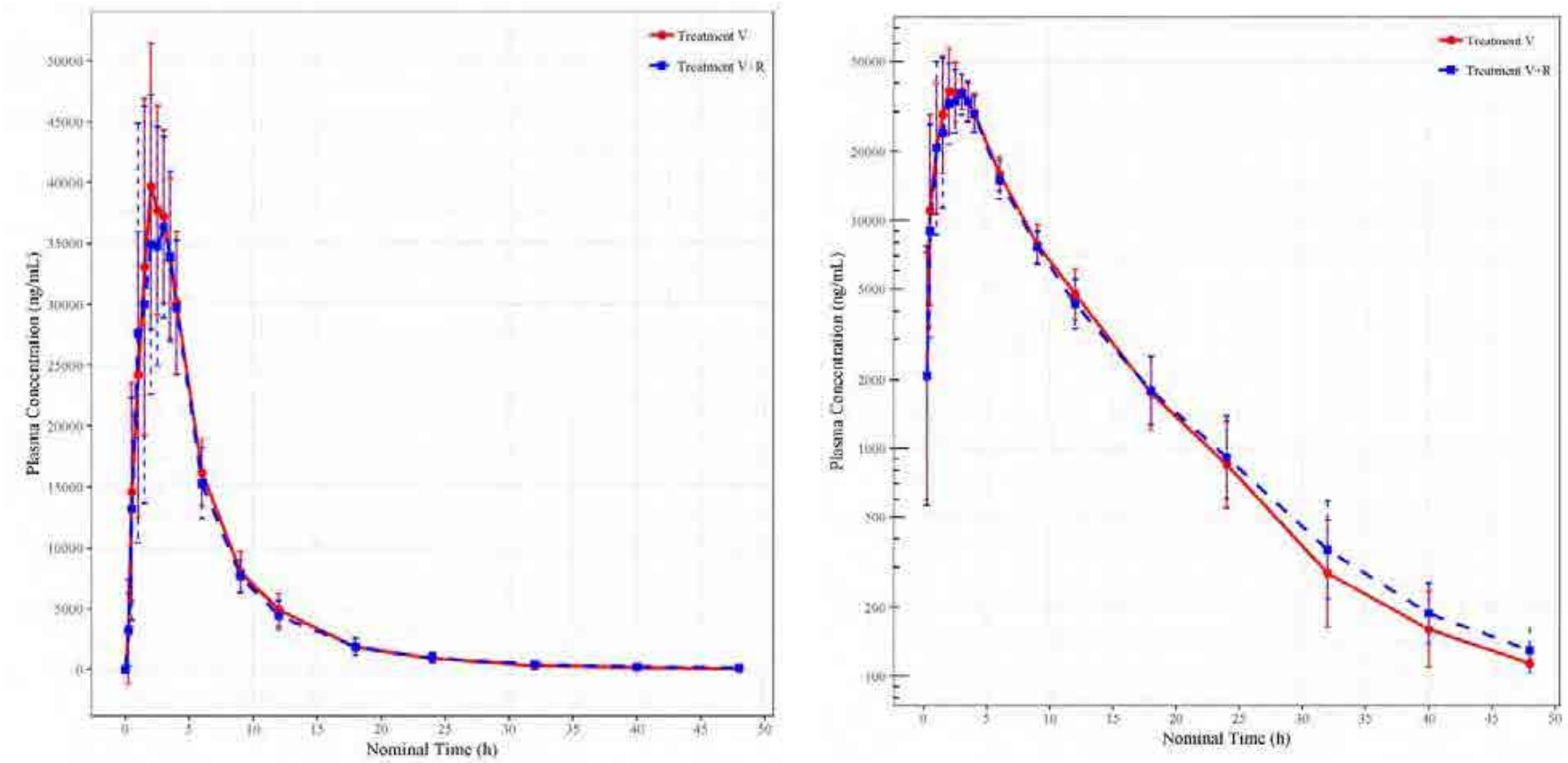
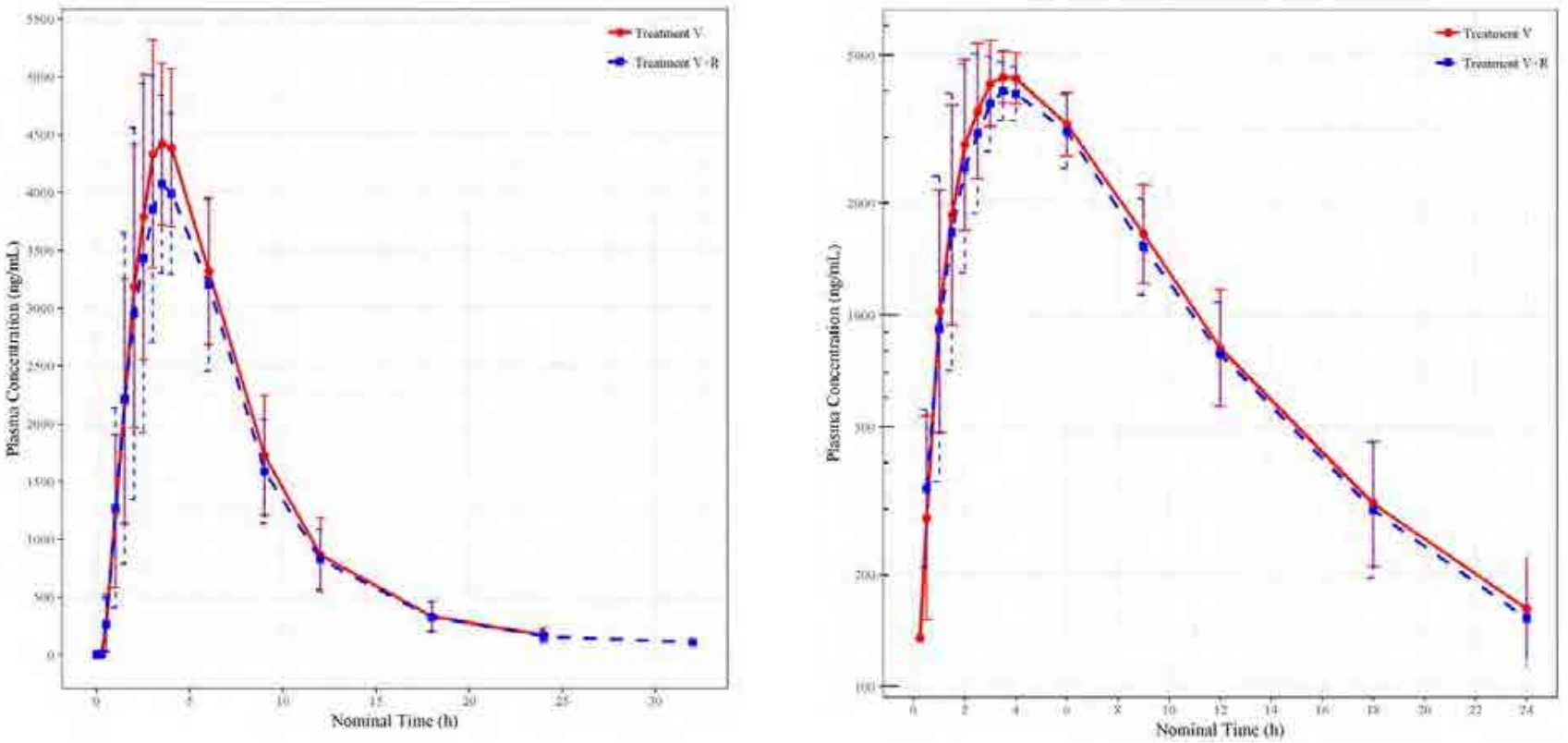



