®（ロット番号；[redacted])｝ シンバスタチン錠 40 mg｛Zocor®（ロット番号；[redacted])｝ 用量及び投与方法： ［パート 1：ロスバスタチン］ Day 1：一晩 10 時間以上絶食後の朝にロスバスタチン 20 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間までは絶食 Day 1-6：6 日間 Wash-out Day 7-14：MT-6548 600 mg QD を 8 日間反復投与*

表 2.7.6.16－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法（続き）	Day 10：一晩 10 時間以上絶食後の朝に，MT-6548 600 mg と共にロスバスタチン 20 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間までは絶食*；MT-6548 単独投与時（Day 7-9 及び Day 11-14）は朝食の少なくとも 30 分前に投与 ［パート 2，アーム 1：スルファサラジン］ パート 1 で臨床的に意義のある薬物相互作用が認められた場合は，パート 2 を実施することとした． Day 1：一晩 10 時間以上絶食後の朝にスルファサラジン 500 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間までは絶食 Day 1-5：5 日間 Wash-out Day 6-12：MT-6548 600 mg QD を 7 日間反復投与* Day 9：一晩 10 時間以上絶食後の朝に，MT-6548 600 mg と共にスルファサラジン 500 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間までは絶食*；MT-6548 単独投与時（Day 6-8 及び Day 10-12）は朝食の少なくとも 30 分前に投与 ［パート 2，アーム 2：プラバスタチン］ Day 1：一晩 10 時間以上絶食後の朝にプラバスタチン 40 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間までは絶食 Day 1-2：2 日間 Wash-out Day 3-6：MT-6548 600 mg QD を 4 日間反復投与* Day 6：一晩 10 時間以上絶食後の朝に，MT-6548 600 mg と共にプラバスタチン 40 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間までは絶食 *；MT-6548 単独投与時（Day 3-5）は朝食の少なくとも 30 分前に投与 ［パート 3，アーム 1：アトルバスタチン］ Day 1-4：アトルバスタチン 40 mg QD を 4 日間反復経口投与* Day 4：一晩 10 時間以上絶食後の朝にアトルバスタチン 40 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間までは絶食 Day 5-8：MT-6548 600 mg QD と共にアトルバスタチン 40 mg QD を 4 日間反復経口投与* Day 8：一晩 10 時間以上絶食後の朝に，MT-6548 600 mg と共にアトルバスタチン 40 mg を経口投与し，投与後少なくとも 4 時間までは絶食 *；アトルバスタチン単独投与時（Day 1-3）及び MT-6548 とアトルバスタチン併用投与時（Day 5-7）は朝食の少なくとも 30 分前に投与 ［パート 3，アーム 2：シンバスタチン］ Day 1：一晩 10 時間以上絶食後の朝にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間までは絶食 Day 1：1 日 Wash-out Day 2-4：MT-6548 600 mg QD を 3 日間反復投与* Day 5：一晩 10 時間以上絶食後の朝に，MT-6548 600 mg と共にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間までは絶食 *；MT-6548 単独投与時（Day 2-4）は朝食の少なくとも 30 分前に投与

表 2.7.6.16－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法（続き）	絶食期間中，治験薬（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単独又は MT-6548 と併用）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 35～44 日間（±2 日） スクリーニング期間：28 日 治験実施施設入院期間： パート 1（ロスバスタチン）；15 日 パート 2，アーム 1（スルファサラジン）；13 日 パート 2，アーム 2（プラバスタチン）；7 日 パート 3，アーム 1（アトルバスタチン）；9 日 パート 3，アーム 2（シンバスタチン）；6 日 後観察期間：治験薬の最終投与から 30 日（±2 日）
評価項目	(1) PK 主評価項目 - ロスバスタチン：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} - スルファサラジン：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} - プラバスタチン：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} - アトルバスタチン：$AUC_{0\text{-}\tau}$ 及び C_{max} - シンバスタチン：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} (2) PK 副次評価項目 - 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：t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F 及び $AUC\%_{ex}$ - スルファサラジンの代謝物（スルファピリジン及びメサラミン）：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，k_{el} 及び $t_{1/2}$ - アトルバスタチンの代謝物（o-ヒドロキシアトルバスタチン及び p-ヒドロキシアトルバスタチン）：$AUC_{0\text{-}\tau}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max} 及び t_{max} - β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，C_{max}，t_{max}，k_{el} 及び $t_{1/2}$ (3) 安全性及び忍容性評価項目 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 2.7.6.16－2 に示した．
統計手法	各パート及びアーム別に，血漿中濃度及び 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%CV，最小値，最大値及び中央値｝を投与条件ごとに算出した． 安全性解析対象集団の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 2.7.6.16－2　検査，観察スケジュール

				Treatment																				
				Part 1							Part 2													
		Screen	CRU	Rosuvastatin							Arm 1 Sulfasalazine							Arm 2 Pravastatin						F/U[1]
Procedures	Day	≤28	-1	1	2-6	7	8- 9	10	11-14	15ET	1	2-5	6	7-8	9	10-12	13ET	1	2	3	4-5	6	7ET	36-44
Informed consent		X																						
Medical/medication history		X	X																					
Physical examination (full)		X[2]								X							X						X	
Review eligibility		X	X																					
Vital signs		X		X		X[3]		X[3]		X	X		X[3]		X[3]		X	X		X[3]		X[3]	X	
12-lead ECGs		X		X		X[3]		X[3]		X	X		X[3]		X[3]		X	X		X[3]		X[3]	X	
Clinical laboratory tests[4]		X	X							X							X						X	
Drug and alcohol screening		X	X																					
Pregnancy test (serum)		X	X							X							X						X	
FSH for post-menopausal woman		X																						
Serology (HBsAg, HCVab, HIV)		X																						
QuantiFERON® test[5]		X																						
Pharmacogenomics blood sample				X							X							X						
Concomitant medications		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study Drug Administration																								
Rosuvastatin 20 mg[6]				X				X																
Vadadustat 600 mg[6]						X	X	X	X				X	X	X	X				X	X	X			
Pravastatin 40 mg[6]																		X				X		
Sulfasalazine 500 mg[6]											X				X									
PK Sampling				**Days 1 and 10**: Pre-dose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 96, &120 hr postdose.							**Day 1 and 9**: Predose, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72 & 96 hr postdose.							**Days 1 and 6**: Pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18 and 24 hr postdose.						
Discharge from CRU										X							X						X	
AEs				Continuous from the Day 1 to 30 days (± 2 days) after the last dose of study mediation.																				
Telephone call																								X

表 2.7.6.16－2　検査，観察スケジュール（続き）

	Screen	CRU	Part 3, Arm 1 - Atorvastatin				Part 3, Arm 2 - Simvastatin				
			Treatment			F/U	Treatment				F/U
Procedures / Day	≤28	-1	1-4	5-8	9/ET	38	1	2-4	5	6/ET	35
Informed consent	X										
Medical/medication history	X	X									
Physical examination (full)	X[1]				X					X	
Review eligibility	X	X									
Vital signs	X		X[2]	X[2]	X		X[3]	X[3]	X[3]	X	
12-lead ECGs	X		X[2]	X[2]	X		X[3]	X[3]	X[3]	X	
Clinical laboratory tests[4]	X	X			X					X	
Drug and alcohol screening	X	X									
Pregnancy test (serum)	X	X			X					X	
FSH for post-menopausal woman	X										
Serology (HBsAg, HCVab, HIV)	X										
Pharmacogenomics blood sample			X[5]				X[5]				
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vadadustat 600 mg[6]				X				X	X		
Atorvastatin 40 mg[6]			X	X							
Simvastatin 40 mg[6]							X		X		
PK Sampling			Days 4 and 8: pre-dose, 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, and 24 h post-dose				Days 1 and 5: pre-dose, 0.333, 0.667, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, and 24 h post-dose				
Discharge from CRU					X					X	
AEs			Continuous from the Day 1 to 30 days (± 2 days) after the last dose of study medication.				Continuous from the Day 1 to 30 days (± 2 days) after the last dose of study medication.				
Telephone call						X					X

AE: adverse event; CRU: clinical research unit; ECG: electrocardiogram; ET: early termination; F/U: Follow-Up; FSH: follicle-stimulating hormone; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HCVab: hepatitis C virus antibody; HIV: human immunodeficiency virus; PK: pharmacokinetics

[1] Physical examinations included height (cm) and weight (kg) at Screening ONLY.

[2] On Day 1, ECGs and vital signs were obtained pre-dose only, and on Days 5 and 8, pre-dose and at 3 hours post-dose.

[3] On Day 1, ECGs and vital signs were obtained pre-dose only, and on Days 2 and 5, pre-dose and at 3 hours post dose.

[4] Samples were collected in a fasted state at Screening ONLY and will include measurement of total cholesterol. At all other times sample collections could be in a non-fasted state.

[5] On Day 1 only.

[6] For atorvastatin, subjects fasted 10 hours prior to Day 4 and Day 8 dosing, as well as 4 hours postdose on these days. For simvastatin, subjects fasted 10 hours prior to Day 1 and Day 5 dosing, as well as 4 hours postdose on these days.

Vadadustat: MT-6548

5.3.3.4—6 Table 9-2 より引用

2.7.6.16.2　結果の要約

2.7.6.16.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.16－3 に要約した．パート 1，2 及び 3 のすべてが実施された．

パート 1（ロスバスタチン）では，34 名の被験者が投与を受け，33 名が治験を完了した．治療を要するシラミ寄生の有害事象により，1 名が治験薬の投与を中止し（医師の判断），投与期間を完了しなかった．本事象は治験薬との関連なしと判断され，ジメチコン及びカラミンの局所投与後に回復した．当該被験者は治験薬の最終投与 30 日後の電話による追跡調査を完了した．

パート 2（スルファサラジン）では，26 名の被験者が投与を受け，治験を完了した．

パート 2（プラバスタチン）では，26 名の被験者が投与を受け，25 名が治験を完了した．1 名は，投与期間を完了する前に被験者からの中止の申し出により治験を中止した．当該被験者は，治験薬の最終投与 30 日後の電話による追跡調査を完了した．

パート 3（アトルバスタチン）では，24 名の被験者が投与を受け，治験を完了した．

パート 3（シンバスタチン）では，24 名の被験者が投与を受け，23 名が治験を完了した．1 名は Day 2 に頭痛の有害事象を発現したため，治験担当医師の判断で投与を中止した．本事象は MT-6548 との関連あり，シンバスタチンとの関連なしと判断され，アセトアミノフェン 650 mg の単回直腸内投与及びその後の頓用使用により回復した．

計 134 名が治験に組み入れられ，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた．すべての被験者が安全性解析対象集団に含まれ，131 名が PK 解析対象集団に含まれた（表 2.7.6.16－4）．

表 2.7.6.16－3　被験者の内訳

Category	Part 1	Part 2		Part 3	
	Rosuvastatin	Sulfasalazine	Pravastatin	Atorvastatin	Simvastatin
Dosed	34	26	26	24	24
Completed (Treatment Phase)[1]	33 (97.1)	26 (100)	25 (96.2)	24 (100)	23 (95.8)
Completed (Study)[1]	33 (97.1)	26 (100)	25 (96.2)	24 (100)	23 (95.8)
Safety Population[2]	34	26	26	24	24
PK Population[2]	33	26	25	24	23
Number of Subjects Discontinued[3]	1	0	1	0	1
Primary Reason for Discontinuation[3,4]:	0	0	0	0	0
Adverse Event	0	0	0	0	1 (100)
Death	0	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0	0
Non-compliance with Study Drug	0	0	0	0	0
Physician Decision	1 (100)	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0

表 2.7.6.16－3　被験者の内訳（続き）

Category	Part 1	Part 2		Part 3	
	Rosuvastatin	Sulfasalazine	Pravastatin	Atorvastatin	Simvastatin
Withdrawal by Subject	0	0	1 (100)	0	0
Other	0	0	0	0	0

PK: pharmacokinetic
For Part 1 (rosuvastatin arm) and Part 2 (sulfasalazine and pravastatin arms), the total number of subjects screened was 172 and the total number of subjects enrolled was 101. For Part 3 (atorvastatin and simvastatin arms), the total number of subjects screened was 115 and the total number of subjects enrolled was 62.
Enrolled included volunteers who were judged eligible and accepted to participate in the trial after having signed the approved final version of the study informed consent form and also those identified as standby who may have replaced subjects who withdrew from the study before dosing.
[1] Completed Treatment Phase meant that the subject received all the planned doses. Completed Study means that the subject completed the treatment phase and a follow-up phase of 30 days. Percentage was based on the number of dosed subjects for a given study arm.
[2] Safety Population was defined as all subjects who received at least one dose of study medication; PK Population included all subjects who completed the study without any protocol deviation(s) that would have impacted the study results and for whom the drug PK profile could be adequately characterized.
[3] Each subject could only contribute once to each reason for discontinuation, regardless of the number of occurrences.
[4] Percentage was based on the number of discontinued subjects per treatment group or overall as appropriate.
Discontinued: Subject did not complete treatment but completed the 30-day follow-up call.
5.3.3.4—6 Table 10-1 より引用

表 2.7.6.16－4　解析対象集団

Category	Part 1	Part 2		Part 3	
	Rosuvastatin	Sulfasalazine	Pravastatin	Atorvastatin	Simvastatin
Safety Population	34	26	26	24	24
PK Population	33	26	25	24	23

PK: pharmacokinetic
Safety Population was defined as all subjects who received at least one dose of study medication.
PK Population included all subjects who completed the study without any protocol deviation(s) that would have impacted the study results and for whom the drug PK profile could be adequately characterized.
5.3.3.4—6 Table 11-1 より引用

2.7.6.16.2.2　被験者背景

安全性解析対象集団並びに PK 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，それぞれ表 2.7.6.16－5 及び表 2.7.6.16－6 に示した．

人口統計学的特性は各パート間及び各アーム間で類似していた．被験者の年齢は 20～55 歳で，多くが白人（79.2%～95.8%）及び男性（52.0%～69.7%）であった．被験者の平均体重は 70.43～75.15 kg であった（表 2.7.6.16－5 及び表 2.7.6.16－6）．

表 2.7.6.16－5　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）

Category	Statistic	Part 1	Part 2		Part 3	
		Rosuvastatin (N=34)	Sulfasalazine (N=26)	Pravastatin (N=26)	Atorvastatin (N=24)	Simvastatin (N=24)
Age (years)	N	34	26	26	24	24
	Mean	38.7	35.5	37.7	41.6	42.1
	SD	10.4	10.7	8.7	9.5	7.6
	Median	38.0	34.5	38.5	40.5	43.0
	Min, Max	22, 55	20, 55	21, 52	23, 55	25, 54
Age Groups						
<18	n (%)	0	0	0	0	0
18-40	n (%)	20 (58.8)	18 (69.2)	15 (57.7)	12 (50.0)	9 (37.5)
>40	n (%)	14 (41.2)	8 (30.8)	11 (42.3)	12 (50.0)	15 (62.5)
Gender						
Female	n (%)	11 (32.4)	9 (34.6)	12 (46.2)	8 (33.3)	10 (41.7)
Male	n (%)	23 (67.6)	17 (65.4)	14 (53.8)	16 (66.7)	14 (58.3)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n (%)	4 (11.8)	10 (38.5)	3 (11.5)	2 (8.3)	4 (16.7)
Not Hispanic or Latino	n (%)	30 (88.2)	16 (61.5)	23 (88.5)	22 (91.7)	20 (83.3)
Race						
White	n (%)	28 (82.4)	23 (88.5)	21 (80.8)	19 (79.2)	23 (95.8)
Black	n (%)	5 (14.7)	3 (11.5)	3 (11.5)	3 (12.5)	1 (4.2)
Asian	n (%)	1 (2.9)	0	2 (7.7)	2 (8.3)	0
Am Indian	n (%)	0	0	0	0	0
Hawaiian	n (%)	0	0	0	0	0
Multi-racial	n (%)	0	0	0	0	0
Other	n (%)	0	0	0	0	0
Height (cm)	N	34	26	26	24	24
	Mean	169.31	169.69	169.77	171.88	168.21
	SD	9.36	8.12	9.30	10.65	8.91
	Median	169.00	169.25	169.50	172.50	167.25
	Min, Max	152.0, 195.0	154.5, 188.0	148.0, 191.4	157.5, 191.5	152.5, 186.0
Weight (kg)	N	34	26	26	24	24
	Mean	72.56	70.43	72.25	74.53	74.35
	SD	13.02	9.02	12.33	13.13	12.99
	Median	71.75	69.60	71.20	71.80	70.80
	Min, Max	50.2, 99.6	52.6, 91.6	53.0, 101.3	53.0, 106.8	54.9, 100.0

N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects; SD: standard deviation

Am Indian: American Indian or Alaskan Native; Black: Black or African American; Hawaiian: Native Hawaiian or Pacific Islander

Last results (scheduled or unscheduled) obtained at screening were used to generate this table.

5.3.3.4—6 Table 11-2 より引用

表 2.7.6.16－6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（薬物動態解析対象集団）

Category	Statistic	Part 1	Part 2		Part 3	
		Rosuvastatin (N=33)	Sulfasalazine (N=26)	Pravastatin (N=25)	Atorvastatin (N=24)	Simvastatin (N=23)
Age (years)	N	33	26	25	24	23
	Mean	39.2	35.5	37.9	41.6	41.6
	SD	10.1	10.7	8.8	9.5	7.3
	Median	39.0	34.5	39.0	40.5	43.0
	Min, Max	24, 55	20, 55	21, 52	23, 55	25, 53
Age Groups						
<18	n (%)	0	0	0	0	0
18-40	n (%)	19 (57.6)	18 (69.2)	14 (56.0)	12 (50.0)	9 (39.1)
>40	n (%)	14 (42.4)	8 (30.8)	11 (44.0)	12 (50.0)	14 (60.9)
Gender						
Female	n (%)	10 (30.3)	9 (34.6)	12 (48.0)	8 (33.3)	9 (39.1)
Male	n (%)	23 (69.7)	17 (65.4)	13 (52.0)	16 (66.7)	14 (60.9)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n (%)	4 (12.1)	10 (38.5)	3 (12.0)	2 (8.3)	3 (13.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	29 (87.9)	16 (61.5)	22 (88.0)	22 (91.7)	20 (87.0)
Race						
White	n (%)	27 (81.8)	23 (88.5)	21 (84.0)	19 (79.2)	22 (95.7)
Black	n (%)	5 (15.2)	3 (11.5)	3 (12.0)	3 (12.5)	1 (4.3)
Asian	n (%)	1 (3.0)	0	1 (4.0)	2 (8.3)	0
Am Indian	n (%)	0	0	0	0	0
Hawaiian	n (%)	0	0	0	0	0
Multi-racial	n (%)	0	0	0	0	0
Other	n (%)	0	0	0	0	0
Height (cm)	N	33	26	25	24	23
	Mean	169.62	169.69	169.80	171.88	168.76
	SD	9.32	8.12	9.49	10.65	8.68
	Median	169.00	169.25	170.00	172.50	169.00
	Min, Max	152.0, 195.0	154.5, 188.0	148.0, 191.4	157.5, 191.5	152.5, 186.0
Weight (kg)	N	33	26	25	24	23
	Mean	73.23	70.43	72.30	74.53	75.15
	SD	12.61	9.02	12.59	13.13	12.66
	Median	71.80	69.60	71.50	71.80	71.00
	Min, Max	50.2, 99.6	52.6, 91.6	53.0, 101.3	53.0, 106.8	54.9, 100.0

N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects; SD: standard deviation
Am Indian: American Indian or Alaskan Native; Black: Black or African American; Hawaiian: Native Hawaiian or Pacific Islander
Last results (scheduled or unscheduled) obtained at screening were used to generate this table.
5.3.3.4—6 Table 11-3 より引用

2.7.6.16.2.3　薬物動態

(1)　ロスバスタチンの PK（パート 1）

ロスバスタチンの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.16－7 に示した．ロスバスタチンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16－1 に示した．

ロスバスタチンを単回単独投与又は MT-6548 と単回併用投与したときのロスバスタ

チンの曝露量（AUC）は，ロスバスタチンを MT-6548 と併用投与したときの方が高かった（表 2.7.6.16－7）．C_{max} の平均値はロスバスタチン単独投与で 11.3 ng/mL，ロスバスタチンと MT-6548 併用投与で 30.6 ng/mL であった．$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はロスバスタチン単独投与で 108 ng·h/mL，ロスバスタチンと MT-6548 併用投与で 262 ng·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値はロスバスタチン単独投与で 112 ng·h/mL，ロスバスタチンと MT-6548 併用投与で 267 ng·h/mL であった．$t_{1/2}$ の平均値はロスバスタチン単独投与で 23.3 時間，ロスバスタチンと MT-6548 併用投与で 20.9 時間であった．CL/F の平均値はロスバスタチン単独投与で 217 L/h，ロスバスタチンと MT-6548 併用投与で 82.9 L/h，k_{el} の平均値はロスバスタチン単独投与で 0.0414 h^{-1}，ロスバスタチンと MT-6548 併用投与で 0.0434 h^{-1} であった．t_{max} の中央値はロスバスタチン単独投与で 4.50 時間，ロスバスタチンと MT-6548 併用投与で 4.49 時間であった．

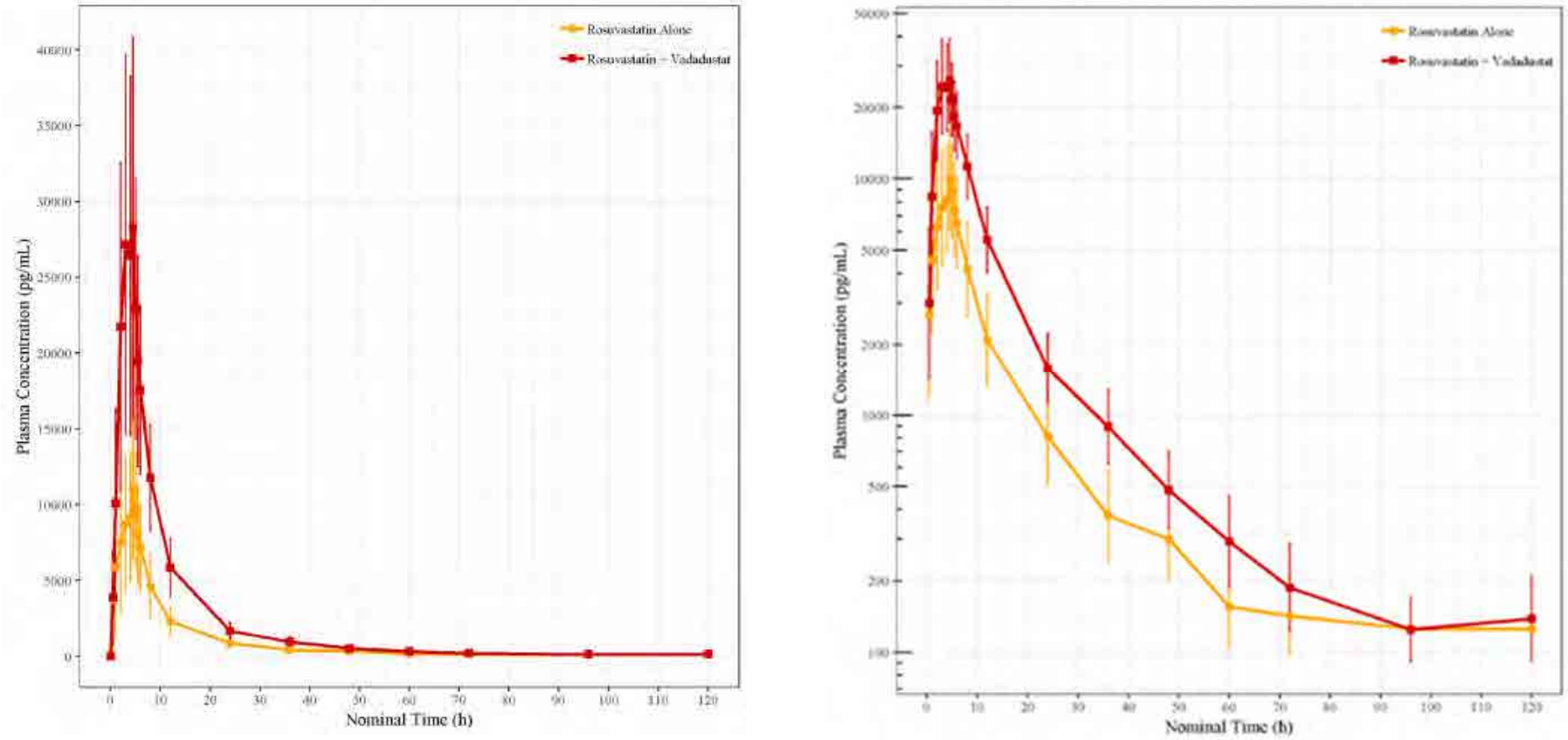
表 2.7.6.16－7　投与条件ごとのロスバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Rosuvastatin Alone (R)				Rosuvastatin + Vadadustat (R+V)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*ng/mL)	33	108	42.3	39.3	33	262	85.0	32.4
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	33	112	43.1	38.5	33	267	84.8	31.8
C_{max} (ng/mL)	33	11.3	4.82	42.7	33	30.6	13.83	45.2
K_{el} (/hr)	33	0.0414	0.02078	50.3	33	0.0434	0.01379	31.8
$\%AUC_{extrap}$ (%)	33	4.19	3.312	79.1	33	1.88	2.713	144.4
$t_{½}$ (hr)	33	23.3	18.92	81.1	33	20.9	19.85	95.0
CL/F (L/hr)	33	217	119.3	55.0	33	82.9	27.11	32.7
	Rosuvastatin Alone (R)				Rosuvastatin + Vadadustat (R+V)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	33	4.50	0.995	5.01	33	4.49	2.01	4.99

$\%AUC_{extrap}$: percentage of extrapolated AUC from time t to infinity; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of observations; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum observed plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, $t_{½}$: $t_{1/2}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4—6 Table 11-4 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.16－1　血漿中ロスバスタチン濃度の推移：平均値±標準偏差（Day 1 及び Day 10）（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—6 Figure 11-1 より引用

(2)　スルファサラジンの PK（パート 2）

スルファサラジンの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.16－8 に示した．スルファサラジンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16－2 に示した．

スルファサラジンを単回単独投与又は MT-6548 と単回併用投与したときのスルファサラジンの曝露量（AUC）は，スルファサラジンを MT-6548 と併用投与したときの方が高かった（表 2.7.6.16－8）．C_{max} の平均値はスルファサラジン単独投与で 11.2 µg/mL，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 29.2 µg/mL であった．$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はスルファサラジン単独投与で 97.2 µg·h/mL，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 424 µg·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値はスルファサラジン単独投与で 97.7 µg·h/mL，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 432 µg·h/mL であった．$t_{1/2}$ の平均値はスルファサラジン単独投与で 11.5 時間，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 17.2 時間であった．CL/F の平均値はスルファサラジン単独投与で 7.32 L/h，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 1.56 L/h，k_{el} の平均値はスルファサラジン単独投与で 0.0629 h^{-1}，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 0.0416 h^{-1} であった．t_{max} の中央値はスルファサラジン単独投与で 5.00 時間，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 3.99 時間であった．

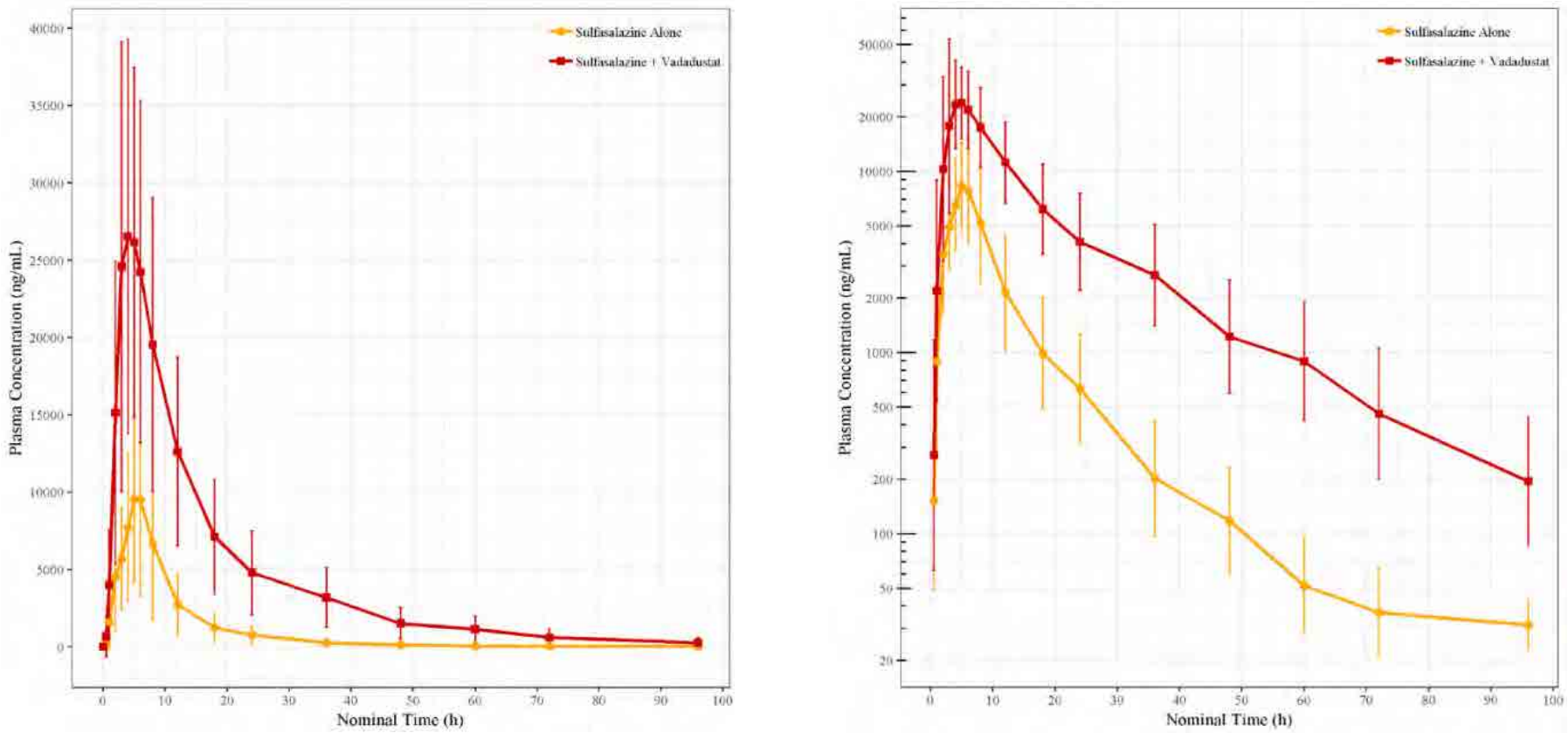
表 2.7.6.16－8　投与条件ごとのスルファサラジンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Sulfasalazine Alone (R)				Sulfasalazine + Vadadustat (R+V)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*µg/mL)	26	97.2	59.36	61.1	26	424	210.5	49.7
AUC_{inf} (hr*µg/mL)	26	97.7	59.49	60.9	26	432	217.9	50.5
C_{max} (µg/mL)	26	11.2	6.12	54.7	26	29.2	12.44	42.6
K_{el} (/hr)	26	0.0629	0.01395	22.2	26	0.0416	0.00702	16.9
$\%AUC_{extrap}$ (%)	26	0.647	0.3447	53.3	26	1.49	1.261	84.4
$t_{½}$ (hr)	26	11.5	2.52	21.8	26	17.2	3.29	19.2
CL/F (L/hr)	26	7.32	5.475	74.8	26	1.56	1.125	72.1
	Sulfasalazine Alone (R)				**Sulfasalazine + Vadadustat (R+V)**			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	26	5.00	2.00	7.99	26	3.99	2.01	6.00

$\%AUC_{extrap}$: percentage of extrapolated AUC from time t to infinity; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of observations; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum observed plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, $t_{½}$: $t_{1/2}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4—6 Table 11-5 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.16－2　血漿中スルファサラジン濃度の推移：平均値±標準偏差（Day 1 及び Day 9）（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—6 Figure 11-2 より引用

(3)　スルファピリジンの PK（パート 2）

スルファピリジンの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.16－9 に示した．スルファピリジンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16－3 に示した．

スルファサラジンを単回単独投与又は MT-6548 と単回併用投与したときのスルファピリジンの曝露量（AUC）は，スルファサラジンを MT-6548 と併用投与しても同程度であった（表 2.7.6.16－9）．スルファピリジンの C_{max} の平均値はスルファサラジン単独投与で 2.87 µg/mL，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 2.41 µg/mL であった．スルファピリジンの $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はスルファサラジン単独投与で 55.0 µg·h/mL，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 51.3 µg·h/mL であった．スルファピリジンの $AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値はスルファサラジン単独投与で 55.6 µg·h/mL，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 52.5 µg·h/mL であった．スルファピリジンの $t_{1/2}$ の平均値はスルファサラジン単独投与で 8.41 時間，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 12.8 時間であった．スルファピリジンの k_{el} の平均値はスルファサラジン単独投与で 0.0996 h^{-1}，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 0.0608 h^{-1} であった．スルファピリジンの t_{max} の中央値はスルファサラジン単独投与で 10.0 時間，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 7.01 時間であった．

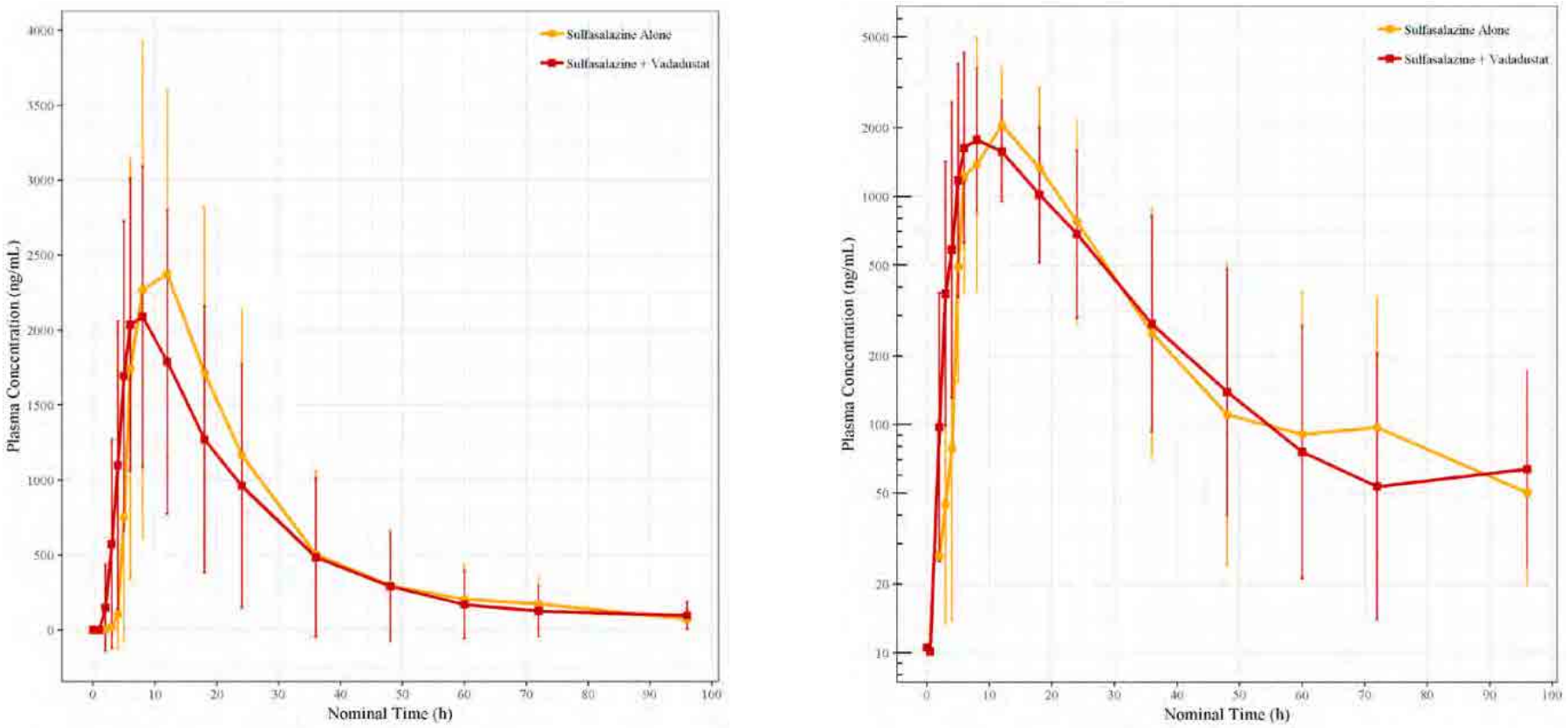
表 2.7.6.16－9　投与条件ごとのスルファピリジンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Sulfasalazine Alone (R)					Sulfasalazine + Vadadustat (R+V)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%		N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (h*µg/mL)	26	55.0	40.77	74.2		26	51.3	36.17	70.5
AUC_{inf} (h*µg/mL)	26	55.6	41.56	74.7		26	52.5	37.96	72.3
C_{max} (µg/mL)	26	2.87	1.278	44.5		26	2.41	1.054	43.8
K_{el} (/hr)	26	0.0996	0.04081	41.0		26	0.0608	0.02274	37.4
$\%AUC_{extrap}$ (%)	26	0.973	0.9991	102.7		26	1.61	1.473	91.4
$t_{½}$ (hr)	26	8.41	4.042	48.1		26	12.8	4.43	34.5
	Sulfasalazine Alone (R)					Sulfasalazine + Vadadustat (R+V)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max		N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	26	10.0	6.00	18.0		26	7.01	4.00	12.0

$\%AUC_{extrap}$: percentage of extrapolated AUC from time t to infinity; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of observations; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum observed plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, $t_{½}$: $t_{1/2}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4—6 Table 11-6 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.16－3　血漿中スルファピリジン濃度の推移：平均値±標準偏差（Day 1 及び Day 9）（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—6 Figure 11-3 より引用

(4)　メサラミンの PK（パート 2）

メサラミンの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.16－10 に示した．メサラミンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16－4 に示した．

スルファサラジンを単回単独投与又は MT-6548 と単回併用投与したときのメサラミンの曝露量（AUC）は，スルファサラジンを MT-6548 と併用投与したときの方が高かった（表 2.7.6.16－10）．メサラミンの C_{max} の平均値はスルファサラジン単独投与で 0.0366 µg/mL，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 0.0348 µg/mL であった．メサラミンの $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はスルファサラジン単独投与で 0.267 µg·h/mL，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 0.359 µg·h/mL であった．メサラミンの $AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値はスルファサラジン単独投与で 0.292 µg·h/mL，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 0.386 µg·h/mL であった．メサラミンの $t_{1/2}$ の平均値はスルファサラジン単独投与で 24.0 時間，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 26.5 時間であった．メサラミンの k_{el} の平均値はスルファサラジン単独投与で 0.0479 h^{-1}，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 0.0308 h^{-1} であった．メサラミンの t_{max} の中央値はスルファサラジン単独投与で 8.00 時間，スルファサラジンと MT-6548 併用投与で 7.99 時間であった．

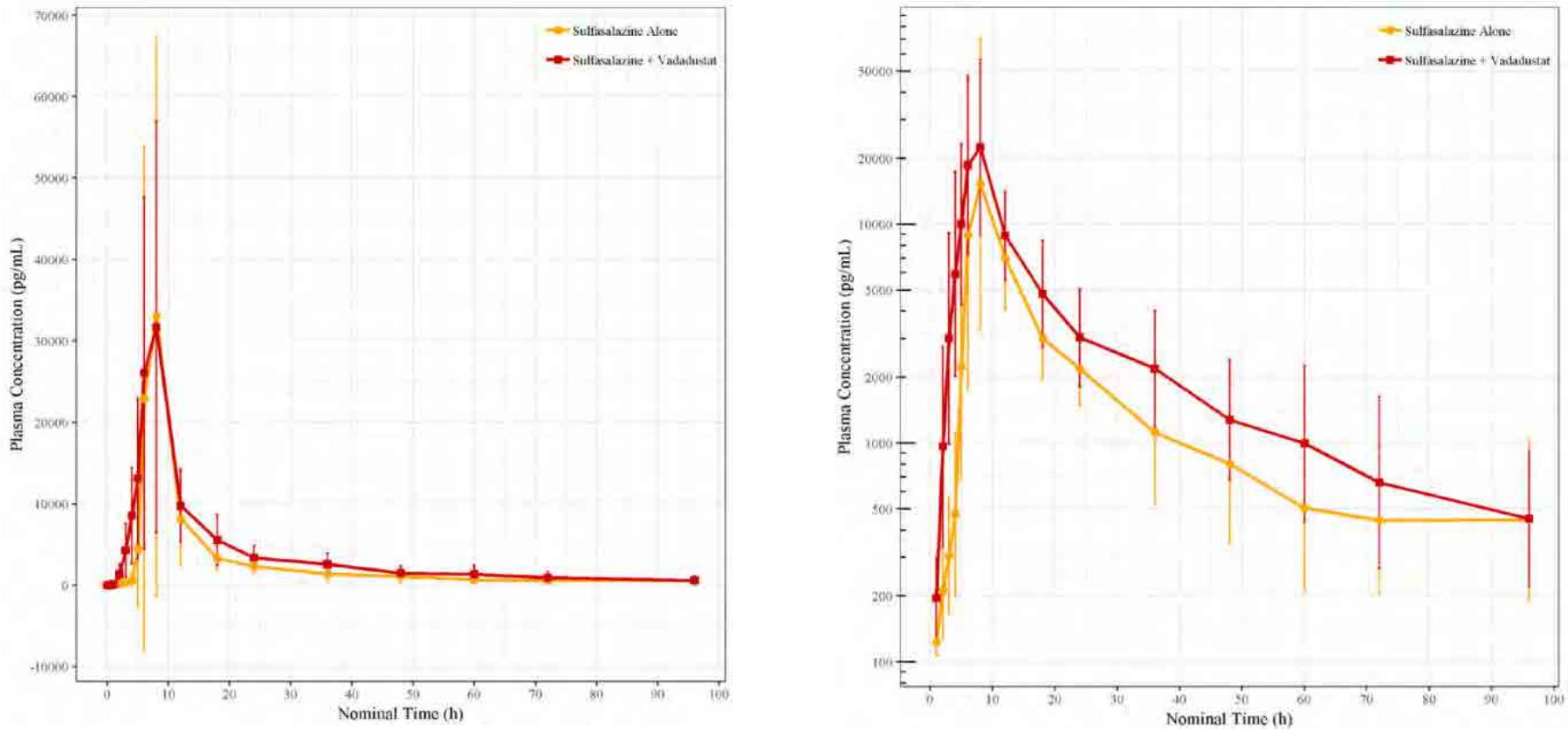
表 2.7.6.16－10　投与条件ごとのメサラミンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Sulfasalazine Alone (R)				Sulfasalazine + Vadadustat (R+V)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (h*µg/mL)	26	0.267	0.1652	62.0	26	0.359	0.1634	45.5
AUC_{inf} (h*µg/mL)	24	0.292	0.1783	61.1	26	0.386	0.1769	45.9
C_{max} (µg/mL)	26	0.0366	0.03558	97.2	26	0.0348	0.02462	70.7
K_{el} (/hr)	24	0.0479	0.02879	60.1	26	0.0308	0.01319	42.9
$\%AUC_{extrap}$ (%)	24	6.49	7.782	119.9	26	6.88	7.323	106.5
$t_{½}$ (hr)	24	24.0	19.94	83.2	26	26.5	10.84	40.9
	Sulfasalazine Alone (R)				**Sulfasalazine + Vadadustat (R+V)**			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	26	8.00	6.00	18.0	26	7.99	5.00	12.0

$\%AUC_{extrap}$: percentage of extrapolated AUC from time t to infinity; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of observations; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum observed plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, $t_{½}$: $t_{1/2}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4—6 Table 11-7 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.16－4　血漿中メサラミン濃度の推移：平均値±標準偏差（Day 1 及び Day 9）（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—6 Figure 11-4 より引用

(5) プラバスタチンの PK（パート 2）

プラバスタチンの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.16－11 に示した．プラバスタチンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16－5 に示した．

プラバスタチンを単回単独投与又は MT-6548 と単回併用投与したときのプラバスタチンの曝露量（AUC）は，プラバスタチンを MT-6548 と併用投与しても同程度であった（表 2.7.6.16－11）．C_{max} の平均値はプラバスタチン単独投与で 62.9 ng/mL，プラバスタチンと MT-6548 併用投与で 49.9 ng/mL であった．$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はプラバスタチン単独投与で 151 ng·h/mL，プラバスタチンと MT-6548 併用投与で 153 ng·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値はプラバスタチン単独投与で 153 ng·h/mL，プラバスタチンと MT-6548 併用投与で 152 ng·h/mL であった．$t_{1/2}$ の平均値はプラバスタチン単独投与で 2.82 時間，プラバスタチンと MT-6548 併用投与で 2.61 時間であった．CL/F の平均値はプラバスタチン単独投与で 361 L/h，プラバスタチンと MT-6548 併用投与で 338 L/h，k_{el} の平均値はプラバスタチン単独投与で 0.316 h^{-1}，プラバスタチンと MT-6548 併用投与で 0.295 h^{-1} であった．t_{max} の中央値はプラバスタチン単独投与で 0.995 時間，プラバスタチンと MT-6548 併用投与で 1.50 時間であった．

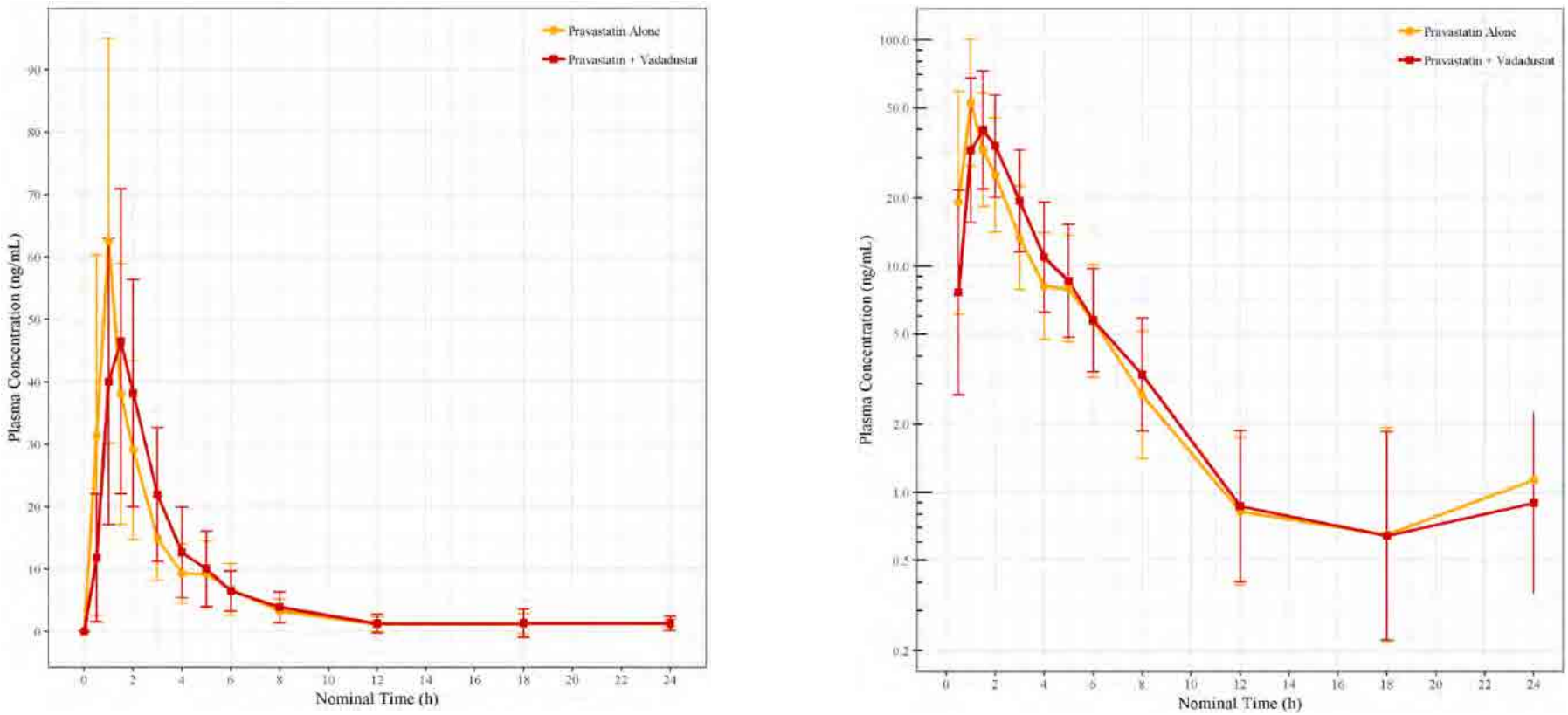
表 2.7.6.16－11　投与条件ごとのプラバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Pravastatin Alone (P)				Pravastatin + Vadadustat (P+V)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*ng/mL)	25	151	76.3	50.6	25	153	77.3	50.4
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	24	153	81.5	53.3	23	152	70.9	46.7
C_{max} (ng/mL)	25	62.9	32.49	51.7	25	49.9	23.79	47.7
K_{el} (/hr)	24	0.316	0.1040	33.0	23	0.295	0.0889	30.1
$\%AUC_{extrap}$ (%)	24	2.34	2.734	117.0	23	1.96	1.415	72.3
$t_{½}$ (hr)	24	2.82	2.444	86.6	23	2.61	0.977	37.4
CL/F (L/hr)	24	361	231.8	64.3	23	338	188.1	55.7
	Pravastatin Alone (P)				**Pravastatin + Vadadustat (P+V)**			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	25	0.995	0.496	1.50	25	1.50	0.998	2.00

$\%AUC_{extrap}$: percentage of extrapolated AUC from time t to infinity; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of observations; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum observed plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, $t_{½}$: $t_{1/2}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4—6 Table 11-8 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.16－5　血漿中プラバスタチン濃度の推移：平均値±標準偏差（Day 1 及び Day 6）（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—6 Figure 11-5 より引用

(6)　アトルバスタチンの PK（パート 3）

アトルバスタチンの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.16－12 に示した．アトルバスタチンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16－6 に示した．

アトルバスタチン単独で 1 日 1 回反復投与又は MT-6548 と併用して 1 日 1 回反復投与したときのアトルバスタチンの曝露量（AUC）は，アトルバスタチンを MT-6548 と併用投与したときの方が高かった（表 2.7.6.16－12）．C_{max} の平均値はアトルバスタチン単独投与で 19.6 ng/mL，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 20.1 ng/mL であった．$AUC_{0-\tau}$ の平均値はアトルバスタチン単独投与で 74.4 ng·h/mL，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 108 ng·h/mL であった．$AUC_{0-\infty}$ の平均値はアトルバスタチン単独投与で 78.0 ng·h/mL，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 112 ng·h/mL であった．$t_{1/2}$ の平均値はアトルバスタチン単独投与で 5.03 時間，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 5.22 時間であった．CL/F の平均値はアトルバスタチン単独投与で 580 L/h，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 415 L/h，k_{el} の平均値はアトルバスタチン単独投与で 0.140 h^{-1}，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 0.136 h^{-1} であった．t_{max} の中央値はアトルバスタチン単独投与で 0.667 時間，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 2.00 時間であった．

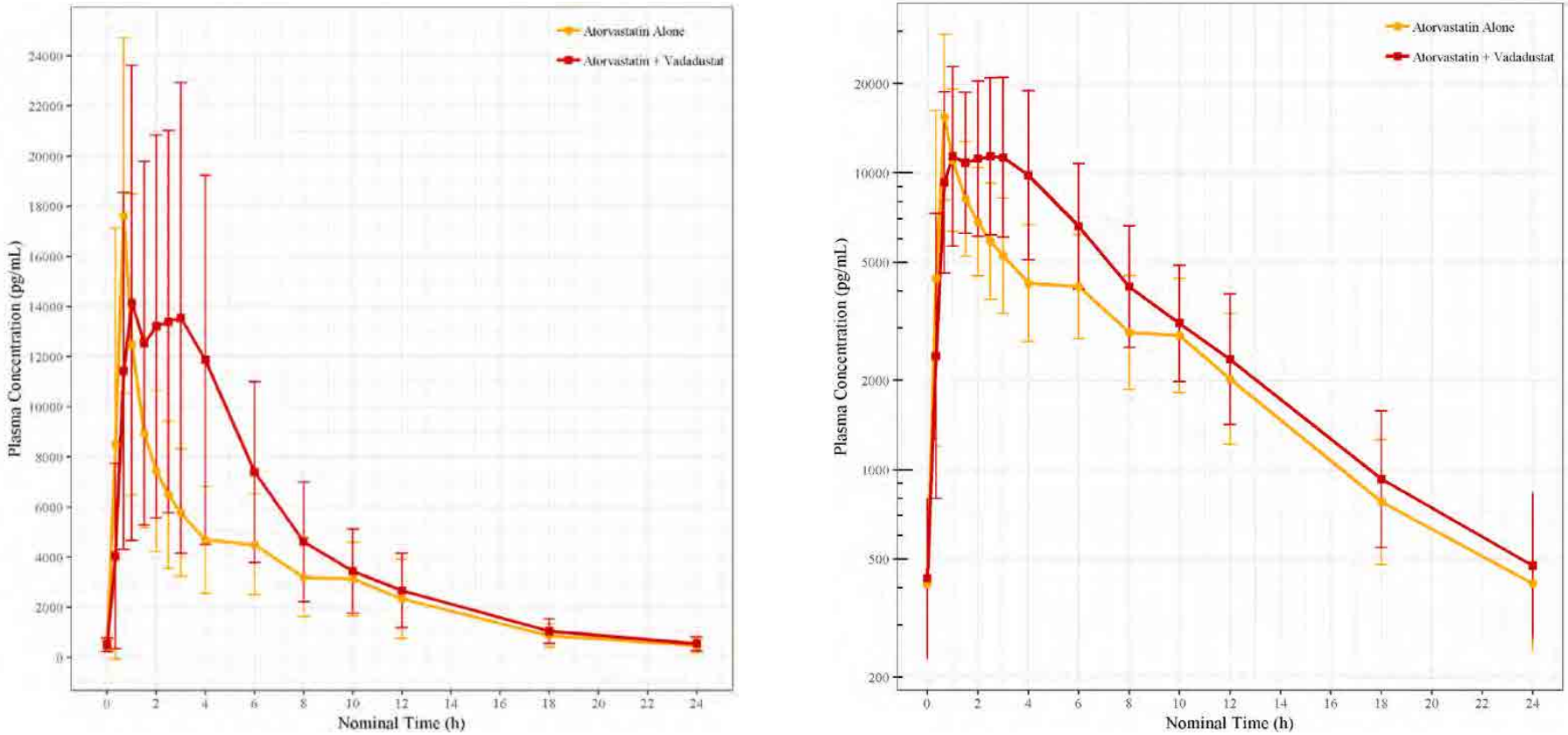
表 2.7.6.16－12　投与条件ごとのアトルバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Atorvastatin Alone (A)					Atorvastatin + Vadadustat (A+V)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%		N	Mean	SD	CV%
AUC_{tau} (hr*ng/mL)	24	74.4	29.34	39.4		24	108	47.9	44.3
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	24	78.0	31.19	40.0		24	112	48.9	43.6
C_{max} (ng/mL)	24	19.6	7.01	35.9		24	20.1	10.10	50.1
K_{el} (/hr)	24	0.140	0.0177	12.6		24	0.136	0.0221	16.2
$\%AUC_{extrap}$ (%)	24	4.48	2.132	47.6		24	4.04	2.424	60.0
$t_{½}$ (hr)	24	5.03	0.645	12.8		24	5.22	0.904	17.3
CL/F (L/hr)	24	580	186.8	32.2		24	415	156.5	37.8
	Atorvastatin Alone (A)					Atorvastatin + Vadadustat (A+V)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max		N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	24	0.667	0.328	4.00		24	2.00	0.661	4.02

$\%AUC_{extrap}$: percentage of extrapolated AUC from time t to infinity; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{tau}: AUC from time 0 to tau (tau represents the dosing interval of 24 hours); CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of observations; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum observed plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{tau}: $AUC_{0-\tau}$, AUC_{inf}: $AUC_{0-\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, $t_{½}$: $t_{1/2}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4—6 Table 11-9 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.16－6　血漿中アトルバスタチン濃度の推移：平均値±標準偏差（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—6 Figure 11-6 より引用

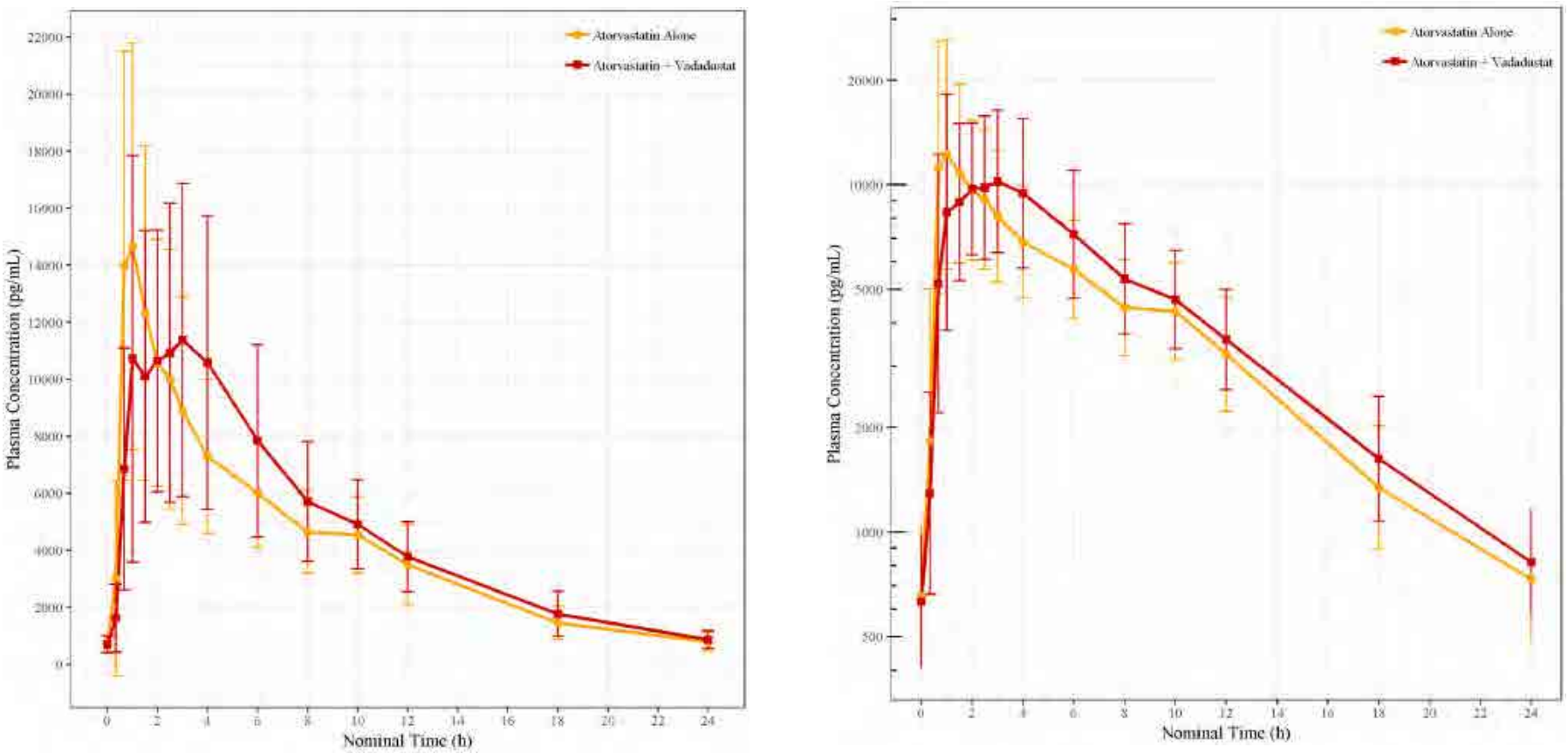
(7)　o-ヒドロキシアトルバスタチンの PK（パート 3）

o-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.16－13 に示した．o-ヒドロキシアトルバスタチンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16－7 に示した．アトルバスタチン単独で 1 日 1 回反復投与又は MT-6548 と併用して 1 日 1 回反復投与したときの o-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量（AUC）は，アトルバスタチンを MT-6548 と併用投与したときの方が高かった（表 2.7.6.16－13）．o-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} の平均値はアトルバスタチン単独投与で 16.7 ng/mL，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 14.7 ng/mL であった．o-ヒドロキシアトルバスタチンの $AUC_{0-\tau}$ の平均値はアトルバスタチン単独投与で 101 ng·h/mL，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 113 ng·h/mL であった．o-ヒドロキシアトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$の平均値はアトルバスタチン単独投与で 108 ng·h/mL，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 121 ng·h/mL であった．o-ヒドロキシアトルバスタチンの t_{max} の中央値はアトルバスタチン単独投与で 0.996 時間，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 2.00 時間であった．

表 2.7.6.16－13　投与条件ごとの o-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Atorvastatin Alone (A)				Atorvastatin + Vadadustat (A+V)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{tau} (hr*ng/mL)	24	101	32.6	32.2	24	113	38.9	34.4
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	24	108	34.9	32.4	24	121	39.9	33.1
C_{max} (ng/mL)	24	16.7	7.28	43.6	24	14.7	5.56	37.9
	Atorvastatin Alone (A)				Atorvastatin + Vadadustat (A+V)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	24	0.996	0.663	4.00	24	2.00	0.661	6.00

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{tau}: AUC from time 0 to tau (tau represents the dosing interval of 24 hours); C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation Min: minimum; Max: maximum; N: number of observations; SD: standard deviation; T_{max}: time to maximum observed plasma concentration
Vadadustat: MT-6548, AUC_{tau}: $AUC_{0-\tau}$, AUC_{inf}: $AUC_{0-\infty}$, T_{max}: t_{max}
5.3.3.4—6 Table 11-10 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.16－7　血漿中 o-ヒドロキシアトルバスタチン濃度の推移：平均値±標準偏差（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—6 Figure 11-7 より引用

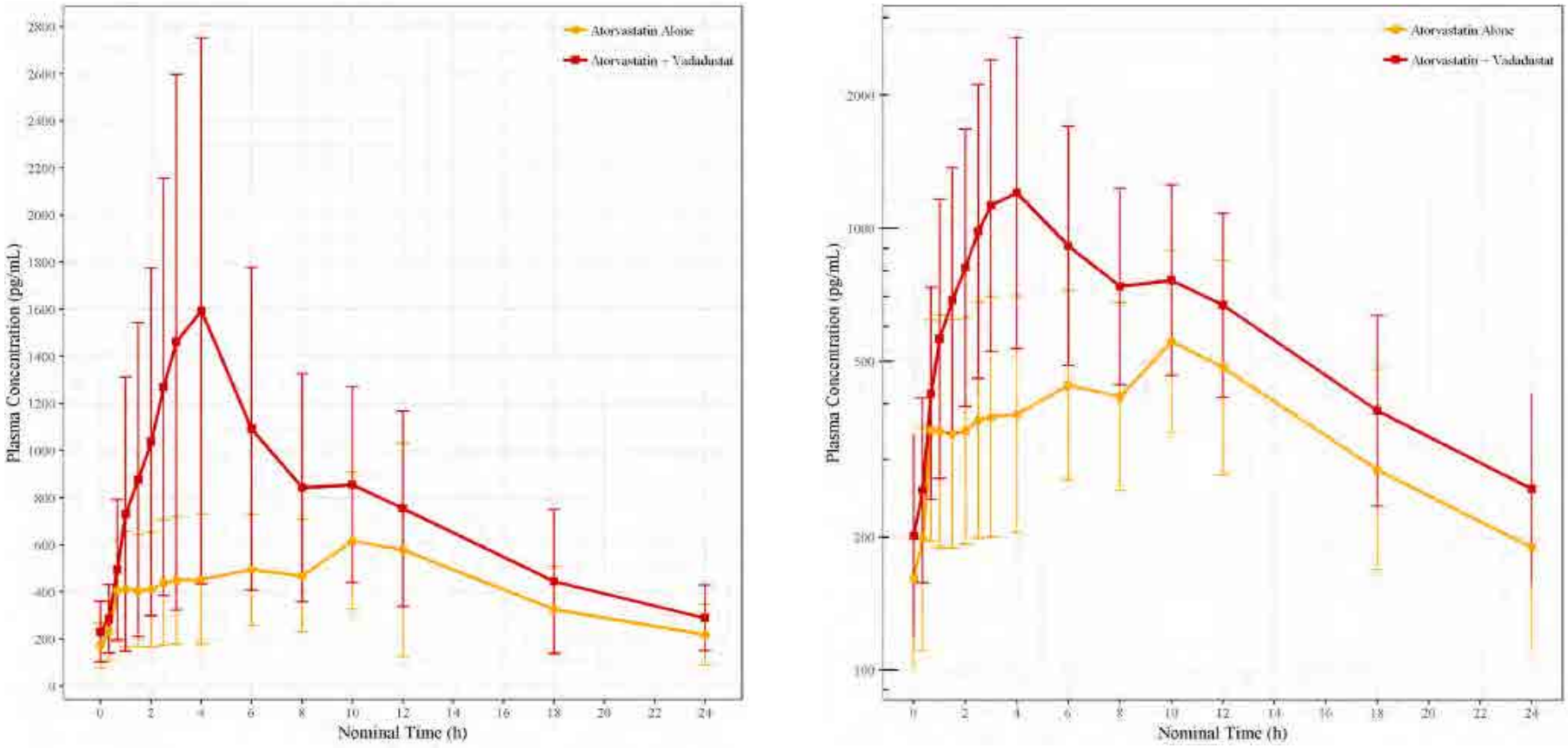
(8)　p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK（パート 3）

p-ヒドロキシアトルバスタチンの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.16－14 に示した．p-ヒドロキシアトルバスタチンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16－8 に示した．アトルバスタチン単独で 1 日 1 回反復投与又は MT-6548 と併用して 1 日 1 回反復投与したときの p-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量（AUC）は，アトルバスタチンを MT-6548 と併用投与したときの方が高かった（表 2.7.6.16－14）．p-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} の平均値はアトルバスタチン単独投与で 0.729 ng/mL，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 1.83 ng/mL であった．p-ヒドロキシアトルバスタチンの $AUC_{0-\tau}$ の平均値はアトルバスタチン単独投与で 10.1 ng·h/mL，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 17.8 ng·h/mL であった．p-ヒドロキシアトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$の平均値はアトルバスタチン単独投与で 13.0 ng·h/mL，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 21.6 ng·h/mL であった．p-ヒドロキシアトルバスタチンの t_{max} の中央値はアトルバスタチン単独投与で 10.0 時間，アトルバスタチンと MT-6548 併用投与で 3.99 時間であった．

表 2.7.6.16－14　投与条件ごとの p-ヒドロキシアトルバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Atorvastatin Alone (A)				Atorvastatin + Vadadustat (A+V)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{tau} (hr*ng/mL)	24	10.1	5.36	53.1	24	17.8	9.63	54.1
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	24	13.0	6.78	52.3	23	21.6	11.12	51.5
C_{max} (ng/mL)	24	0.729	0.4674	64.1	24	1.83	1.283	70.2
	Atorvastatin Alone (A)				Atorvastatin + Vadadustat (A+V)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	24	10.0	0.667	12.2	24	3.99	0.998	12.0

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{tau}: AUC from time 0 to tau (tau represents the dosing interval of 24 hours); C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation Min: minimum; Max: maximum; N: number of observations; SD: standard deviation; T_{max}: time to maximum observed plasma concentration
Vadadustat: MT-6548, AUC_{tau}: $AUC_{0-\tau}$, AUC_{inf}: $AUC_{0-\infty}$, T_{max}: t_{max}
5.3.3.4—6 Table 11-11 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.16－8　血漿中 p-ヒドロキシアトルバスタチン濃度の推移：平均値±標準偏差（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—6 Figure 11-8 より引用

(9)　シンバスタチンの PK（パート 3）

シンバスタチンの PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.16－15 に示した．シンバスタチンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16－9 に示した．

シンバスタチンを単回単独投与又は MT-6548 と単回併用投与したときのシンバスタチンの曝露量（AUC）は，シンバスタチンを MT-6548 と併用投与したときの方が高かった（表 2.7.6.16－15）．C_{max} の平均値はシンバスタチン単独投与で 11.1 ng/mL，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 12.4 ng/mL であった．$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はシンバスタチン単独投与で34.3 ng·h/mL, シンバスタチンと MT-6548 併用投与で64.3 ng·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値はシンバスタチン単独投与で 37.5 ng·h/mL，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 68.9 ng·h/mL であった. $t_{1/2}$ の平均値はシンバスタチン単独投与で 6.02 時間，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 6.22 時間であった．CL/F の平均値はシンバスタチン単独投与で 1450 L/h，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 693 L/h，k_{el} の平均値はシンバスタチン単独投与で 0.146 h^{-1}，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 0.123 h^{-1} であった．t_{max} の中央値はシンバスタチン単独投与で 0.994 時間，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 2.00 時間であった．

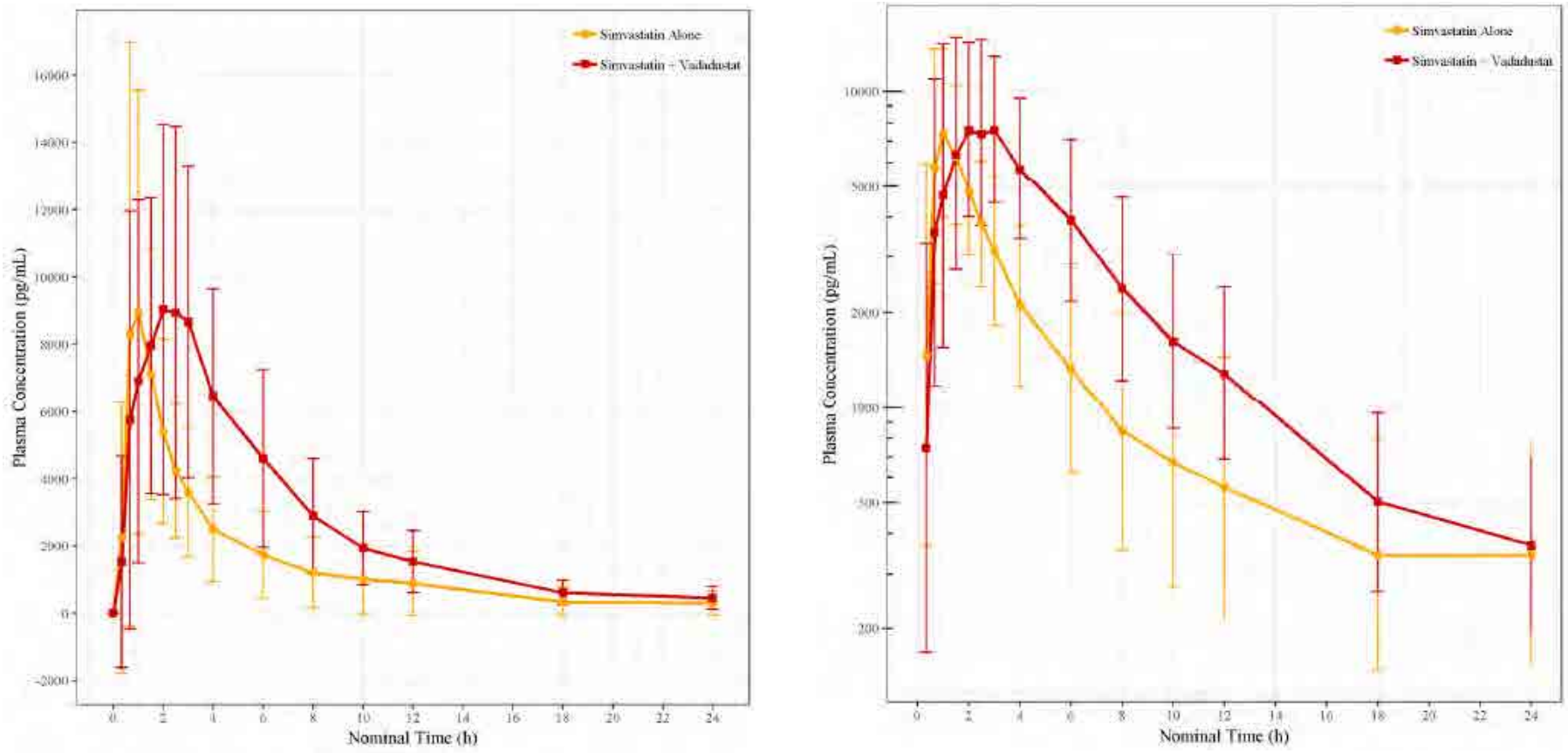
表 2.7.6.16－15　投与条件ごとのシンバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Simvastatin Alone (S)				Simvastatin + Vadadustat (S+V)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*ng/mL)	23	34.3	17.67	51.6	23	64.3	26.57	41.3
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	23	37.5	19.92	53.1	23	68.9	28.36	41.1
C_{max} (ng/mL)	23	11.1	8.32	74.7	23	12.4	5.67	45.6
K_{el} (/hr)	23	0.146	0.0671	45.9	23	0.123	0.0370	30.0
$\%AUC_{extrap}$ (%)	23	7.64	7.655	100.2	23	6.43	6.046	94.0
$t_{½}$ (hr)	23	6.02	3.373	56.1	23	6.22	2.181	35.1
CL/F (L/hr)	23	1450	982.1	67.6	23	693	309.1	44.6
	Simvastatin Alone (S)				Simvastatin + Vadadustat (S+V)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	23	0.994	0.328	2.99	23	2.00	0.662	7.99

$\%AUC_{extrap}$: percentage of extrapolated AUC from time t to infinity; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of observations; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum observed plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, $t_{½}$: $t_{1/2}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4—6 Table 11-12 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.16－9　血漿中シンバスタチン濃度の推移：平均値±標準偏差（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—6 Figure 11-9 より引用

(10) β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の PK（パート 3）

β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.16－16 に示した．β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.16－10 に示した．

シンバスタチンを単回単独投与又は MT-6548 と単回併用投与したときの β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の曝露量（AUC）は，シンバスタチンを MT-6548 と併用投与したときの方が高かった（表 2.7.6.16－16）．β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の C_{max} の平均値はシンバスタチン単独投与で 2.30 ng/mL，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 6.95 ng/mL であった．β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値はシンバスタチン単独投与で 21.9 ng·h/mL，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 57.9 ng·h/mL であった．β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値はシンバスタチン単独投与で 24.9 ng·h/mL，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 61.3 ng·h/mL であった．β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の $t_{1/2}$ の平均値はシンバスタチン単独投与で 4.71 時間，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 3.82 時間であった．β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の k_{el} の平均値はシンバスタチン単独投与で 0.174 h^{-1}，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 0.194 h^{-1} であった．β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の t_{max} の中央値はシンバスタチン単独投与で 4.00 時間，シンバスタチンと MT-6548 併用投与で 4.00 時間であった．

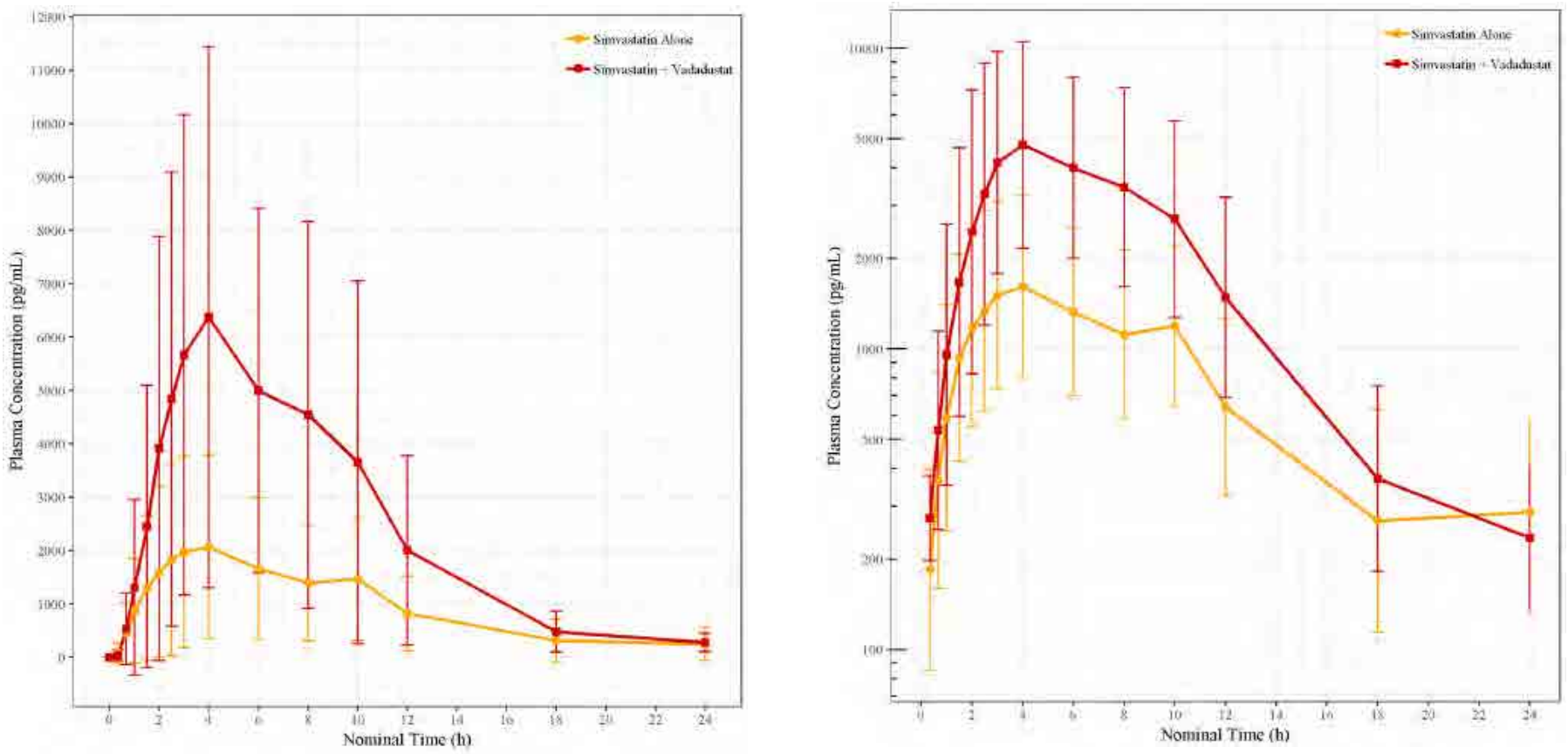
表 2.7.6.16－16　投与条件ごとの β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Simvastatin Alone (S)				Simvastatin + Vadadustat (S+V)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*ng/mL)	23	21.9	17.78	81.2	23	57.9	43.44	75.1
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	22	24.9	19.25	77.3	22	61.3	43.75	71.3
C_{max} (ng/mL)	23	2.30	1.828	79.5	23	6.95	5.189	74.6
K_{el} (/hr)	22	0.174	0.0665	38.2	22	0.194	0.0528	27.3
$t_{½}$ (hr)	22	4.71	2.186	46.4	22	3.82	1.010	26.4
	Simvastatin Alone (S)				Simvastatin + Vadadustat (S+V)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	23	4.00	1.99	10.0	23	4.00	1.50	7.99

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of observations; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum observed plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-last}}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $t_{½}$: $t_{1/2}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4—6 Table 11-13 より引用



Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.16－10　血漿中 β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体濃度の推移：平均値±標準偏差（左；リニアスケール，右；片対数スケール）
（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—6 Figure 11-10 より引用

(11) 統計解析

対数変換した各薬剤の $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} について，分散分析により単独投与（Reference）時と MT-6548 との併用投与（Test）時の各パラメータの幾何平均値の比及びその 90%CI を算出した.

1) ロスバスタチン投与時の統計解析

ロスバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，ロスバスタチンの主評価パラメータ $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 252.86%，246.86%及び 274.80%であった（表 2.7.6.16－17）.

表 2.7.6.16－17　ロスバスタチン投与時の薬物動態パラメータの統計解析：ロスバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの比較（薬物動態解析対象集団）

Comparison (Test versus Ref.)	Analyte	Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio (T/R)[1] (%)	90% Geometric CI[2]		Intra-Subject CV (%)[3]
			Test	Ref.		Lower (%)	Upper (%)	
Rosuvastatin + Vadadustat vs Rosuvastatin Alone	Rosuvastatin	AUC_{last} (hr*ng/mL)	248.86	98.42	252.86	231.85	275.77	21.02
		AUC_{inf} (hr*ng/mL)	253.73	102.78	246.86	227.08	268.36	20.23
		C_{max} (ng/mL)	27.92	10.16	274.80	246.28	306.62	26.74

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CI: confidence interval; CV%: coefficient of variation; LSM: Least Square Mean; Ref: Reference

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

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

[3] Calculated according to formula: SQRT (exp (MSE) - 1) * 100.

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-last}}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$

5.3.3.4—6 Table 11-14 より引用

2) スルファサラジン投与時の統計解析

スルファサラジンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，スルファサラジンの主評価パラメータ $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 453.94%，457.87%及び 275.32%であった（表 2.7.6.16－18）.

スルファサラジンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，スルファピリジンの主評価パラメータ $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 97.89%，98.53%及び 84.81%であった（表 2.7.6.16－18）.

スルファサラジンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，メサラミンの主評価パラメータ $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 144.43%，139.10%及び 119.13%であった（表 2.7.6.16－18）.

表 2.7.6.16－18　スルファサラジン投与時の薬物動態パラメータの統計解析：スルファサラジンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの比較（薬物動態解析対象集団）

Comparison (Test versus Ref.)	Analyte	Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio (Test/Ref.)[1] (%)	90% Geometric CI[2]		Intra-Subject CV (%)[3]
			Test	Ref.		Lower (%)	Upper (%)	
Sulfasalazine + Vadadustat vs Sulfasalazine Alone	Sulfasalazine	AUC_{last} (hr*ug/mL)	373.01	82.17	453.94	375.51	548.75	41.70
		AUC_{inf} (hr*ug/mL)	378.70	82.71	457.87	378.24	554.28	42.03
		C_{max} (ug/mL)	26.72	9.70	275.32	233.07	325.22	36.28
	Sulfapyridine	AUC_{last} (hr*ug/mL)	41.52	42.42	97.89	90.01	106.46	17.86
		AUC_{inf} (hr*ug/mL)	42.21	42.84	98.53	90.76	106.97	17.48
		C_{max} (ug/mL)	2.19	2.58	84.81	77.51	92.78	19.15
	5-Amino-salicylic Acid	AUC_{last} (hr*ug/mL)	0.32	0.22	144.43	115.56	180.51	49.81
		AUC_{inf} (hr*ug/mL)	0.34	0.25	139.10	110.01	175.89	50.22
		C_{max} (ug/mL)	0.03	0.02	119.13	86.69	163.71	75.42

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CI: confidence interval; CV%: coefficient of variation; LSM: Least Square Mean; Ref: Reference

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

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

[3] Calculated according to formula: SQRT (exp (MSE) - 1) * 100.

Vadadustat: MT-6548, 5-Aminosalicylic Acid: Mesalamine, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$

5.3.3.4—6 Table 11-15 より引用

3)　プラバスタチン投与時の統計解析

プラバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，プラバスタチンの主評価パラメータ $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 102.98%，102.03%及び 82.74%であった（表 2.7.6.16－19）．

表 2.7.6.16－19　プラバスタチン投与時の薬物動態パラメータの統計解析：プラバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの比較（薬物動態解析対象集団）

Comparison (Test versus Ref.)	Analyte	Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio (Test/Ref.)[1] (%)	90% Geometric CI[2]		Intra-Subject CV (%)[3]
			Test	Ref.		Lower (%)	Upper (%)	
Pravastatin + Vadadustat vs Pravastatin Alone	Pravastatin	AUC_{last} (hr*ng/mL)	134.34	130.46	102.98	92.80	114.27	21.76
		AUC_{inf} (hr*ng/mL)	137.00	134.27	102.03	90.87	114.56	22.60
		C_{max} (ng/mL)	44.01	53.19	82.74	72.27	94.73	28.53

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CI: confidence interval; CV%: coefficient of variation; LSM: Least Square Mean; Ref: Reference

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

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

[3] Calculated according to formula: SQRT (exp (MSE) - 1) * 100.

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$

5.3.3.4—6 Table 11-16 より引用

4)　アトルバスタチン投与時の統計解析

アトルバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，アトルバスタチンの主評価パラメータ $AUC_{0\text{-}\tau}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，

それぞれ 142.69%，142.05%及び 100.45%であった（表 2.7.6.16－20）.

アトルバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，o-ヒドロキシアトルバスタチンの主評価パラメータ $AUC_{0-\tau}$，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 111.34%，112.01%及び 91.20%であった（表 2.7.6.16－20）.

アトルバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，p-ヒドロキシアトルバスタチンの主評価パラメータ $AUC_{0-\tau}$，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 175.60%，167.57%及び 230.48%であった（表 2.7.6.16－20）.

表 2.7.6.16－20　アトルバスタチン投与時の薬物動態パラメータの統計解析：アトルバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの比較（薬物動態解析対象集団）

Comparison (Test versus Ref.)	Analyte	Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio (Test/Ref.)[1] (%)	90% Geometric CI[2]		Intra-Subject CV (%)[3]
			Test	Ref.		Lower (%)	Upper (%)	
Atorvastatin + Vadadustat vs Atorvastatin Alone	Atorvastatin	AUC_{tau} (hr*ng/mL)	99.50	69.73	142.69	135.94	149.78	9.82
		AUC_{inf} (hr*ng/mL)	103.72	73.02	142.05	135.42	149.00	9.69
		C_{max} (ng/mL)	18.05	17.97	100.45	85.30	118.30	33.98
	o-hydroxyatorvastatin	AUC_{tau} (hr*ng/mL)	106.83	95.95	111.34	106.16	116.77	9.64
		AUC_{inf} (hr*ng/mL)	114.38	102.11	112.01	106.91	117.36	9.44
		C_{max} (ng/mL)	13.71	15.04	91.20	80.47	103.36	25.72
	p-hydroxyatorvastatin	AUC_{tau} (hr*ng/mL)	15.66	8.92	175.60	162.70	189.52	15.51
		AUC_{inf} (hr*ng/mL)	19.18	11.45	167.57	155.95	180.06	14.27
		C_{max} (ng/mL)	1.44	0.62	230.48	192.41	276.08	37.74

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{tau}: AUC from time 0 to tau (tau represents the dosing interval of 24 hours); C_{max}: maximum observed plasma concentration; CI: confidence interval; CV%: coefficient of variation; LSM: Least Square Mean; Ref: Reference

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

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

[3] Calculated according to formula: SQRT (exp (MSE) - 1) * 100.

Vadadustat: MT-6548, AUC_{tau}: $AUC_{0-\tau}$, AUC_{inf}: $AUC_{0-\infty}$

5.3.3.4—6 Table 11-17 より引用

5)　シンバスタチン投与時の統計解析

シンバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，シンバスタチンの主評価パラメータ AUC_{0-last}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 197.41%，194.56%及び 123.15%であった（表 2.7.6.16－21）.

シンバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の主評価パラメータ AUC_{0-last}，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 262.90%，246.21%及び 291.84%であった（表 2.7.6.16－21）.

表 2.7.6.16－21　シンバスタチン投与時の薬物動態パラメータの統計解析：シンバスタチンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの比較（薬物動態解析対象集団）

Comparison (Test versus Ref.)	Analyte	Parameter (unit)	Geometric LSM		Ratio (Test/Ref.)[1] (%)	90% Geometric CI[2]		Intra-Subject CV (%)[3]
			Test	Ref.		Lower (%)	Upper (%)	
Simvastatin + Vadadustat vs Simvastatin Alone	Simvastatin	AUC_{last} (hr*ng/mL)	59.03	29.90	197.41	174.39	223.47	24.86
		AUC_{inf} (hr*ng/mL)	63.23	32.50	194.56	169.77	222.97	27.41
		C_{max} (ng/mL)	11.27	9.16	123.15	104.55	145.05	33.19
	Simvastatin Hydroxy Acid	AUC_{last} (hr*ng/mL)	45.56	17.33	262.90	235.56	293.42	21.95
		AUC_{inf} (hr*ng/mL)	49.63	20.16	246.21	218.73	277.15	23.11
		C_{max} (ng/mL)	5.39	1.85	291.84	260.40	327.07	22.80

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CI: confidence interval; CV%: coefficient of variation; LSM: Least Square Mean; Ref: Reference

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

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

[3] Calculated according to formula: SQRT (exp (MSE) - 1) * 100.

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$

5.3.3.4—6 Table 11-18 より引用

2.7.6.16.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

(a)　ロスバスタチン

全体で，52.9%（18／34 名）の被験者で計 64 件の有害事象が認められた．16 件がロスバスタチン単独投与，34 件が MT-6548 単独投与，14 件がロスバスタチンと MT-6548 の併用投与で報告された（表 2.7.6.16－22）．

重篤な有害事象は認められなかった．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 2.7.6.16－22　有害事象の要約：ロスバスタチン（安全性解析対象集団）

	Rosuvastatin Alone (N=34) n (%) E	Vadadustat Alone (N=34) n (%) E	Rosuvastatin + Vadadustat (N=33) n (%) E	Overall (N=34) n (%) E
Any TEAE	6 (17.6) 16	12 (35.3) 34	11 (33.3) 14	18 (52.9) 64
Severity				
Mild	4 (11.8) 13	11 (32.4) 33	10 (30.3) 13	14 (41.2) 59
Moderate	2 (5.9) 3	1 (2.9) 1	1 (3.0) 1	4 (11.8) 5
Severe	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	2 (5.9) 7	12 (35.3) 29	7 (21.2) 9	14 (41.2) 45
Severity				
Mild	2 (5.9) 7	11 (32.4) 28	7 (21.2) 9	13 (38.2) 44
Moderate	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Severe	0	0	0	0

表 2.7.6.16－22　有害事象の要約：ロスバスタチン（安全性解析対象集団）（続き）

	Rosuvastatin Alone (N=34) n (%) E	Vadadustat Alone (N=34) n (%) E	Rosuvastatin + Vadadustat (N=33) n (%) E	Overall (N=34) n (%) E
Any TEAEs Leading to Withdrawal from Treatment by Investigator	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1
Severity				
Mild	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1
Moderate	0	0	0	0
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

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category; TEAEs: treatment-emergent adverse events
'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
All adverse events are coded using MedDRA version 21.0.
Each subject only contributed once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences. In the Rosuvastatin + Vadadustat Treatment, 'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from both treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—6 Table 12-1 より引用

(b)　スルファサラジン

全体で，61.5%（16／26 名）の被験者で計 39 件の有害事象が認められた．12 件がスルファサラジン単独投与，13 件が MT-6548 単独投与，14 件がスルファサラジンと MT-6548 の併用投与で報告された（表 2.7.6.16－23）．

重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった．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 2.7.6.16－23　有害事象の要約：スルファサラジン（安全性解析対象集団）

	Sulfasalazine Alone (N=26) n (%) E	Vadadustat Alone (N=26) n (%) E	Sulfasalazine + Vadadustat (N=26) n (%) E	Overall (N=26) n (%) E
Any TEAE	8 (30.8) 12	8 (30.8) 13	7 (26.9) 14	16 (61.5) 39
Severity				
Mild	7 (26.9) 11	8 (30.8) 13	6 (23.1) 13	14 (53.8) 37
Moderate	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1	2 (7.7) 2
Severe	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	6 (23.1) 7	8 (30.8) 12	4 (15.4) 8	13 (50.0) 27
Severity				
Mild	6 (23.1) 7	8 (30.8) 12	3 (11.5) 7	12 (46.2) 26
Moderate	0	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1
Severe	0	0	0	0
Any TEAEs Leading to Withdrawal from Treatment by Investigator	0	0	0	0
Severity				
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
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

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category; TEAEs: treatment-emergent adverse events
'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
All adverse events are coded using MedDRA version 21.0.
Each subject only contributed once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences. In the Sulfasalazine + Vadadustat Treatment, 'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from both treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—6 Table 12-2 より引用

(c)　プラバスタチン

全体で，50.0%（13／26 名）の被験者で計 27 件の有害事象が認められた．7 件がプラバスタチン単独投与，11 件が MT-6548 単独投与，9 件がプラバスタチンと MT-6548 の併用投与で報告された（表 2.7.6.16－24）．

1 名が，被験者からの中止の申し出より治験を中止した．

重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった．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 2.7.6.16－24　有害事象の要約：プラバスタチン（安全性解析対象集団）

	Pravastatin Alone (N=26) n (%) E	Vadadustat Alone (N=26) n (%) E	Pravastatin + Vadadustat (N=25) n (%) E	Overall (N=26) n (%) E
Any TEAE	5 (19.2) 7	8 (30.8) 11	5 (20.0) 9	13 (50.0) 27
Severity				
Mild	5 (19.2) 7	8 (30.8) 11	4 (16.0) 8	12 (46.2) 26
Moderate	0	0	1 (4.0) 1	1 (3.8) 1
Severe	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	3 (11.5) 3	6 (23.1) 9	3 (12.0) 6	10 (38.5) 18
Severity				
Mild	3 (11.5) 3	6 (23.1) 9	3 (12.0) 6	10 (38.5) 18
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
Any TEAEs Leading to Withdrawal from Treatment by Investigator	0	0	0	0
Severity				
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
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

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category; TEAEs: treatment-emergent adverse events
'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
All adverse events are coded using MedDRA version 21.0.
Each subject only contributed once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences. In the Pravastatin + Vadadustat Treatment, 'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from both treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—6 Table 12-3 より引用

(d)　アトルバスタチン

全体で，54.2%（13／24 名）の被験者で計 31 件の有害事象が報告された．11 件がアトルバスタチン単独投与，20 件がアトルバスタチンと MT-6548 の併用投与で報告された（表 2.7.6.16－25）．

重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった．上咽頭炎（感冒症状）の 1 件を除き，その他の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 2.7.6.16－25　有害事象の要約：アトルバスタチン（安全性解析対象集団）

	Atorvastatin Alone (N=24) n (%) E	Atorvastatin+ Vadadustat (N=24) n (%) E	Overall (N=24) n (%) E
Any TEAE	7 (29.2) 11	11 (45.8) 20	13 (54.2) 31
Severity			
Mild	7 (29.2) 11	11 (45.8) 20	13 (54.2) 31
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	6 (25.0) 10	10 (41.7) 16	11 (45.8) 26
Severity			
Mild	6 (25.0) 10	10 (41.7) 16	11 (45.8) 26
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Any TEAEs Leading to Withdrawal from Treatment by Investigator	0	0	0
Severity			
Mild	0	0	0
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Any Serious TEAE	0	0	0
Any Drug-Related Serious TEAE	0	0	0
Any Serious TEAEs Leading to Withdrawal	0	0	0
Death	0	0	0

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category; TEAEs: treatment-emergent adverse events
'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
All adverse events are coded using MedDRA version 21.0.
Each subject only contributed once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences. In the Atorvastatin + Vadadustat Treatment, 'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from both treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—6 Table 12-4 より引用

(e)　シンバスタチン

全体で，45.8%（11／24 名）の被験者で計 58 件の有害事象が報告された．2 件がシンバスタチン単独投与，49 件が MT-6548 単独投与，7 件がシンバスタチンと MT-6548 の併用投与で報告された（表 2.7.6.16－26）．

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった．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 2.7.6.16－26　有害事象の要約：シンバスタチン（安全性解析対象集団）

	Simvastatin Alone (N=24) n (%) E	Vadadustat Alone (N=24) n (%) E	Simvastatin+ Vadadustat (N=23) n (%) E	Overall (N=24) n (%) E
Any TEAE	1 (4.2) 2	11 (45.8) 49	2 (8.7) 7	11 (45.8) 58
Severity				
Mild	1 (4.2) 2	8 (33.3) 45	2 (8.7) 7	8 (33.3) 54
Moderate	0	3 (12.5) 4	0	3 (12.5) 4
Severe	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	1 (4.2) 2	10 (41.7) 46	2 (8.7) 6	10 (41.7) 54
Severity				
Mild	1 (4.2) 2	7 (29.2) 42	2 (8.7) 6	7 (29.2) 50
Moderate	0	3 (12.5) 4	0	3 (12.5) 4
Severe	0	0	0	0
Any TEAEs Leading to Withdrawal from Treatment by Investigator	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Severity				
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 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

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category; TEAEs: treatment-emergent adverse events
'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
All adverse events are coded using MedDRA version 21.0.
Each subject only contributed once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences. In the Simvastatin + Vadadustat Treatment, 'Drug-Related' refers to either of the two drugs.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from both treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4―6 Table 12-5 より引用

2)　有害事象の表示

(a)　ロスバスタチン

ロスバスタチンアームで認められた有害事象を，器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）別に表 2.7.6.16－27 に示した.

全体で，52.9%（18／34 名）の被験者で計 64 件の有害事象が認められた．16 件がロスバスタチン単独投与，34 件が MT-6548 単独投与，14 件がロスバスタチンと MT-6548 の併用投与で報告された.

治験担当医師により，これらの有害事象の大部分は程度が軽度で，45 件が治験薬との関連ありと判断された．関連ありと判断された有害事象の多く（被験者の 25%超）は SOC が「胃腸障害」又は「神経系障害」であり，この 2 つの SOC の中の 19 件が MT-6548 との関連ありと判断された. 被験者の 10%超で報告された有害事象（PT）は，頭痛及び悪心であった．頭痛 1 件及び悪心 3 件は，治験担当医師により MT-6548 との関連ありと判断された.

1 名がシラミ寄生に対して投薬治療を要したため，治験薬の投与を中止した（医師の判断）．本事象は治験薬との関連なしと判断され，ジメチコン及びカラミンの局所投与後に回復した.

表 2.7.6.16－27　器官別大分類及び基本語別有害事象：ロスバスタチン（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Rosuvastatin Alone (N=34)**	**Vadadustat Alone (N=34)**	**Rosuvastatin +Vadadustat (N=33)**	**Overall (N=34)**
Number of TEAEs		E	16	34	14	64
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	6 (17.6)	12 (35.3)	11 (33.3)	18 (52.9)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	n (%) E	3 (8.8) 4	7 (20.6) 11	3 (9.1) 4	9 (26.5) 19
Nausea	悪心	n (%) E	2 (5.9) 2	2 (5.9) 2	1 (3.0) 1	4 (11.8) 5
Abdominal pain	腹痛	n (%) E	0	3 (8.8) 3	0	3 (8.8) 3
Diarrhoea	下痢	n (%) E	1 (2.9) 1	0	1 (3.0) 1	2 (5.9) 2
Dyspepsia	消化不良	n (%) E	0	2 (5.9) 2	0	2 (5.9) 2
Flatulence	鼓腸	n (%) E	0	1 (2.9) 1	1 (3.0) 1	2 (5.9) 2
Abdominal pain lower	下腹部痛	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Abdominal pain upper	上腹部痛	n (%) E	0	0	1 (3.0) 1	1 (2.9) 1
Constipation	便秘	n (%) E	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1
Eructation	おくび	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Faeces soft	軟便	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	n (%) E	4 (11.8) 4	5 (14.7) 5	2 (6.1) 2	9 (26.5) 11
Headache	頭痛	n (%) E	3 (8.8) 3	2 (5.9) 2	0	4 (11.8) 5
Dizziness	浮動性めまい	n (%) E	1 (2.9) 1	1 (2.9) 1	0	2 (5.9) 2
Somnolence	傾眠	n (%) E	0	2 (5.9) 2	0	2 (5.9) 2
Paraesthesia	錯感覚	n (%) E	0	0	1 (3.0) 1	1 (2.9) 1
Sciatica	坐骨神経痛	n (%) E	0	0	1 (3.0) 1	1 (2.9) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	n (%) E	3 (8.8) 4	2 (5.9) 3	2 (6.1) 3	6 (17.6) 10
Myalgia	筋肉痛	n (%) E	1 (2.9) 1	2 (5.9) 3	1 (3.0) 1	3 (8.8) 5
Back pain	背部痛	n (%) E	1 (2.9) 1	0	2 (6.1) 2	3 (8.8) 3
Arthralgia	関節痛	n (%) E	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1
Torticollis	斜頸	n (%) E	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	n (%) E	0	3 (8.8) 7	1 (3.0) 1	4 (11.8) 8
Feeling hot	熱感	n (%) E	0	3 (8.8) 3	0	3 (8.8) 3
Feeling of body temperature change	体温変動感	n (%) E	0	1 (2.9) 1	1 (3.0) 1	2 (5.9) 2
Asthenia	無力症	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Discomfort	不快感	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Eye disorders	**眼障害**	n (%) E	0	1 (2.9) 1	1 (3.0) 1	2 (5.9) 2
Eye irritation	眼刺激	n (%) E	0	0	1 (3.0) 1	1 (2.9) 1
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1

表 2.7.6.16－27　器官別大分類及び基本語別有害事象：ロスバスタチン（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Rosuvastatin Alone (N=34)**	**Vadadustat Alone (N=34)**	**Rosuvastatin +Vadadustat (N=33)**	**Overall (N=34)**
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	n (%) E	0	2 (5.9) 2	0	2 (5.9) 2
Dysuria	排尿困難	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Pollakiuria	頻尿	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	n (%) E	1 (2.9) 1	0	1 (3.0) 1	2 (5.9) 2
Dysmenorrhoea	月経困難症	n (%) E	0	0	1 (3.0) 1	1 (2.9) 1
Metrorrhagia	不正子宮出血	n (%) E	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器，胸郭および縦隔障害**	n (%) E	1 (2.9) 1	0	1 (3.0) 1	2 (5.9) 2
Nasal congestion	鼻閉	n (%) E	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	n (%) E	0	0	1 (3.0) 1	1 (2.9) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	n (%) E	0	1 (2.9) 1	1 (3.0) 1	2 (5.9) 2
Pruritus	そう痒症	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Rash	発疹	n (%) E	0	0	1 (3.0) 1	1 (2.9) 1
Vascular disorders	**血管障害**	n (%) E	0	2 (5.9) 2	0	2 (5.9) 2
Hot flush	ほてり	n (%) E	0	2 (5.9) 2	0	2 (5.9) 2
Cardiac disorders	**心臓障害**	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Palpitations	動悸	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Ear discomfort	耳不快感	n (%) E	0	1 (2.9) 1	0	1 (2.9) 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	n (%) E	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1
Lice infestation	シラミ寄生	n (%) E	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	n (%) E	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1
Decreased appetite	食欲減退	n (%) E	1 (2.9) 1	0	0	1 (2.9) 1

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category; TEAEs: treatment-emergent adverse events
Each subject only contributed once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from both treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version: 21.0
5.3.3.4—6 Table 12-6 より引用（一部改変）

(b)　スルファサラジン

スルファサラジンアームで認められた有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.16－28 に示した．

全体で，61.5%（16／26 名）の被験者で計 39 件の有害事象が認められた．12 件がスルファサラジン単独投与，13 件が MT-6548 単独投与，14 件がスルファサラジンと MT-6548 の併用投与で報告された．

治験担当医師により，これらの有害事象の大部分は程度が軽度で，27 件が治験薬との関連ありと判断された．関連ありと判断された有害事象の多く（被験者の 25%超）は SOC が「胃腸障害」であり，この SOC の中の 13 件が MT-6548 との関連ありと判断された．被験者の 10%超で報告された有害事象（PT）は，頭痛，便秘，下痢及び軟便であった．頭痛 2 件，下痢 3 件及び軟便 3 件は，治験担当医師により MT-6548 との関連ありと判断された．便秘はスルファサラジンの単独投与後に認められた．

表 2.7.6.16－28　器官別大分類及び基本語別有害事象：スルファサラジン（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Sulfasalazine Alone (N=26)**	**Vadadustat Alone (N=26)**	**Sulfasalazine +Vadadustat (N=26)**	**Overall (N=26)**
Number of TEAEs		E	12	13	14	39
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	8 (30.8)	8 (30.8)	7 (26.9)	16 (61.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	n (%) E	3 (11.5) 3	5 (19.2) 8	3 (11.5) 5	7 (26.9) 16
Constipation	便秘	n (%) E	3 (11.5) 3	0	0	3 (11.5) 3
Diarrhoea	下痢	n (%) E	0	2 (7.7) 2	1 (3.8) 1	3 (11.5) 3
Faeces soft	軟便	n (%) E	0	2 (7.7) 2	1 (3.8) 1	3 (11.5) 3
Abdominal pain	腹痛	n (%) E	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1	2 (7.7) 2
Nausea	悪心	n (%) E	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1	2 (7.7) 2
Abdominal discomfort	腹部不快感	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Dyspepsia	消化不良	n (%) E	0	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1
Frequent bowel movements	排便回数増加	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	n (%) E	2 (7.7) 2	0	2 (7.7) 3	4 (15.4) 5
Headache	頭痛	n (%) E	2 (7.7) 2	0	2 (7.7) 3	4 (15.4) 5
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	n (%) E	2 (7.7) 3	0	0	2 (7.7) 3
Pruritus	そう痒症	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Rash	発疹	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Rash papular	丘疹性皮疹	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	n (%) E	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1	2 (7.7) 2
Fatigue	疲労	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Feeling of body temperature change	体温変動感	n (%) E	0	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	n (%) E	0	0	2 (7.7) 2	2 (7.7) 2
Tinea pedis	足部白癬	n (%) E	0	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1
Urinary tract infection	尿路感染	n (%) E	0	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	n (%) E	0	2 (7.7) 2	0	2 (7.7) 2
Decreased appetite	食欲減退	n (%) E	0	2 (7.7) 2	0	2 (7.7) 2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	n (%) E	2 (7.7) 2	0	0	2 (7.7) 2
Back pain	背部痛	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Tendonitis	腱炎	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	n (%) E	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1	2 (7.7) 2
Pollakiuria	頻尿	n (%) E	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1	2 (7.7) 2

表 2.7.6.16－28　器官別大分類及び基本語別有害事象：スルファサラジン（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Sulfasalazine Alone (N=26)**	**Vadadustat Alone (N=26)**	**Sulfasalazine +Vadadustat (N=26)**	**Overall (N=26)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器, 胸郭および縦隔障害**	n (%) E	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1	2 (7.7) 2
Nasal congestion	鼻閉	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	n (%) E	0	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害, 中毒および処置合併症**	n (%) E	0	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1
Contusion	挫傷	n (%) E	0	0	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1
Psychiatric disorders	**精神障害**	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Initial insomnia	初期不眠症	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Vascular disorders	**血管障害**	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Hot flush	ほてり	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category; TEAEs: treatment-emergent adverse events
Each subject only contributed once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from all treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version: 21.0
5.3.3.4—6 Table 12-7 より引用（一部改変）

(c)　プラバスタチン

プラバスタチンアームで認められた有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.16－29 に示した．

全体で，50.0%（13／26 名）の被験者で計 27 件の有害事象が認められた．7 件がプラバスタチン単独投与，11 件が MT-6548 単独投与，9 件がプラバスタチンと MT-6548 の併用投与で報告された．

治験担当医師により，これらの有害事象の大部分は程度が軽度で，18 件が治験薬との関連ありと判断された．関連ありと判断された有害事象の多く（被験者の 20%超）は SOC が「胃腸障害」であり，この SOC の中の 8 件が MT-6548 との関連ありと判断された．被験者の 10%超で報告された有害事象（PT）は，悪心及び軟便であった．悪心 3 件及び軟便 2 件は，治験担当医師により MT-6548 との関連ありと判断された．

表 2.7.6.16－29　器官別大分類及び基本語別有害事象：プラバスタチン（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Pravastatin Alone (N=26)**	**Vadadustat Alone (N=26)**	**Pravastatin+ Vadadustat (N=25)**	**Overall (N=26)**
Number of TEAEs		E	7	11	9	27
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	5 (19.2)	8 (30.8)	5 (20.0)	13 (50.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	n (%) E	1 (3.8) 1	5 (19.2) 6	2 (8.0) 2	6 (23.1) 9
Faeces soft	軟便	n (%) E	1 (3.8) 1	2 (7.7) 2	0	3 (11.5) 3
Nausea	悪心	n (%) E	0	1 (3.8) 1	2 (8.0) 2	3 (11.5) 3
Abdominal discomfort	腹部不快感	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Abdominal distension	腹部膨満	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Diarrhoea	下痢	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	n (%) E	1 (3.8) 1	0	3 (12.0) 3	3 (11.5) 4
Headache	頭痛	n (%) E	1 (3.8) 1	0	2 (8.0) 2	2 (7.7) 3
Dizziness	浮動性めまい	n (%) E	0	0	1 (4.0) 1	1 (3.8) 1
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	n (%) E	2 (7.7) 2	1 (3.8) 1	0	3 (11.5) 3
Dysuria	排尿困難	n (%) E	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1	0	2 (7.7) 2
Pollakiuria	頻尿	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	n (%) E	0	0	2 (8.0) 2	2 (7.7) 2
Nasopharyngitis	上咽頭炎	n (%) E	0	0	2 (8.0) 2	2 (7.7) 2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	n (%) E	0	1 (3.8) 1	1 (4.0) 1	2 (7.7) 2
Arthralgia	関節痛	n (%) E	0	0	1 (4.0) 1	1 (3.8) 1
Tendonitis	腱炎	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	n (%) E	1 (3.8) 1	1 (3.8) 1	0	2 (7.7) 2
Erythema	紅斑	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Rash papular	丘疹性皮疹	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Fatigue	疲労	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Decreased appetite	食欲減退	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Psychiatric disorders	**精神障害**	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Insomnia	不眠症	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1

表 2.7.6.16－29　器官別大分類及び基本語別有害事象：プラバスタチン（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Pravastatin Alone (N=26)**	**Vadadustat Alone (N=26)**	**Pravastatin+ Vadadustat (N=25)**	**Overall (N=26)**
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Dysmenorrhoea	月経困難症	n (%) E	0	1 (3.8) 1	0	1 (3.8) 1
Vascular disorders	**血管障害**	n (%) E	0	0	1 (4.0) 1	1 (3.8) 1
Hot flush	ほてり	n (%) E	0	0	1 (4.0) 1	1 (3.8) 1

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category; TEAEs: treatment-emergent adverse events
Each subject only contributed once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from both treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version: 21.0
5.3.3.4—6 Table 12-8 より引用（一部改変）

(d)　アトルバスタチン

アトルバスタチンアームで認められた有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.16－30 に示した．

全体で，54.2%（13／24 名）の被験者で計 31 件の有害事象が報告された．11 件がアトルバスタチンの単独投与，20 件がアトルバスタチンと MT-6548 の併用投与で報告された．

治験担当医師により，これらの有害事象はすべて程度が軽度で，26 件が治験薬との関連ありと判断された．関連ありと判断された有害事象の多く（被験者の 25%超）は SOC が「胃腸障害」又は「神経系障害」であり，この 2 つの SOC の中の 11 件が MT-6548 との関連ありと判断された．被験者の 10%超で報告された有害事象（PT）は，頭痛及び便秘であった．頭痛 9 件（アトルバスタチン単独投与で 4 件及びアトルバスタチンと MT-6548 の併用投与で 5 件）及び便秘 3 件は，治験担当医師により MT-6548 との関連ありと判断された．

表 2.7.6.16－30　器官別大分類及び基本語別有害事象：アトルバスタチン（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Atorvastatin Alone (N=24)**	**Atorvastatin+ Vadadustat (N=24)**	**Overall (N=24)**
Number of TEAEs		E	11	20	31
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	7 (29.2)	11 (45.8)	13 (54.2)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	n (%) E	3 (12.5) 3	5 (20.8) 6	7 (29.2) 9
Constipation	便秘	n (%) E	1 (4.2) 1	2 (8.3) 2	3 (12.5) 3
Nausea	悪心	n (%) E	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1	1 (4.2) 2
Abdominal distension	腹部膨満	n (%) E	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Abdominal pain	腹痛	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Diarrhoea	下痢	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Mouth haemorrhage	口腔内出血	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	n (%) E	4 (16.7) 5	5 (20.8) 6	6 (25.0) 11
Headache	頭痛	n (%) E	3 (12.5) 4	5 (20.8) 5	5 (20.8) 9
Disturbance in attention	注意力障害	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Somnolence	傾眠	n (%) E	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	n (%) E	1 (4.2) 2	4 (16.7) 5	5 (20.8) 7
Myalgia	筋肉痛	n (%) E	1 (4.2) 1	1 (4.2) 2	2 (8.3) 3
Back pain	背部痛	n (%) E	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1	2 (8.3) 2
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Neck pain	頚部痛	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Nasopharyngitis	上咽頭炎	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Investigations	**臨床検査**	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Neutrophil count increased	好中球数増加	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器，胸郭および縦隔障害**	n (%) E	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Nasal congestion	鼻閉	n (%) E	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1
Erythema	紅斑	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with TEAEs; TEAEs: treatment-emergent adverse events

Each subject only contributed once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.

Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.

Overall: Included results from both treatment groups.

Vadadustat: MT-6548

MedDRA version, MedDRA/J version: 21.0

5.3.3.4―6 Table 12-9 より引用（一部改変）

(e)　シンバスタチン

シンバスタチンアームで認められた有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.16－31 に示した．

全体で，45.8%（11／24 名）の被験者で計 58 件の有害事象が報告された．2 件がシンバスタチン単独投与，49 件が MT-6548 単独投与，7 件がシンバスタチンと MT-6548 の併用投与で報告された．

治験担当医師により，これらの有害事象の大部分は程度が軽度で（58 件中 54 件，93.1%），54 件が治験薬との関連ありと判断された．関連ありと判断された有害事象の多く（被験者の 25%超）は SOC が「胃腸障害」又は「神経系障害」であり，この 2 つの SOC の中の 40 件が MT-6548 との関連ありと判断された．

被験者の 10%超で報告された有害事象（PT）は，頭痛，悪心，下痢及び軟便であった．頭痛 5 件は，治験担当医師により MT-6548 との関連ありと判断された．悪心，下痢及び軟便は，それぞれ 6 件，1 件及び 3 件が MT-6548 との関連ありと判断された．

1 名は Day 2 に頭痛を発現した後，治験担当医師の判断で投与を中止した．本事象は MT-6548 の投与後に発現し，MT-6548 との関連あり，シンバスタチンとの関連なしと判断された．本事象はアセトアミノフェン 650 mg の単回直腸内投与及びその後の頓用使用により回復した．

表 2.7.6.16－31　器官別大分類及び基本語別有害事象：シンバスタチン（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Simvastatin Alone (N=24)**	**Vadadustat Alone (N=24)**	**Simvastatin+ Vadadustat (N=23)**	**Overall (N=24)**
Number of TEAEs		E	2	49	7	58
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	1 (4.2)	11 (45.8)	2 (8.7)	11 (45.8)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	n (%) E	1 (4.2) 1	7 (29.2) 24	2 (8.7) 4	8 (33.3) 29
Nausea	悪心	n (%) E	0	5 (20.8) 5	1 (4.3) 1	5 (20.8) 6
Diarrhoea	下痢	n (%) E	0	2 (8.3) 2	1 (4.3) 1	3 (12.5) 3
Faeces soft	軟便	n (%) E	0	3 (12.5) 3	0	3 (12.5) 3
Abdominal discomfort	腹部不快感	n (%) E	1 (4.2) 1	1 (4.2) 1	0	2 (8.3) 2
Abdominal distension	腹部膨満	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.3) 1	2 (8.3) 2
Flatulence	鼓腸	n (%) E	0	2 (8.3) 2	0	2 (8.3) 2
Abdominal pain	腹痛	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Abdominal pain upper	上腹部痛	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Dry mouth	口内乾燥	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Dyspepsia	消化不良	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Faeces hard	硬便	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Proctalgia	肛門周囲痛	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Rectal haemorrhage	直腸出血	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Tongue dry	舌乾燥	n (%) E	0	0	1 (4.3) 1	1 (4.2) 1
Vomiting	嘔吐	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	n (%) E	0	7 (29.2) 13	1 (4.3) 2	7 (29.2) 15
Headache	頭痛	n (%) E	0	5 (20.8) 5	0	5 (20.8) 5
Dizziness	浮動性めまい	n (%) E	0	2 (8.3) 3	1 (4.3) 1	2 (8.3) 4
Disturbance in attention	注意力障害	n (%) E	0	2 (8.3) 2	0	2 (8.3) 2
Somnolence	傾眠	n (%) E	0	1 (4.2) 1	1 (4.3) 1	1 (4.2) 2
Dysgeusia	味覚異常	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Hypersomnia	過眠症	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	n (%) E	0	4 (16.7) 6	1 (4.3) 1	4 (16.7) 7
Feeling hot	熱感	n (%) E	0	2 (8.3) 2	0	2 (8.3) 2
Asthenia	無力症	n (%) E	0	1 (4.2) 2	1 (4.3) 1	1 (4.2) 3
Fatigue	疲労	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Sensation of foreign body	異物感	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1

表 2.7.6.16－31　器官別大分類及び基本語別有害事象：シンバスタチン（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Simvastatin Alone (N=24)**	**Vadadustat Alone (N=24)**	**Simvastatin+ Vadadustat (N=23)**	**Overall (N=24)**
Eye disorders	**眼障害**	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Eyelid irritation	眼瞼刺激	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Oral herpes	口腔ヘルペス	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Investigations	**臨床検査**	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Blood pressure increased	血圧上昇	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	n (%) E	1 (4.2) 1	0	0	1 (4.2) 1
Decreased appetite	食欲減退	n (%) E	1 (4.2) 1	0	0	1 (4.2) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Back pain	背部痛	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Papule	丘疹	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Vascular disorders	**血管障害**	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1
Hot flush	ほてり	n (%) E	0	1 (4.2) 1	0	1 (4.2) 1

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with TEAEs; TEAEs: treatment-emergent adverse events
Each subject only contributed once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from both treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version: 21.0
5.3.3.4—6 Table 12-10 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，死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった．

シンバスタチンアームの 1 名が MT-6548 の投与後，Day 2 に頭痛を発現し，その後治験担当医師の判断で投与を中止した．本事象は MT-6548 との関連あり，シンバスタチンとの関連なしと判断され，アセトアミノフェン 650 mg の単回直腸内投与及びその後の頓用使用により回復した．

(2)　臨床検査値

アトルバスタチンアームで認められた 1 件の臨床検査値（好中球数増加）のみが有害事象として報告され，アトルバスタチンと MT-6548 の両方と関連ありと判断された．本事象は治験終了時までに回復した．

治験期間中に臨床的に意義のある異常は認められなかった．

(3) バイタルサイン

シンバスタチンアームの 1 名で，血圧上昇の有害事象が 1 件報告された．本事象は軽度で速やか（45 分以内）に回復し，MT-6548 との関連ありと判断された．治験薬投与の変更は必要なく，被験者は治験を完了した．

(4) 12 誘導心電図

ロスバスタチンアームの 1 名で，動悸の有害事象が 1 件報告された．本事象は軽度で速やか（5 分以内）に回復し，MT-6548 との関連ありと判断された．治験薬投与の変更は必要なく，被験者は治験を完了した．

(5) 身体検査

治験中に，身体検査において異常所見は報告されなかった．

2.7.6.16.3 結論

- ロスバスタチン（BCRP 及び OATP1B1 基質）を MT-6548 と併用投与したとき，全身曝露量（AUC 及び C_{max}）は 2～3 倍増加した．
- スルファサラジン（BCRP 基質）を MT-6548 と併用投与したとき，スルファサラジンの全身曝露量（AUC 及び C_{max}）はそれぞれ 4.5 倍及び 2.75 倍増加した．スルファサラジンを MT-6548 と併用投与したときのスルファピリジンの曝露量（AUC 及び C_{max}）は，ほとんど変化しなかった．スルファサラジンの活性代謝物であるメサラミンの曝露量（AUC 及び C_{max}）は，それぞれ 40%及び 20%増加した．これらの結果より，MT-6548 は BCRP 阻害による薬物相互作用を起こす可能性があることが示唆された．
- プラバスタチン（OATP1B1 基質）を MT-6548 と併用投与したとき，プラバスタチンの全身曝露量（AUC 及び C_{max}）はほとんど変化しなかった．これらの結果より，MT-6548 が OATP1B1 阻害による薬物相互作用を起こす可能性は低いことが示唆された．
- アトルバスタチンを MT-6548 と併用投与したとき，アトルバスタチンの全身曝露量（AUC）は約 40%増加したが，C_{max} は変化しなかった．アトルバスタチンを MT-6548 と併用投与したとき，o-ヒドロキシアトルバスタチンの全身曝露量は変化しなかったが，p-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量（AUC 及び C_{max}）はそれぞれ約 1.75 倍及び 2.3 倍増加した．
- シンバスタチンを MT-6548 と併用投与したとき，シンバスタチンの全身曝露量（AUC）はほぼ 2 倍に増加したが，C_{max} は 20%の増加であった．シンバスタチンを MT-6548 と併用投与したとき，β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の全身曝露量は約 2.5 倍増加した．
- MT-6548 を単独投与，又はロスバスタチン，スルファサラジン，プラバスタチン，アトルバスタチン及びシンバスタチンと併用投与したとき，概して忍容性は良好であった．

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）

添付資料：5.3.3.4—7　参考資料

2.7.6.17.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.17－1 に示した．

表 2.7.6.17－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1 Open-Label, Three Arm Study In Healthy Adult Volunteers To Assess Vadadustat As A Perpetrator In Drug-Drug Interactions With Digoxin, Adefovir And Furosemide
試験番号	AKB-6548-CI-0031
試験実施国，実施施設数	カナダ，1 施設
試験実施期間	2018 年 6 月 7 日（最初の被験者の最初の来院）～2018 年 9 月 30 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 ［アーム 1：ジゴキシン］ - ジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与したときの薬物動態（以下，PK）に及ぼす MT-6548 反復経口投与｛1 日 1 回（以下，QD），600 mg｝の影響を検討する． ［アーム 2：アデホビル］ - アデホビル 10 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． ［アーム 3：フロセミド］ - フロセミド 40 mg を単回経口投与したときの PK に及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． (2) 副次目的 ジゴキシン 0.5 mg 単回経口投与時，アデホビル 10 mg 単回経口投与時及びフロセミド 40 mg 単回経口投与時の副次評価 PK パラメータに及ぼす MT-6548 反復経口投与（600 mg QD）の影響を検討する． (3) 安全性 MT-6548（600 mg QD）をジゴキシン（0.5 mg 単回経口投与），アデホビル（10 mg 単回経口投与）及びフロセミド（40 mg 単回経口投与）と併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する．
試験デザイン	単施設，非盲検，3 アーム*，上乗せ試験 *：各アームには異なる被験者が組み入れられた．
被験者数	［計画時］62 名（アーム 1；20 名，アーム 2；16 名，アーム 3；26 名） ［解析時］ PK 解析対象集団：アーム 1；18 名，アーム 2；14 名，アーム 3；22 名 安全性解析対象集団：アーム 1；20 名，アーム 2；16 名，アーム 3；26 名

表 2.7.6.17－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（主な選択基準）	年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠 300 mg（ロット番号；[redacted]） ジゴキシン錠 0.5 mg｛Toloxin®（ロット番号；[redacted]）｝ アデホビル錠 10 mg｛Hepsera®（ロット番号；[redacted]）｝ フロセミド錠 40 mg｛Furosemide®（ロット番号；[redacted]）｝ 用量及び投与方法： ［アーム 1：ジゴキシン］ Day 1：一晩 10 時間以上絶食後の朝にジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間まで絶食 Day 1-12：12 日間 Wash-out Day 13-19：MT-6548 600 mg QD を 7 日間反復投与* Day 16：10 時間以上絶食後，MT-6548 600 mg と共にジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与 *：MT-6548 単独投与時（Day 13-15 及び Day 17-19）は朝食の少なくとも 30 分前に投与 ［アーム 2：アデホビル］ Day 1：一晩 10 時間以上絶食後の朝にアデホビル 10 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間まで絶食 Day 1-3：3 日間 Wash-out Day 4-8：MT-6548 600 mg QD を 5 日間反復投与* Day 7：10 時間以上絶食後，MT-6548 600 mg と共にアデホビル 10 mg を単回経口投与 *：MT-6548 単独投与時（Day 4-6 及び Day 8）は朝食の少なくとも 30 分前に投与 ［アーム 3：フロセミド］ Day 1：一晩 10 時間以上絶食後の朝にフロセミド 40 mg を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間まで絶食 Day 1-2：2 日間 Wash-out Day 3-6：MT-6548 600 mg QD を 4 日間反復投与* Day 6：10 時間以上絶食後，MT-6548 600 mg と共にフロセミド 40 mg を単回経口投与 *：MT-6548 単独投与時（Day 3-5）は朝食の少なくとも 30 分前に投与 絶食期間中，水以外の水分摂取を禁止とした．なお，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．治験薬（MT-6548，ジゴキシン，アデホビル及びフロセミド）は，約 240 mL の室温の水と共に座位で服用した．
試験期間	スクリーニング期間：28 日 治験実施施設入所期間： アーム 1（ジゴキシン）；1 期 6 日，2 期 9 日 アーム 2（アデホビル）；9 日 アーム 3（フロセミド）；7 日 後観察期間：治験薬の最終投与から 30 日（±2 日）

表 2.7.6.17－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	(1) PK 主評価項目 - ジゴキシン：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} - アデホビル：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} - フロセミド：$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} (2) PK 副次評価項目 ジゴキシン，アデホビル及びフロセミド：t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F 及び $AUC\%_{ex}$ (3) 安全性評価項目 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 2.7.6.17－2 に示した．
統計手法	アーム別に，血漿中濃度及び PK パラメータの要約統計量｛被験者数，平均値，幾何平均値，SD，変動係数（以下，%CV），幾何%CV，最小値，最大値及び中央値｝を投与条件ごとに算出した． ジゴキシン，アデホビル及びフロセミドの血漿中 PK パラメータについて，アームごとに，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} を自然対数変換し，SAS の一般線形モデルプロシージャを用いて，有意水準 5%で，投与条件を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析（以下，ANOVA）を行った．投与条件の影響は，平均二乗残差に対して検定した． 安全性解析対象集団の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のデータを要約した．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 2.7.6.17－2　検査，観察スケジュール

Procedures	Screen	Admit	Arm 1: Digoxin[1]											Arm 2: Adefovir						Arm 3: Furosemide					FU[2]
			Period 1					Period 2																	
		-1	1	2-5	6	7-8	12	13-15	16	17-19	20	21-22	23/ ET	1	2-3	4-6	7	8	9/ ET	1	2	3-5	6	7/ ET	36, 38, 49 ±2
CRU Confinement		X	X	X			X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Discharge from CRU					X							X							X					X	
Informed consent	X																								
Medical/medication History	X	X					X																		
Physical exam (full)	X[3]						X						X						X					X	
Review and confirm eligibility	X	X					X																		
Vital signs[4]	X		X					X	X				X	X		X	X		X	X		X	X	X	
12-lead ECGs[5]	X		X					X	X				X	X		X	X		X	X		X	X	X	
Clinical laboratory tests[6]	X	X					X						X						X					X	
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Drug & alcohol screening	X	X					X																		
Pregnancy test (serum)	X	X					X						X						X					X	
Serology (HBsAg, HCVab, HIVab)	X																								
Study Drug Administration[7]																									
Vadadustat 600 mg QD								X	X	X						X	X	X				X	X		
Digoxin 0.5 mg			X						X																
Adefovir 10 mg														X			X								
Furosemide 40 mg																				X			X		

表 2.7.6.17－2　検査，観察スケジュール（続き）

Procedures	Screen	Admit	Arm 1: Digoxin[1]											Arm 2: Adefovir						Arm 3: Furosemide					FU[2]
			Period 1					Period 2																	
		-1	1	2-5	6	7-8	12	13-15	16	17-19	20	21-22	23/ ET	1	2-3	4-6	7	8	9/ ET	1	2	3-5	6	7/ ET	36, 38, 49 ±2
PK Sampling			**Days 1 and 16:** predose, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144 and 168h postdose											**Days 1 and 7**: predose, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, and 48h postdose						**Days 1 and 6**: predose, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 and 24h postdose						
AEs			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Telephone call																									X

AE = adverse event; CRU = clinical research unit; ECGs = electrocardiograms; ET = Early Termination; FU = Follow-up; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCVab = hepatitis C virus antibody;
HIVab = human immunodeficiency virus antibody; PK = pharmacokinetics; QD = once daily.
[1] Subjects were discharged on Day 6 and readmitted on Day 12. Day -1 procedures were repeated at the time of re-admission on Day 12 (i.e., medical/medication history, review of eligibility, clinical laboratory tests, concomitant medication, drug and alcohol screen, and pregnancy test; AEs and concomitant medications were reviewed and subjects were questioned to confirm they compiled with the study restrictions. Subjects were discharged again on Day 21. End of study procedures was performed on Day 23.
[2] Follow-up call was 30 days post last dose (± 2 days).
[3] Height (cm) and weight (kg) were done only at the physical exam conducted at the Screening visit.
[4] Vital signs were collected after the subject had rested in a seated position for at least 5 minutes at Screening, prior to dosing on Day 1, predose and 3 hours postdose on the first day of vadadustat dosing in each DDI portion, predose and 3 hours postdose on days of co-administration of vadadustat with interacting drugs, as well as end of study on Day 23 in Arm 1 (digoxin) and day of discharge from the CRU in Arms 2 and 3.
[5] ECGs were obtained prior to dosing on Day 1, 3 hours postdose on the first day of vadadustat dosing in each DDI portion, predose, and 3 hours post-dose on days of co-administration of vadadustat with interacting drugs, as well as end of study on Day 23 for Arm 1 (digoxin) and day of discharge from the CRU for Arms 2 and 3. In addition, a single ECG was performed 3 hours after administration of digoxin on Day 1 in Arm 1, and 3 hours after administration of furosemide on Day 1 in Arm 3.
[6] See Appendix B of the protocol in Appendix 16.1.1 for a list of lab parameters. Blood samples were collected in a fasted state at Screening ONLY and included measurement of total cholesterol. At all other times sample collections could have been in a nonfasted state.
[7] On days probe drugs were administered, subjects fasted for at least 10 hours prior to dosing and continued fasting for an additional 4 hours after dosing. During fasting, water could have been consumed *ad libitum* (at subject's preference) up until 1 hour prior to dosing and beginning 1 hour after dosing, with the exception of 240 mL of water required to swallow oral study drugs. When administered alone, vadadustat was administered in the morning at least 30 minutes prior to breakfast.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—7 Table 9-2 より引用

2.7.6.17.2　結果の要約

2.7.6.17.2.1　被験者の内訳

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を投与条件ごとに表 2.7.6.17－3 に示した.

ジゴキシンアームでは，計 20 名の被験者が投与を受け，本治験（30 日後の電話による追跡調査）を完了した．投与を中止した被験者及び治験を中止した被験者はいなかった.

アデホビルアームでは，計 16 名の被験者が投与を受け，本治験を完了した．投与を中止した被験者及び治験を中止した被験者はいなかった.

フロセミドアームでは，計 26 名の被験者が投与を受け，22 名が本治験を完了した．4 名は投与を中止又は治験を中止した（表 2.7.6.17－3）．4 名中 2 名は，有害事象（心室性期外収縮，血圧上昇が各 1 名）により投与を中止した．残る 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.

表 2.7.6.17－3　被験者の内訳

Category	Arm 1 Digoxin	Arm 2 Adefovir	Arm 3 Furosemide
Dosed	20	16	26
Completed (Treatment Phase)[1]	20 (100)	16 (100)	23 (88.5)
Completed (Study)[1]	20 (100)	16 (100)	22 (84.6)
Safety Population[2]	20	16	26
PK Population[2]	18	14	22
Number of Subjects Discontinued[3]	0	0	4
Primary Reason for Discontinuation[3,4]:			
Adverse Event	0	0	2 (50.0)
Death	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Non-compliance with Study Drug	0	0	0
Physician Decision	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0
Study Terminated by Akebia	0	0	0
Withdrawal by Subject	0	0	2 (50.0)
Other	0	0	0

N: Number of subjects; PK: pharmacokinetics

The total number of screened subjects for the combined digoxin arm, adefovir arm and furosemide arm is 125, and the total number of enrolled subjects for the combined digoxin arm, adefovir arm and furosemide arm is 70. Enrolment included volunteers who were judged eligible and accepted to participate in the trial after having signed the approved final version of the study informed consent form and also those identified as standby who may replace subjects who withdraw from the study before dosing.

[1] Study Completion includes subjects who completed the treatment phase and a follow-up phase of 30 days. Percentage based on the number of dosed subjects for a given arm. Completed Treatment Phase means that the subject received all the planned doses.

[2] Safety Population is defined as all subjects who received at least on dose of study medication; PK Population will include all subjects completing the study without any protocol deviation(s) that would impact the study results and for whom the victim drug PK profile can be adequately characterized.

[3] Each subject could only contribute once to each reason for discontinuation, regardless of the number of occurrences.

[4] Percentage based on the number of discontinued subjects per treatment group or overall as appropriate. Discontinued:

Subject did not complete treatment, did complete the 30-day follow-up call.
5.3.3.4—7 Table 10-1 より引用

(2)　解析対象集団

解析対象集団の要約を，表 2.7.6.17－4 に示した．

ジゴキシンアームでは，20 名が安全性解析対象集団に，18 名が PK 解析対象集団に含まれた．被験者 2 名は頻回の軟便が認められ，MT-6548 及びジゴキシンの吸収に大きな影響を与えると考えられたため，PK 解析対象集団から除外された．

アデホビルアームでは，16 名が安全性解析対象集団に，14 名が PK 解析対象集団に含まれた．被験者 2 名は頻回の軟便が認められ，MT-6548 及びアデホビルの吸収に大きな影響を与えると考えられたため，PK 解析対象集団から除外された．

フロセミドアームでは，26 名が安全性解析対象集団に，22 名が PK 解析対象集団に含まれた．4 名は投与を中止又は治験を中止した．

表 2.7.6.17－4　解析対象集団

Population	Digoxin N (%)	Adefovir N (%)	Furosemide N (%)
Safety population	20 (100%)	16 (100%)	26 (100%)
Pharmacokinetic population	18 (90.0%)	14 (87.5%)	22 (84.6%)

N: number of subjects
5.3.3.4—7 Table 11-1 より引用

2.7.6.17.2.2　被験者背景

安全性解析対象集団及び PK 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，それぞれ表 2.7.6.17－5 及び表 2.7.6.17－6 に要約した．

各アームの人口統計学的特性は，類似していた．被験者の年齢は 20～55 歳で，白人（80.0%～93.8%）及び男性（53.8%～72.2%）が多かった．被験者の平均体重は 70.90～73.33 kg であった（表 2.7.6.17－5 及び表 2.7.6.17－6）．

表 2.7.6.17－5　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）

Category	Statistic	Arm 1 Digoxin (N=20)	Arm 2 Adefovir (N=16)	Arm 3 Furosemide (N=26)
Age (years)	n	20	16	26
	Mean	41.8	34.3	41.5
	SD	8.3	10.4	9.5
	Median	41.5	33.0	44.5
	Min, Max	25, 55	20, 55	23, 54
Age Groups				
<18	n (%)	0	0	0
18-40	n (%)	8 (40.0)	13 (81.3)	10 (38.5)
>40	n (%)	12 (60.0)	3 (18.8)	16 (61.5)
Gender				
Female	n (%)	6 (30.0)	7 (43.8)	12 (46.2)
Male	n (%)	14 (70.0)	9 (56.3)	14 (53.8)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	4 (20.0)	4 (25.0)	2 (7.7)
Not Hispanic or Latino	n (%)	16 (80.0)	12 (75.0)	24 (92.3)
Race				
White	n (%)	16 (80.0)	15 (93.8)	23 (88.5)
Black	n (%)	3 (15.0)	1 (6.3)	3 (11.5)
Asian	n (%)	1 (5.0)	0	0
Am Indian	n (%)	0	0	0
Hawaiian	n (%)	0	0	0
Multi-racial	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	0	0	0
Height (cm)	n	20	16	26
	Mean	169.46	170.94	166.96
	SD	8.98	8.17	8.34
	Median	168.50	172.25	167.75
	Min, Max	153.0, 188.4	154.0, 185.5	153.0, 185.0
Weight (kg)	n	20	16	26
	Mean	71.15	72.03	71.74
	SD	9.21	10.80	12.65
	Median	72.35	72.15	69.75
	Min, Max	53.4, 86.8	53.6, 89.0	50.8, 98.3

N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects; SD: standard deviation.
Am Indian: American Indian or Alaskan Native; Black: Black or African American; Hawaiian: Native Hawaiian or Pacific Islander.
Subject #203 body weight was inconclusive. The body weight of 53.6 kg was used to calculate the subject's BMI.
Last results (scheduled or unscheduled) obtained at screening were used to generate this table.
5.3.3.4—7 Table 11-2 より引用

表 2.7.6.17－6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（薬物動態解析対象集団）

Category	Statistic	Arm 1 Digoxin (N=18)	Arm 2 Adefovir (N=14)	Arm 3 Furosemide (N=22)
Age (years)	n	18	14	22
	Mean	41.8	34.4	42.7
	SD	8.2	11.2	8.2
	Median	41.5	32.5	45.5
	Min, Max	25, 55	20, 55	23, 53
Age Groups				
<18	n (%)	0	0	0
18-40	n (%)	7 (38.9)	11 (78.6)	7 (31.8)
>40	n (%)	11 (61.1)	3 (21.4)	15 (68.2)
Gender				
Female	n (%)	5 (27.8)	6 (42.9)	10 (45.5)
Male	n (%)	13 (72.2)	8 (57.1)	12 (54.5)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	3 (16.7)	4 (28.6)	1 (4.5)
Not Hispanic or Latino	n (%)	15 (83.3)	10 (71.4)	21 (95.5)
Race				
White	n (%)	15 (83.3)	13 (92.9)	19 (86.4)
Black	n (%)	2 (11.1)	1 (7.1)	3 (13.6)
Asian	n (%)	1 (5.6)	0	0
Am Indian	n (%)	0	0	0
Hawaiian	n (%)	0	0	0
Multi-racial	n (%)	0	0	0
Other	n (%)	0	0	0
Height (cm)	n	18	14	22
	Mean	169.98	170.39	167.30
	SD	9.16	7.53	8.76
	Median	168.50	172.25	167.75
	Min, Max	153.0, 188.4	154.0, 180.0	153.0, 185.0
Weight (kg)	n	18	14	22
	Mean	70.96	73.33	70.90
	SD	9.72	10.32	13.19
	Median	71.35	72.50	68.60
	Min, Max	53.4, 86.8	54.0, 89.0	50.8, 98.3

N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects; PK: pharmacokinetics; SD: standard deviation.
Am Indian: American Indian or Alaskan Native; Black: Black or African American; Hawaiian: Native Hawaiian or Pacific Islander;
Subject #203 body weight was inconclusive. The body weight of 53.6 kg was used to calculate the subject's BMI.
Last results (scheduled or unscheduled) obtained at screening were used to generate this table.
5.3.3.4—7 Table 11-3 より引用

2.7.6.17.2.3　薬物動態

PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.17－7, 表 2.7.6.17－8 及び表 2.7.6.17－9 に示した. 投与条件ごとの平均血漿中濃度プロファイルを図 2.7.6.17－1, 図 2.7.6.17－2 及び図 2.7.6.17－3 にそれぞれ示した.

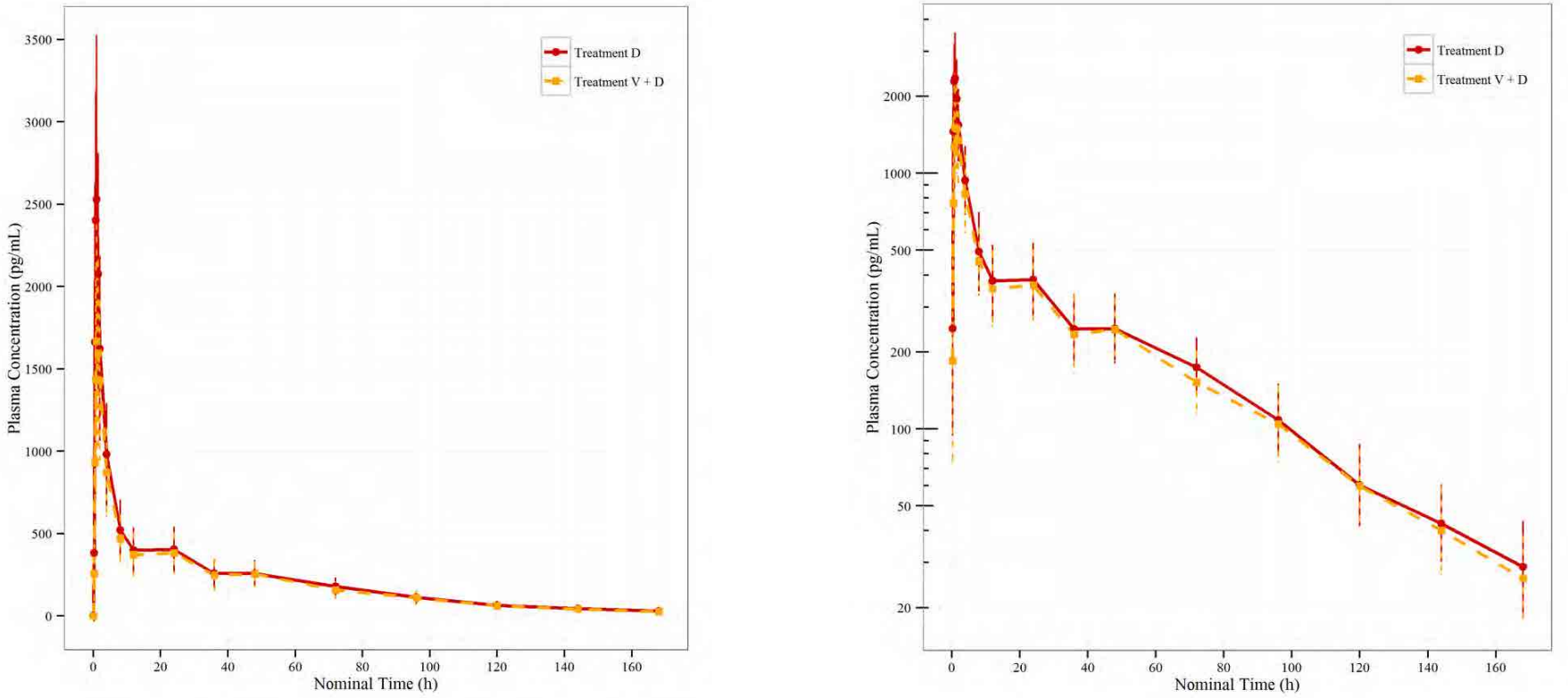
(1)　ジゴキシンの PK

ジゴキシンを単回単独投与又は MT-6548 と単回併用投与したときのジゴキシンの C_{max} の平均値はそれぞれ 2.64 ng/mL 及び 1.79 ng/mL であり，併用投与により 32%低下した（表 2.7.6.17－7）．$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は，ジゴキシン単独投与で 36.2 ng·h/mL，MT-6548 との併用投与で 33.1 ng·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値は，ジゴキシン単独投与で 38.0 ng·h/mL，MT-6548 との併用投与で 34.7 ng·h/mL であった．$t_{1/2}$ の平均値は，ジゴキシン単独投与で 38.6 時間，MT-6548 との併用投与で 36.8 時間であった．ジゴキシンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの CL/F の平均値はそれぞれ 14.4 L/h 及び 15.7 L/h, k_{el} の平均値はそれぞれ 0.0182 h^{-1} 及び 0.0191 h^{-1} であった. t_{max} の中央値は単独，併用のいずれの投与においても約 1 時間であった.

表 2.7.6.17－7　ジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Digoxin Alone (D)					Vadadustat + Digoxin (V+D)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%		N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*ng/mL)	17	36.2	11.10	30.7		17	33.1	10.08	30.5
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	17	38.0	11.66	30.7		17	34.7	10.55	30.5
C_{max} (ng/mL)	18	2.64	1.035	39.2		18	1.79	0.717	40.0
K_{el} (/hr)	17	0.0182	0.00197	10.8		17	0.0191	0.00259	13.6
$\%AUC_{extrap}$ (%)	17	4.63	1.697	36.6		17	4.51	1.412	31.3
$t_{1/2}$ (hr)	17	38.6	4.65	12.0		17	36.8	4.58	12.4
CL/F (L/hr)	17	14.4	4.42	30.7		17	15.7	4.78	30.4
	Digoxin Alone (D)					Vadadustat + Digoxin (V+D)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max		N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	18	0.995	0.497	1.49		18	0.997	0.747	2.00

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; $\%AUC_{extrap}$: extrapolated area under the curve from time t to infinity CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of subjects dosed; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum plasma concentration
Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}
5.3.3.4—7 Table 11-4 より引用



SD: standard deviation
Treatment D: digoxin alone; Treatment V+D: vadadustat + digoxin
vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.17－1　ジゴキシン 0.5 mg を単独投与及び MT-6548 600 mg と併用投与したとき（Day 1 及び Day 16）の平均（±標準偏差）血漿中ジゴキシン濃度推移（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—7 Figure 11-1 より引用

(2)　アデホビルの PK

アデホビルを単回単独投与又は MT-6548 と単回併用投与したときのアデホビルの C_{max} 及び総曝露量は同程度であった（表 2.7.6.17－8）．アデホビルの C_{max} の平均値は，アデホビル単独投与で 18.2 ng/mL，MT-6548 との併用投与で 17.3 ng/mL であった．$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は，アデホビル単独投与で 200 ng·h/mL，MT-6548 との併用投与で 231 ng·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は，アデホビル単独投与で 203 ng·h/mL，MT-6548 との併用投与で 234 ng·h/mL であった．$t_{1/2}$ の平均値は，単独，併用のいずれの投与においても約 7.8 時間であった．アデホビルを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの CL/F の平均値はそれぞれ 50.5 L/h 及び 44.2 L/h，k_{el} の平均値はそれぞれ 0.0897 h^{-1} 及び 0.0890 h^{-1} であった．t_{max} の中央値は，アデホビル単独投与で約 1.01 時間，MT-6548 との併用投与で約 1.50 時間であった．

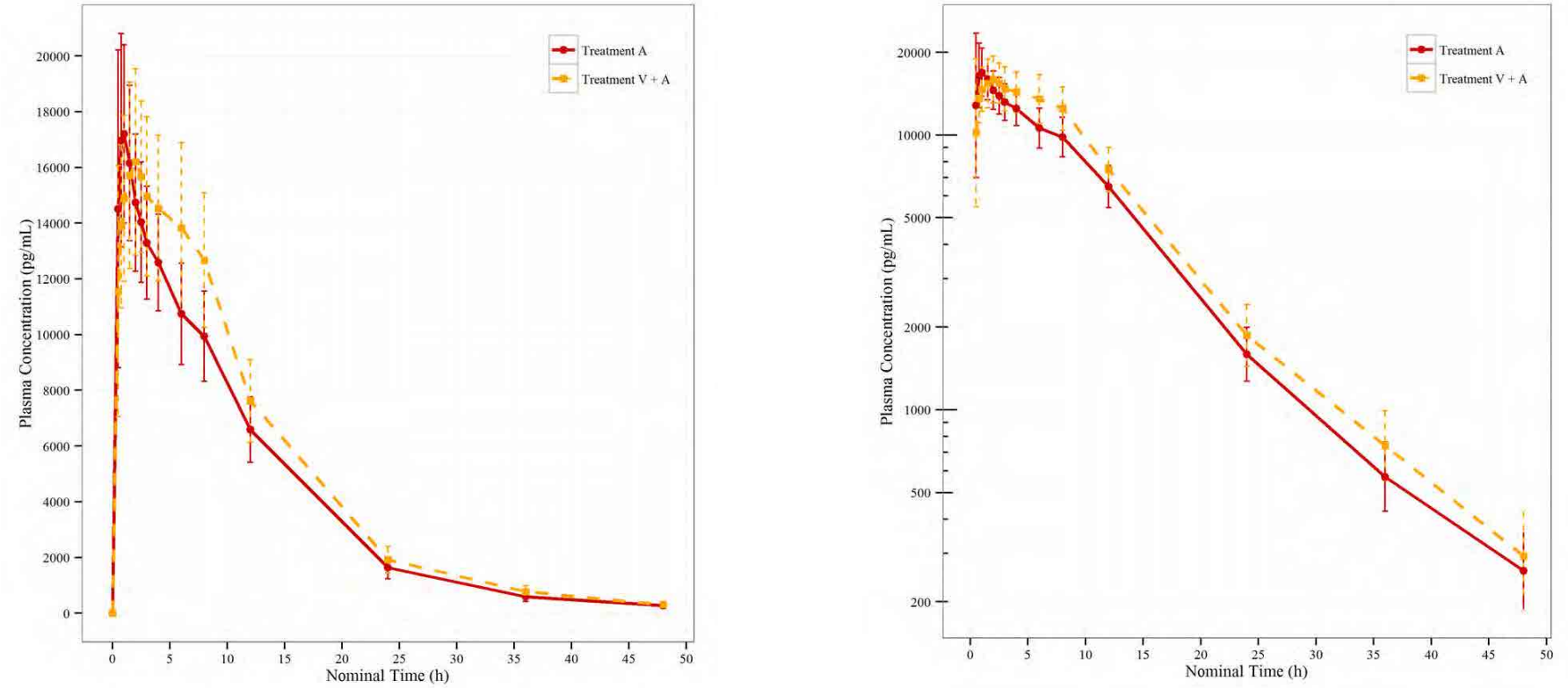
表 2.7.6.17－8　アデホビルの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Adefovir Alone (A)					Vadadustat + Adefovir (V+A)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%		N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*ng/mL)	14	200	33.6	16.8		14	231	45.3	19.7
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	14	203	34.3	16.9		14	234	46.4	19.8
C_{max} (ng/mL)	14	18.2	3.44	18.9		14	17.3	3.28	18.9
K_{el} (/hr)	14	0.0897	0.00816	9.1		14	0.0890	0.00689	7.7
$\%AUC_{extrap}$ (%)	14	1.51	0.525	34.6		14	1.48	0.499	33.6
$t_{½}$ (hr)	14	7.79	0.682	8.8		14	7.83	0.610	7.8
CL/F (L/hr)	14	50.5	8.10	16.0		14	44.2	7.99	18.1
	Adefovir Alone (A)					Vadadustat + Adefovir (V+A)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max		N	Median	Min	Max
T_{max} (h)	14	1.01	0.496	3.01		14	1.50	0.495	2.50

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of subjects dosed; SD: standard deviation; $t_{½}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4—7 Table 11-5 より引用



SD: standard deviation
Treatment A: adefovir alone; Treatment V+A: vadadustat + adefovir
vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.17－2　アデホビル 10 mg を単独投与及び MT-6548 600 mg と併用投与したとき（Day 1 及び Day 7）の平均（±標準偏差）血漿中アデホビル濃度推移（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—7 Figure 11-2 より引用

(3)　フロセミドの PK

フロセミドを単回単独投与又は MT-6548 と単回併用投与したときのフロセミドの C_{max} の平均値は，MT-6548 の反復投与後にフロセミドを投与したときの方がフロセミドを単独投与したときよりも約 50%高かった（それぞれ 1500 ng/mL 及び 1040 ng/mL）（表 2.7.6.17－9）．フロセミドの総曝露量は，MT-6548 の反復投与後にフロセミドを投与したときの方がフロセミドを単独投与したときよりも約 2 倍大きかった（$AUC_{0\text{-}last}$ の平均値はそれぞれ 5540 ng·h/mL 及び 2710 ng·h/mL，$AUC_{0\text{-}\infty}$ の平均値はそれぞれ 5600 ng·h/mL 及び 2800 ng·h/mL）．$t_{1/2}$ の平均値は，フロセミド単独投与で 6.57 時間，MT-6548 との併用投与で 4.01 時間であった．フロセミドを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの CL/F の平均値はそれぞれ 16.3 L/h 及び 7.57 L/h，k_{el} の平均値はそれぞれ 0.145 h^{-1} 及び 0.192 h^{-1} であった．t_{max} の中央値は，フロセミド単独投与で約 1.75 時間，MT-6548 との併用投与で約 2.50 時間であった．

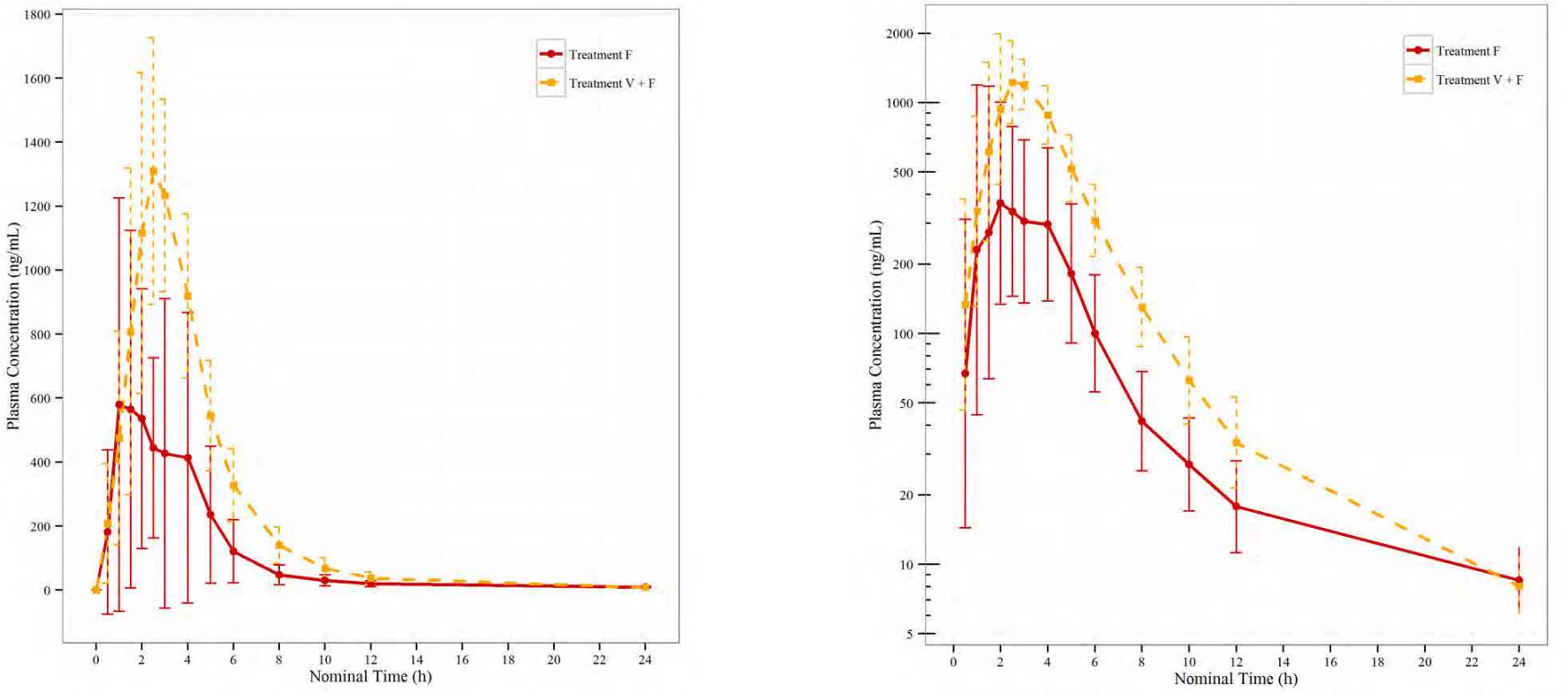
表 2.7.6.17－9　フロセミドの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Furosemide Alone (F)					Vadadustat + Furosemide (V+F)			
Parameter(unit)	N	Mean	SD	CV%		N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*ng/mL)	22	2710	1306.1	48.2		22	5540	1306.5	23.6
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	22	2800	1276.2	45.5		22	5600	1313.1	23.5
C_{max} (ng/mL)	22	1040	654.9	63.1		22	1500	323.3	21.5
K_{el} (/hr)	22	0.145	0.0969	66.7		22	0.192	0.0820	42.7
$\%AUC_{extrap}$ (%)	22	4.30	4.061	94.3		22	1.03	0.415	40.4
$t_{½}$ (hr)	22	6.57	3.220	49.0		22	4.01	1.047	26.1
CL/F (L/hr)	22	16.3	5.33	32.6		22	7.57	1.984	26.2
	Furosemide Alone (F)					Vadadustat + Furosemide (V+F)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max		N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	22	1.75	0.994	5.00		22	2.50	1.51	4.00

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of subjects dosed; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: terminal half-life; T_{max}: time to maximum plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: $AUC\%_{ex}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4—7 Table 11-6 より引用



SD: standard deviation
Treatment F: furosemide alone; Treatment V+F: vadadustat + furosemide
vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.17－3　フロセミド 40 mg を単独投与及び MT-6548 600 mg と併用投与したとき（Day 1 及び Day 6）の平均（±標準偏差）血漿中フロセミド濃度推移（左；リニアスケール，右；片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

5.3.3.4—7 Figure 11-3 より引用

(4) 統計解析

対数変換した各薬剤の主評価パラメータについて，投与条件を固定効果，被験者を変量効果とした ANOVA を行い，単独投与（Reference）時と MT-6548 との併用投与（Test）時の各パラメータの幾何平均値の比（Test／Reference）及びその 90%CI を算出した．

1) ジゴキシンの統計解析

ジゴキシンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，主評価パラメータであるジゴキシンの $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 91.49%，91.37%及び 66.92%であった（表 2.7.6.17－10）．MT-6548 の反復投与後にジゴキシンを投与したときのジゴキシンの総曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）は，ジゴキシンを単独投与したときと同程度であった．ジゴキシンの C_{max} は，MT-6548 との併用投与時に約 35%低下した．

表 2.7.6.17－10　ジゴキシンの薬物動態パラメータの統計解析：ジゴキシンを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの比較（薬物動態解析対象集団）

Parameter(unit)	Geometric LSM		Ratio (V+D)/D[1] (%)	90% Geometric CI[2]		Intra-Subject CV (%)[3]
	Treatment V+D	Treatment D		Lower (%)	Upper (%)	
AUC_{last} (hr*ng/mL)	31.69	34.63	91.49	85.41	98.01	11.52
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	33.19	36.32	91.37	85.20	97.99	11.72
C_{max} (ng/mL)	1.64	2.46	66.92	60.52	74.00	17.47

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV: coefficient of variation; LSM: Least Square Mean; Treatment D: digoxin alone; Treatment V+D: vadadustat + digoxin.

[1] Calculated using least-squares means according to the formula: $\exp^{(DIFFERENCE)} * 100$.

[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: $\exp^{(DIFFERENCE \pm t(dfResidual) * SE_{DIFFERENCE})} * 100$.

[3] Calculated according to formula: SQRT ($\exp^{(MSE)}$-1) * 100.

vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-last}}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$

5.3.3.4—7 Table 11-7 より引用

2) アデホビルの統計解析

アデホビルを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，主評価パラメータであるアデホビルの $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 114.74%，114.70%及び 95.15%であった．これらの結果より，MT-6548 と併用投与したときのアデホビルの全身曝露量は，アデホビルを単独投与したときとほとんど変わらず，MT-6548 とアデホビルの相互作用は極めて小さいことが示された（表 2.7.6.17－11）．

表 2.7.6.17－11　アデホビルの薬物動態パラメータの統計解析：アデホビルを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの比較（薬物動態解析対象集団）

Parameter(unit)	Geometric LSM		Ratio (V+A)/A[1] (%)	90% Geometric CI[2]		Intra-Subject CV (%)[3]
	Treatment V+A	Treatment A		Lower (%)	Upper (%)	
AUC_{last} (hr*ng/mL)	226.75	197.62	114.74	108.83	120.97	7.92
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	230.17	200.66	114.70	108.82	120.90	7.88
C_{max} (ng/mL)	17.07	17.94	95.15	86.27	104.95	14.72

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; LSM: Least Square Mean; Treatment A: adefovir alone; Treatment V+A: vadadustat + adefovir.
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: $\exp^{(DIFFERENCE)} * 100$.
[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: $\exp^{(DIFFERENCE \pm t(dfResidual)* SE_{DIFFERENCE})} * 100$.
[3] Calculated according to formula: SQRT ($\exp^{(MSE)}$ － 1) * 100.
vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$
5.3.3.4—7 Table 11-8 より引用

3)　フロセミドの統計解析

フロセミドを単独投与又は MT-6548 と併用投与したとき，主評価パラメータであるフロセミドの $AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比（Test／Reference）は，それぞれ 216.57%，209.21%及び 171.25%であった（表 2.7.6.17－12）．MT-6548 と併用投与したときのフロセミドの全身曝露量は，フロセミドを単独投与したときと比較して約 2 倍増加した．

表 2.7.6.17－12　フロセミドの薬物動態パラメータの統計解析：フロセミドを単独投与又は MT-6548 と併用投与したときの比較（薬物動態解析対象集団）

Parameter(unit)	Geometric LSM		Ratio (V+F)/F[1] (%)	90% Geometric CI[2]		Intra-Subject CV (%)[3]
	Treatment V+F	Treatment F		Lower (%)	Upper (%)	
AUC_{last} (h*ng/mL)	5386.54	2487.26	216.57	192.03	244.23	23.49
AUC_{inf} (h*ng/mL)	5442.49	2601.48	209.21	187.07	233.97	21.81
C_{max} (ng/mL)	1464.90	855.40	171.25	136.63	214.66	45.69

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; LSM: Least Square Mean; Treatment F: furosemide alone; Treatment V+F: vadadustat + furosemide.
[1] Calculated using least-squares means according to the formula: $\exp^{(DIFFERENCE)} * 100$.
[2] 90% Geometric Confidence Interval (CI) calculated according to the formula: $\exp^{(DIFFERENCE \pm t(dfResidual)* SE_{DIFFERENCE})} * 100$.
[3] Calculated according to formula: SQRT ($\exp^{(MSE)}$ － 1) * 100.
vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$
5.3.3.4—7 Table 11-9 より引用

2.7.6.17.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

(a)　アーム 1：ジゴキシン

ジゴキシンアーム全体では，被験者の 35.0%（7／20 名）で 20 件の有害事象が認められた．MT-6548 単独投与では被験者の 25.0%（5／20 名）で 13 件の有害事象が認められ，ジゴキシン単独投与では被験者の 5.0%（1／20 名）で 1 件及び MT-6548 とジゴキシンの併用投与では被験者の 20.0%（4／20 名）で 6 件の有害事象が認められた．

治験担当医師により，有害事象の多く｛20 件中 17 件（85.0%）｝は程度が軽度であり，20 件中 16 件（80.0%）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の多くは，MT-6548 の単独投与時に認められた（表 2.7.6.17－13）．治験薬との関連ありと判断された有害事象のほとんどは，器官別大分類（以下，SOC）が「胃腸障害」又は「神経系障害」であり，16 件中 14 件（87.5%）は MT-6548 との関連ありと判断された．

重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった．有害事象はすべて，治験終了時までに回復した．

表 2.7.6.17－13　有害事象の要約：ジゴキシンアーム（安全性解析対象集団）

	Digoxin Alone (N=20) n (%) E	Vadadustat Alone (N=20) n (%) E	Vadadustat + Digoxin (N=20) n (%) E	Overall (N=20) n (%) E
Any TEAE	1 (5.0) 1	5 (25.0) 13	4 (20.0) 6	7 (35.0) 20
Severity				
Mild	1 (5.0) 1	2 (10.0) 10	4 (20.0) 6	4 (20.0) 17
Moderate	0	3 (15.0) 3	0	3 (15.0) 3
Severe	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	1 (5.0) 1	5 (25.0) 13	2 (10.0) 2	5 (25.0) 16
Severity				
Mild	1 (5.0) 1	2 (10.0) 10	2 (10.0) 2	2 (10.0) 13
Moderate	0	3 (15.0) 3	0	3 (15.0) 3
Severe	0	0	0	0
Any TEAE Leading to Withdrawal	0	0	0	0

表 2.7.6.17－13　有害事象の要約：ジゴキシンアーム（安全性解析対象集団）（続き）

	Digoxin Alone (N=20) n (%) E	Vadadustat Alone (N=20) n (%) E	Vadadustat + Digoxin (N=20) n (%) E	Overall (N=20) n (%) E
Severity				
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
Any Serious TEAE	0	0	0	0
Any Drug-Related Serious TEAE	0	0	0	0
Any Serious TEAE Leading to Withdrawal	0	0	0	0
Death	0	0	0	0

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category;
TEAEs: Treatment-Emergent Adverse Events.
'Drug-Related' refers to either of the two drugs
All adverse events are coded using MedDRA version 21.0.
Each subject can only contribute once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Overall: Included results from both treatment groups.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Vadadustat: MT-6548
5.3.3.4—7 Table 12-1 より引用

(b)　アーム 2：アデホビル

アデホビルアーム全体では，被験者の 43.8%（7／16 名）で 30 件の有害事象が認められた．MT-6548 単独投与では被験者の 43.8%（7／16 名）で 22 件の有害事象が認められ，MT-6548 とアデホビルの併用投与では被験者の 31.3%（5／16 名）で 8 件の有害事象が認められた．アデホビル単独投与では，有害事象は認められなかった．

治験担当医師により，有害事象の多く｛30 件中 29 件（96.7%）｝は程度が軽度であり，30 件中 29 件（96.7%）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の多く｛29 件中 22 件（75%）｝は，MT-6548 の単独投与時に認められた（表 2.7.6.17－14）．治験薬との関連ありと判断された有害事象のほとんどは，SOC が「胃腸障害」及び「神経系障害」であり，すべて MT-6548 との関連ありと判断された．

重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった．有害事象はすべて，治験終了時までに回復した．

表 2.7.6.17－14　有害事象の要約：アデホビルアーム（安全性解析対象集団）

	Adefovir Alone (N=16) n (%) E	Vadadustat Alone (N=16) n (%) E	Vadadustat + Adefovir (N=16) n (%) E	Overall (N=16) n (%) E
Any TEAE	0	7 (43.8) 22	5 (31.3) 8	7 (43.8) 30
Severity				
Mild	0	6 (37.5) 21	5 (31.3) 8	7 (43.8) 29
Moderate	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Severe	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	0	7 (43.8) 22	4 (25.0) 7	7 (43.8) 29
Severity				
Mild	0	6 (37.5) 21	4 (25.0) 7	6 (37.5) 28
Moderate	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Severe	0	0	0	0
Any TEAE Leading to Withdrawal	0	0	0	0
Severity				
Mild	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
Any Serious TEAE	0	0	0	0
Any Drug-Related Serious TEAE	0	0	0	0
Any Serious TEAE Leading to Withdrawal	0	0	0	0
Death	0	0	0	0

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category;
TEAEs: Treatment-Emergent Adverse Events.
All adverse events are coded using MedDRA version 21.0.
Each subject can only contribute once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Overall: Included results from both treatment groups.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
5.3.3.4―7 Table 12-2 より引用

(c) アーム 3：フロセミド

フロセミドアーム全体では，被験者の 53.8%（14／26 名）で 31 件の有害事象が認められた．MT-6548 単独投与では被験者の 30.4%（7／23 名）で 18 件の有害事象が認められ，フロセミド単独投与では被験者の 11.5%（3／26 名）で 3 件及び MT-6548 とフロセミドの併用投与では被験者の 39.1%（9／23 名）で 10 件の有害事象が認められた．

治験担当医師により，有害事象はすべて程度が軽度であり，31 件中 25 件（80.6%）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の多

く｛25 件中 17 件（68.0%）｝は MT-6548 の単独投与時に認められた（表 2.7.6.17－15）．治験薬との関連ありと判断された有害事象のほとんどは SOC が「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」又は「神経系障害」であり，25 件中 24 件（96.0%）は MT-6548 との関連ありと判断された．

重篤な有害事象は認められなかった．投与中止に至った有害事象は 2 名に認められた．

有害事象はすべて，治験終了時までに回復した．

表 2.7.6.17－15　有害事象の要約：フロセミドアーム（安全性解析対象集団）

	Furosemide Alone (N=26) n (%) E	Vadadustat Alone (N=23) n (%) E	Vadadustat + Furosemide (N=23) n (%) E	Overall (N=26) n (%) E
Any TEAE	3 (11.5) 3	7 (30.4) 18	9 (39.1) 10	14 (53.8) 31
Severity				
Mild	3 (11.5) 3	7 (30.4) 18	9 (39.1) 10	14 (53.8) 31
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
Any Drug-Related TEAE	1 (3.8) 1	6 (26.1) 17	7 (30.4) 7	10 (38.5) 25
Severity				
Mild	1 (3.8) 1	6 (26.1) 17	7 (30.4) 7	10 (38.5) 25
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
Any TEAE Leading to Withdrawal	2 (7.7) 2	0	0	2 (7.7) 2
Severity				
Mild	2 (7.7) 2	0	0	2 (7.7) 2
Moderate	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0
Any Serious TEAE	0	0	0	0
Any Drug-Related Serious TEAE	0	0	0	0
Any Serious TEAE Leading to Withdrawal	0	0	0	0
Death	0	0	0	0

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with at least one TEAE in each category;
TEAEs: Treatment-Emergent Adverse Events.
All adverse events are coded using MedDRA version 21.0.
Each subject can only contribute once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Overall: Included results from both treatment groups.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
5.3.3.4—7 Table 12-3 より引用

2)　有害事象の表示

(a)　アーム 1：ジゴキシン

ジゴキシンアームで認められた有害事象を，SOC 及び基本語（以下，PT）別に表 2.7.6.17－16 に示した.

ジゴキシンアーム全体では，被験者の 35.0%（7／20 名）で 20 件の有害事象が認められた．MT-6548 単独投与では被験者の 25.0%（5／20 名）で 13 件の有害事象が認められ，ジゴキシン単独投与では被験者の 5.0%（1／20 名）で 1 件及び MT-6548 とジゴキシンの併用投与では被験者の 20.0%（4／20 名）で 6 件の有害事象が認められた.

20 件の有害事象の SOC は，12 件が「胃腸障害」，4 件が「神経系障害」であった．その他の 4 件は,「眼障害」,「感染症および寄生虫症」,「筋骨格系および結合組織障害」又は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった（表 2.7.6.17－16）.

高頻度で報告された有害事象（PT）は，下痢｛15%（3／20 名)｝，頭痛｛15%（3／20 名)｝，腹痛｛10%（2／20 名)｝，軟便｛10%（2／20 名)｝及び悪心｛10%（2／20 名)｝であった.

多くの有害事象は程度が軽度であり，MT-6548 との関連ありと判断された．有害事象による治験薬の用量変更はなく，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 2.7.6.17－16　器官別大分類及び基本語別有害事象：ジゴキシンアーム（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Digoxin Alone (N=20)**	**Vadadustat Alone (N=20)**	**Vadadustat + Digoxin (N=20)**	**Overall (N=20)**
Number of TEAEs		E	1	13	6	20
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	1 (5.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	7 (35.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	n (%) E	1 (5.0) 1	5 (25.0) 10	1 (5.0) 1	5 (25.0) 12
Diarrhea	下痢	n (%) E	1 (5.0) 1	2 (10.0) 2	0	3 (15.0) 3
Abdominal pain	腹痛	n (%) E	0	2 (10.0) 2	0	2 (10.0) 2
Feces soft	軟便	n (%) E	0	2 (10.0) 2	0	2 (10.0) 2
Nausea	悪心	n (%) E	0	2 (10.0) 2	0	2 (10.0) 2
Flatulence	鼓腸	n (%) E	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1	1 (5.0) 2
Constipation	便秘	n (%) E	0	1 (5.0) 1	0	1 (5.0) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	n (%) E	0	2 (10.0) 3	1 (5.0) 1	3 (15.0) 4
Headache	頭痛	n (%) E	0	2 (10.0) 2	1 (5.0) 1	3 (15.0) 3
Dizziness	浮動性めまい	n (%) E	0	1 (5.0) 1	0	1 (5.0) 1
Eye disorders	**眼障害**	n (%) E	0	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	n (%) E	0	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	n (%) E	0	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Hordeolum	麦粒腫	n (%) E	0	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	n (%) E	0	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Back pain	背部痛	n (%) E	0	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器，胸郭および縦隔障害**	n (%) E	0	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1
Rhinorrhoea	鼻漏	n (%) E	0	0	1 (5.0) 1	1 (5.0) 1

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with TEAEs; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAEs: Treatment-Emergent Adverse Events.
Each subject can only contribute once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from all treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA, MedDRA/J version: 21.0
5.3.3.4—7 Table 12-4 より引用（一部改変）

(b)　アーム 2：アデホビル

アデホビルアームで認められた有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.17－17 に示した．

アデホビルアーム全体では，被験者の 43.8%（7／16 名）で 30 件の有害事象が認められた．MT-6548 単独投与では被験者の 43.8%（7／16 名）で 22 件の有害事象が認められ，MT-6548 とアデホビルの併用投与では被験者の 31.3%（5／16 名）で 8 件の有

害事象が認められた．アデホビル単独投与では，有害事象は認められなかった．

30 件の有害事象の SOC は，20 件が「胃腸障害」，3 件が「神経系障害」であった．その他の 7 件は，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「傷害，中毒および処置合併症」，「筋骨格系および結合組織障害」又は「血管障害」であった（表 2.7.6.17－17）．

高頻度で報告された有害事象（PT）は，下痢｛37.5%（6／16 名）｝，腹痛｛12.5%（2／16 名）｝，腹部膨満｛12.5%（2／16 名）｝及び悪心｛12.5%（2／16 名）｝であった．

多くの有害事象は程度が軽度であり，MT-6548 との関連ありと判断された．有害事象による治験薬の用量変更はなく，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 2.7.6.17－17　器官別大分類及び基本語別有害事象：アデホビルアーム（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Adefovir Alone (N=16)**	**Vadadustat Alone (N=16)**	**Vadadustat + Adefovir (N=16)**	**Overall (N=16)**
Number of TEAEs		E	0	22	8	30
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	0	7 (43.8)	5 (31.3)	7 (43.8)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	n (%) E	0	7 (43.8) 16	4 (25.0) 4	7 (43.8) 20
Diarrhea	下痢	n (%) E	0	6 (37.5) 7	2 (12.5) 2	6 (37.5) 9
Abdominal pain	腹痛	n (%) E	0	2 (12.5) 2	1 (6.3) 1	2 (12.5) 3
Abdominal distension	腹部膨満	n (%) E	0	2 (12.5) 2	0	2 (12.5) 2
Nausea	悪心	n (%) E	0	2 (12.5) 2	0	2 (12.5) 2
Abdominal discomfort	腹部不快感	n (%) E	0	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
Flatulence	鼓腸	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	n (%) E	0	2 (12.5) 2	1 (6.3) 1	2 (12.5) 3
Dizziness	浮動性めまい	n (%) E	0	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
Dizziness postural	体位性めまい	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Headache	頭痛	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	n (%) E	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	1 (6.3) 2
Asthenia	無力症	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Chest discomfort	胸部不快感	n (%) E	0	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器，胸郭および縦隔障害**	n (%) E	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	1 (6.3) 2
Hiccups	しゃっくり	n (%) E	0	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害，中毒および処置合併症**	n (%) E	0	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
Procedural dizziness	処置によるめまい	n (%) E	0	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Vascular disorders	**血管障害**	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Hot flush	ほてり	n (%) E	0	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with TEAEs; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAEs: Treatment-Emergent Adverse Events.
Each subject can only contribute once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from all treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA, MedDRA/J version: 21.0
5.3.3.4―7 Table 12-5 より引用（一部改変）

(c)　アーム 3：フロセミド

フロセミドアームで認められた有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.17－18 に示した．

フロセミドアーム全体では，被験者の 53.8%（14／26 名）で 31 件の有害事象が認められた．MT-6548 単独投与では被験者の 30.4%（7／23 名）で 18 件の有害事象が認められ，フロセミド単独投与では被験者の 11.5%（3／26 名）で 3 件及び MT-6548 とフロセミドの併用投与では被験者の 39.1%（9／23 名）で 10 件の有害事象が認められた．

31 件の有害事象の SOC は，11 件が「胃腸障害」，8 件が「一般・全身障害および投与部位の状態」，5 件が「神経系障害」であった．その他の 7 件は，「腎および尿路障害」，「心臓障害」，「感染症および寄生虫症」，「傷害，中毒および処置合併症」，「臨床検査」又は「血管障害」であった（表 2.7.6.17－18）．

高頻度で報告された有害事象（PT）は，頭痛｛19.2%（5／26 名）｝，下痢｛15.4%（4／26 名）｝及び熱感｛11.5%（3／26 名）｝であった．多くの有害事象は程度が軽度であり，MT-6548 との関連ありと判断された．有害事象による治験薬の用量変更はなく，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．

重篤な有害事象は認められなかった．投与中止に至った有害事象は 2 名に認められた．2 名中 1 名は，治験薬との関連なしと判断された心室性期外収縮を認め，もう 1 名は治験薬との関連なしと判断された血圧上昇を認めた．両被験者は，当該事象発現時にフロセミドの単独投与を受けていた．これらの有害事象の程度はいずれも軽度であり，無治療で回復した．

表 2.7.6.17－18　器官別大分類及び基本語別有害事象：フロセミドアーム（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	**Statistic**	**Furosemide Alone (N=26)**	**Vadadustat Alone (N=23)**	**Vadadustat + Furosemide (N=23)**	**Overall (N=26)**
Number of TEAEs		E	3	18	10	31
Number of Subjects with TEAEs		n (%)	3 (11.5)	7 (30.4)	9 (39.1)	14 (53.8)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	n (%) E	0	3 (13.0) 7	4 (17.4) 4	6 (23.1) 11
Diarrhoea	下痢	n (%) E	0	2 (8.7) 3	3 (13.0) 3	4 (15.4) 6
Abdominal distension	腹部膨満	n (%) E	0	2 (8.7) 2	0	2 (7.7) 2
Abdominal pain	腹痛	n (%) E	0	1 (4.3) 1	0	1 (3.8) 1
Abdominal rigidity	腹部硬直	n (%) E	0	0	1 (4.3) 1	1 (3.8) 1
Flatulence	鼓腸	n (%) E	0	1 (4.3) 1	0	1 (3.8) 1
Nervous system disorders	**神経系障害**	n (%) E	1 (3.8) 1	1 (4.3) 1	3 (13.0) 3	5 (19.2) 5
Headache	頭痛	n (%) E	1 (3.8) 1	1 (4.3) 1	3 (13.0) 3	5 (19.2) 5
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	n (%) E	0	4 (17.4) 8	0	4 (15.4) 8
Feeling hot	熱感	n (%) E	0	3 (13.0) 7	0	3 (11.5) 7
Fatigue	疲労	n (%) E	0	1 (4.3) 1	0	1 (3.8) 1
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	n (%) E	0	0	2 (8.7) 2	2 (7.7) 2
Pollakiuria	頻尿	n (%) E	0	0	2 (8.7) 2	2 (7.7) 2
Cardiac disorders	**心臓障害**	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	n (%) E	0	0	1 (4.3) 1	1 (3.8) 1
Urinary tract infection	尿路感染	n (%) E	0	0	1 (4.3) 1	1 (3.8) 1
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害，中毒および処置合併症**	n (%) E	0	1 (4.3) 1	0	1 (3.8) 1
Skin abrasion	皮膚擦過傷	n (%) E	0	1 (4.3) 1	0	1 (3.8) 1
Investigations	**臨床検査**	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Blood pressure increased	血圧上昇	n (%) E	1 (3.8) 1	0	0	1 (3.8) 1
Vascular disorders	**血管障害**	n (%) E	0	1 (4.3) 1	0	1 (3.8) 1
Hot flush	ほてり	n (%) E	0	1 (4.3) 1	0	1 (3.8) 1

E: number of TEAEs; N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects with TEAEs; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAEs: Treatment-Emergent Adverse Events.
Each subject can only contribute once to each of the incidence rates, regardless of the number of occurrences.
Percentage based on the number of dosed subjects for a given treatment.
Overall: Included results from all treatment groups.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA, MedDRA/J version: 21.0
5.3.3.4―7 Table 12-6 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．中止に至った有害事象は 2 名に認められ，これらの有害事象はいずれも程度は軽度で，無治療で回復した．死亡は報告されなかった．

4)　臨床検査値

治験中に，臨床検査に関連した有害事象は報告されなかった．認められた異常値はすべて，臨床的な意義はないと判断された．

5)　バイタルサイン

治験中に，収縮期血圧，拡張期血圧，呼吸数及び心拍数の平均値において，治験薬投与に関連した変化は認められなかった．1 名は血圧上昇により，治験薬の投与を中止した．

6)　12 誘導心電図

1 名に心室性期外収縮が認められ，その程度は軽度，治験薬との関連なしと判断され，無治療で回復した．本被験者は，治験薬の投与を中止した．

心電図において，治験薬投与に関連した変化は認められなかった．

7)　身体検査

治験中に，身体検査において異常所見は報告されなかった．

2.7.6.17.3 結論

- P-糖たん白質（以下，P-gp）の基質であるジゴキシンと MT-6548 を併用投与したとき，ジゴキシンの総曝露量（$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）に変化は認められなかった．ジゴキシンと MT-6548 を併用投与したときのジゴキシンの C_{max} は約 35%低下したが，FDA ガイダンス（2017 年）に従い，曝露量の低下が 50%未満であるため，軽度の薬物相互作用と考えられた．これらの結果より，MT-6548 は P-gp の基質薬に対して薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと考えられた．
- 有機アニオントランスポータ（以下，OAT）1 の基質であるアデホビルと MT-6548 を併用投与したときのアデホビルの全身曝露量はほとんど変化しなかったことから，MT-6548 とアデホビルに相互作用はないと考えられた．これらの結果より，MT-6548 は OAT1 基質薬に対して薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと考えられた．
- OAT1／OAT3 の基質であるフロセミドと MT-6548 を併用投与したとき，フロセミドの全身曝露量は約 2 倍に増加し，C_{max} は 2 倍未満に増加した．FDA ガイダンス（2017 年）では，曝露量の変化が 2 倍未満の場合は軽度，2 倍の場合は中等度の薬物相互作用とされている．これらの結果より，MT-6548 と OAT3 の基質薬との相互作用の可能性が示唆された．
- MT-6548 をジゴキシン，アデホビル又はフロセミドと併用投与したとき，すべての被験者において忍容性は良好であった．

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）

添付資料：5.3.3.4—8 参考資料

2.7.6.18.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.18－1 に示した.

表 2.7.6.18－1 試験方法

項目	内容
試験課題名	A Phase 1, Fixed Sequence, Open-Label Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Rabeprazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Vadadustat
試験番号	AKB-6548-CI-0033
試験実施国，実施施設数	カナダ，1 施設
試験実施期間	2018 年 9 月 13 日（最初の被験者のスクリーニング）～2018 年 11 月 6 日（最後の被験者の完了）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) 主目的 MT-6548 300 mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態（以下，PK）プロファイルに及ぼすラベプラゾール 20 mg 12 時間ごと（以下，Q12h）反復経口投与の影響を検討する. (2) 副次目的 MT-6548 300 mg 単回経口投与にラベプラゾール 20 mg Q12h を併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する.
試験デザイン	単施設，非盲検，単回投与，上乗せ試験
被験者数	［計画時］20 名 ［解析時］PK 解析対象集団：19 名，安全性解析対象集団：20 名
対象（主な選択基準）	年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号；[redacted]） ラベプラゾール錠 20 mg｛PARIET®（ロット番号；[redacted]）｝ 用量及び投与方法： Day 1：一晩 10 時間以上絶食後，MT-6548 300 mg（150 mg 2 錠）を単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間まで絶食とした. Day 2-5：ラベプラゾール 20 mg を Q12h*反復投与した. *；ラベプラゾール単独投与時（Day 2-5）は朝食の 30 分前に投与した. Day 6：10 時間以上絶食後，MT-6548 300 mg（150 mg 2 錠）を単回経口投与（MT-6548 投与の 2 時間前にラベプラゾール 20 mg を単回経口投与）し，投与後少なくとも 4 時間まで絶食とした. 絶食期間中，水以外の水分摂取を禁止とした．なお，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．治験薬（MT-6548 及びラベプラゾール）は，約 240 mL の室温の水と共に座位で服用した.

表 2.7.6.18－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験期間	以下の期間を含む最長 66 日間 - スクリーニング期間：28 日以内 - 評価期間：8 日 - 後観察期間：治験薬の最終投与から 30 日（±2 日）
評価項目	(1) PK 主評価項目 MT-6548 の $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} (2) PK 副次評価項目 MT-6548 の t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F 及び $AUC\%_{ex}$ O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} (3) 安全性 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 2.7.6.18－2 に示した．
統計手法	血漿中濃度及び PK パラメータの要約統計量｛被験者数，平均値，幾何平均値，SD，変動係数（以下，%CV），最小値，最大値及び中央値｝を投与条件ごとに算出した．また，MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の個体別及び平均値の血漿中濃度推移を図示した（リニアスケール及び片対数スケール）． 安全性解析対象集団の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 2.7.6.18－2　検査，観察スケジュール

	Screening	CRU Confinement						F/U (30 days post last dose)
Procedures/Study Day	**≤28**	**-1**	**1**	**2-5**	**6**	**7**	**8/Discharge/ET**	**36±2**
Informed consent	X							
Medical/medication history	X	X						
Physical examination (full)	X[1]						X	
Review eligibility	X	X						
Vital signs	X		X[2]		X[2]		X	
12-lead ECGs	X		X[3]		X[3]		X	
Clinical laboratory tests	X	X					X	
Drug and alcohol screening	X	X						
Pregnancy test (serum)	X	X					X	
FSH for post-menopausal women	X							
Serology (HBsAg, HCVab, HIVab)	X							
Pharmacogenomics blood sample			X[4]					
Concomitant medications			X	X	X	X	X	X
Rabeprazole 20 mg Q12 hours				X	X			
Vadadustat 300 mg single dose			X		X			
PK Sampling			**Days 1 & 6:** Predose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 9, 12, 18, 24, 32, 40 and 48 hours post vadadustat dosing					
Discharge from CRU							X	
AEs	X	X	X	X	X	X	X	X
Telephone call								X

AE: adverse event; CRU: clinical research unit; ECGs: electrocardiograms; ET: early termination; FSH: follicle stimulating hormone; F/U: follow-up; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HCVab: hepatitis C virus antibody; HIVab: human immunodeficiency virus antibody; PK: pharmacokinetics.

[1] Physical examinations included height (cm) and weight (kg) at Screening ONLY.

[2] Vital Signs were performed pre- and 3 hours post vadadustat dosing; Oral temperature was taken predose on Day 1 ONLY.

[3] ECGs was performed pre- and 3 hours post vadadustat dosing.

[4] Pharmacogenomic sample was collected prior to dosing on Day 1.

Vadadustat: MT-6548

5.3.3.4—8 Table 9-2 より引用

2.7.6.18.2　結果の要約

2.7.6.18.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.18－3 に示した.

20 名が治験薬の投与を受け，19 名が治験を完了した．1 名は，被験者からの中止の申し出により治験を中止した. 有害事象により治験薬の投与又は治験を中止した被験者はいなかった（表 2.7.6.18－3）.

治験に組み入れられた 20 名が安全性解析対象集団に, 19 名が PK 解析対象集団に含まれた.

表 2.7.6.18－3　被験者の内訳

Category	Overall N
Dosed	20
Completed (Treatment Phase)[1]	19 (95.0)
Completed (Study)[1]	19 (95.0)
Safety Population[2]	20
PK Population[2]	19
Number of Subjects Discontinued[3]	1
Primary Reason for Discontinuation[3,4]	0
Adverse Event	0
Death	0
Lost to Follow-up	0
Non-compliance with Study Drug	0
Physician Decision	0
Pregnancy	0
Protocol Deviation	0
Study Terminated by Sponsor	0
Withdrawal by Subject	1 (100)
Other	0

N: Number of subjects; PK: pharmacokinetics
The total number of screened subjects for the rabeprazole was 50, and the total number of enrolled subjects for the rabeprazole was 29. Enrolled included subjects who were judged eligible and accepted to participate in the trial after having signed the approved final version of the study informed consent form and also those subjects who were identified as standby and who may have replaced subjects who withdraw from the study before dosing.
1 Completed Treatment Phase = the subject received all the planned doses. Completed Study = the subject completed the treatment phase and a follow-up phase of 30 days. Percentage was based on the number of dosed subjects for a given study arm.
2 Safety Population was defined as all subjects who received at least 1 dose of study drug; PK Population included all subjects who completed the study without any protocol deviation(s) that would have impacted the study results and for whom the drug PK profile could be adequately characterized.
3 Each subject only contributed once to each reason for discontinuation, regardless of the number of occurrences. Discontinuation was defined as not completing the treatment phase and/or the follow-up phase of 30 days.
4 Percentage was based on the number of discontinued subjects per treatment group or overall as appropriate.
Discontinued: Subject did not complete treatment and did complete the 30-day follow-up call.
5.3.3.4—8 Table 10-1 より引用

2.7.6.18.2.2　被験者背景

安全性解析対象集団及び PK 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，それぞれ表 2.7.6.18－4 及び表 2.7.6.18－5 に要約した.

被験者の年齢は22～55歳で，白人（安全性解析対象集団の80.0%，PK解析対象集団の78.9%）及び女性（安全性解析対象集団の60.0%，PK解析対象集団の63.2%）が多かった．被験者の平均体重は74.3 kgであった（表 2.7.6.18－4及び表 2.7.6.18－5）．

表 2.7.6.18－4　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）

Category	Statistic	Overall
Age (years)	N	20
	Mean	34.6
	SD	10.7
	Median	31.0
	Min, Max	22, 55
Age Groups		
<18	n (%)	0
18-40	n (%)	14 (70.0)
>40	n (%)	6 (30.0)
Gender		
Female	n (%)	12 (60.0)
Male	n (%)	8 (40.0)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	2 (10.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	18 (90.0)
Race		
White	n (%)	16 (80.0)
Black	n (%)	4 (20.0)
Asian	n (%)	0
Am Indian	n (%)	0
Hawaiian	n (%)	0
Multi-racial	n (%)	0
Other	n (%)	0
Height (cm)	N	20
	Mean	169.05
	SD	10.40
	Median	168.50
	Min, Max	148.0, 192.5
Weight (kg)	N	20
	Mean	74.30
	SD	11.91
	Median	74.60
	Min, Max	54.6, 100.7

N: number of subjects dosed; n (%): number and percent of subjects; SD: standard deviation.
Am Indian: American Indian or Alaskan Native; Black: Black or African American; Hawaiian: Native Hawaiian or Pacific Islander
Last results (scheduled or unscheduled) obtained at screening were used to generate this table.
5.3.3.4—8 Table 11-1 より引用

表 2.7.6.18－5　人口統計学的特性及びベースラインの特性（薬物動態解析対象集団）

Category	Statistic	Overall
Age (years)	N	19
	Mean	35.2
	SD	10.7
	Median	33.0
	Min, Max	22, 55
Age Groups		
<18	n (%)	0
18-40	n (%)	13 (68.4)
>40	n (%)	6 (31.6)
Gender		
Female	n (%)	12 (63.2)
Male	n (%)	7 (36.8)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	2 (10.5)
Not Hispanic or Latino	n (%)	17 (89.5)
Race		
White	n (%)	15 (78.9)
Black	n (%)	4 (21.1)
Asian	n (%)	0
Am Indian	n (%)	0
Hawaiian	n (%)	0
Multi-racial	n (%)	0
Other	n (%)	0
Height (cm)	N	19
	Mean	168.42
	SD	10.28
	Median	168.50
	Min, Max	148.0, 192.5
Weight (kg)	N	19
	Mean	74.30
	SD	12.23
	Median	75.00
	Min, Max	54.6, 100.7

N: number of subjects in PK population; n (%): number and percent of subjects; SD: standard deviation.
Am Indian: American Indian or Alaskan Native; Black: Black or African American; Hawaiian: Native Hawaiian or Pacific Islander
Last results (scheduled or unscheduled) obtained at Screening were used to generate this table.
5.3.3.4—8 Table 11-2 より引用

2.7.6.18.2.3　薬物動態

(1)　PK パラメータ

MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の PK パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.18－6 及び表 2.7.6.18－7 に示した.

投与条件ごとの平均血漿中濃度プロファイルをそれぞれ図 2.7.6.18－1 及び図 2.7.6.18－2 に示した.

MT-6548 を単回単独投与又はラベプラゾールと単回併用投与したときの MT-6548 の曝露量（AUC）は，同程度であった（表 2.7.6.18－6）．C_{max} の平均値は，MT-6548 単独投与で 47.3 μg/mL，ラベプラゾールとの併用投与で 46.2 μg/mL であった．$AUC_{0\text{-last}}$ の平均値は，MT-6548 単独投与で 254 μg·h/mL，ラベプラゾールとの併用投与で 245 μg·h/mL であった．$AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は，MT-6548 単独投与で 256 μg·h/mL，ラベプラゾールとの併用投

与で 247 μg·h/mL であった．$t_{1/2}$ の平均値は，MT-6548 単独投与で 5.23 時間，ラベプラゾールとの併用投与で 6.01 時間であった．MT-6548 を単独投与又はラベプラゾールと併用投与したときの CL/F の平均値はそれぞれ 1.190 L/h 及び 1.230 L/h，k_{el} の平均値はそれぞれ 0.135 h^{-1} 及び 0.118 h^{-1} であった．t_{max} の中央値は，MT-6548 単独投与で 2.00 時間，ラベプラゾールとの併用投与で 2.49 時間であった．

MT-6548 を単回単独投与又はラベプラゾールと単回併用投与したときの O-グルクロン酸抱合体の曝露量（AUC）は同程度であった（表 2.7.6.18－7）．O-グルクロン酸抱合体の C_{max} の平均値は，MT-6548 単独投与で 4.71 μg/mL，ラベプラゾールとの併用投与で 4.41 μg/mL であった．O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値は，MT-6548 単独投与で 34.6 μg·h/mL，ラベプラゾールとの併用投与で 32.7 μg·h/mL であった． O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値は，MT-6548 単独投与で 35.7 μg·h/mL，ラベプラゾールとの併用投与で 33.6 μg·h/mL であった．O-グルクロン酸抱合体の t_{max} の中央値は，MT-6548 単独投与で 3.37 時間，ラベプラゾールとの併用投与で 3.01 時間であった．

表 2.7.6.18－6　MT-6548 の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat Alone (V)				Vadadustat + Rabeprazole (V+R)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*μg/mL)	19	254	33.3	13.1	19	245	34.2	13.9
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	19	256	33.5	13.1	19	247	34.3	13.9
C_{max} (μg/mL)	19	47.3	5.33	11.3	19	46.2	5.69	12.3
K_{el} (/hr)	19	0.135	0.0203	15.0	19	0.118	0.0174	14.8
$\%AUC_{extrap}$ (%)	19	0.482	0.1626	33.7	19	0.649	0.2251	34.7
$t_{½}$ (hr)	19	5.23	0.784	15.0	19	6.01	0.846	14.1
CL/F (L/hr)	19	1.190	0.1487	12.5	19	1.230	0.1463	11.9
	Vadadustat Alone (V)				Vadadustat + Rabeprazole (V+R)			
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	19	2.00	1.00	3.51	19	2.49	0.995	3.51

$\%AUC_{extrap}$: extrapolated area under the curve from time t to infinity; AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; CL/F: apparent total body clearance; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; K_{el}: elimination rate constant; Min: minimum; Max: maximum; N: number of subjects in PK population; SD: standard deviation; t½: terminal half-life; T_{max}: time to maximum plasma concentration
Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, K_{el}: k_{el}, $\%AUC_{extrap}$: AUC%ex, t½: $t_{1/2}$, T_{max}: t_{max}
5.3.3.4—8 Table 11-3 より引用

表 2.7.6.18－7　O-グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

	Vadadustat Alone (V)				Vadadustat + Rabeprazole (V+R)			
Parameter (unit)	N	Mean	SD	CV%	N	Mean	SD	CV%
AUC_{last} (hr*μg/mL)	19	34.6	6.57	19.0	19	32.7	6.83	20.9
AUC_{inf} (hr*μg/mL)	19	35.7	6.64	18.6	19	33.6	6.82	20.3
C_{max} (μg/mL)	19	4.71	0.565	12.0	19	4.41	0.947	21.5
Parameter (unit)	N	Median	Min	Max	N	Median	Min	Max
T_{max} (hr)	19	3.37	2.50	6.00	19	3.01	2.00	5.99

AUC_{inf}: AUC from 0 to infinity; AUC_{last}: AUC from 0 to last quantifiable concentration; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV%: coefficient of variation; N: number of subjects dosed; SD: standard deviation; T_{max}: time to maximum plasma concentration

Vadadustat: MT-6548, AUC_{last}: $AUC_{0\text{-}last}$, AUC_{inf}: $AUC_{0\text{-}\infty}$, T_{max}: t_{max}

5.3.3.4―8 Table 11-4 より引用