SD: standard deviation
Treatment V: 2 x 150 mg vadadustat tablets alone
Treatment V+R: 2 x 150 mg vadadustat tablets in combination with 20 mg rabeprazole
vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.18－1　MT-6548 300 mg を単独投与及びラベプラゾール 20 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 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—8 Figure 11-1 より引用




SD: standard deviation
Treatment V: 2 x 150 mg vadadustat tablets alone
Treatment V+R: 2 x 150 mg vadadustat tablets in combination with 20 mg rabeprazole
vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.18－2　MT-6548 300 mg を単独投与及びラベプラゾール 20 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 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—8 Figure 11-2 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，投与条件を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析を行い，MT-6548 の単独投与（Reference）時とラベプラゾールとの併用投与（Test）時の幾何平均値の比（Test／Reference）及びその 90%CI を算出した．

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，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｛MT-6548+ラベプラゾール／MT-6548（以下，V+R/V)｝及びその 90%CI は，それぞれ 103.78%（100.09%，107.61%），103.61%（99.95%，107.40%）及び 102.66%（98.77%，106.71%）であった（表 2.7.6.18－8）．

O-グルクロン酸抱合体の幾何平均値の比（V+R/V）及びその 90%CI は，それぞれ 106.18%（101.94%，110.58%），106.39%（102.17%，110.78%）及び 108.36%（102.97%，114.04%）であった．これらの結果より，MT-6548 とラベプラゾールとの薬物相互作用はないことが示された（表 2.7.6.18－8）．

**表 2.7.6.18－8　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（薬物動態解析対象集団）**

| Parameter (unit) | Geometric LSM | | Ratio (V+R)/V[1] (%) | 90% Geometric CI[2] | | Intra-Subject CV (%)[3] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Treatment V+R | Treatment V | | Lower (%) | Upper (%) | |
| **Vadadustat** | | | | | | |
| $AUC_{last}$ (hr*μg/mL) | 243.17 | 252.36 | 103.78 | 100.09 | 107.61 | 6.45 |
| $AUC_{inf}$ (hr*μg/mL) | 244.76 | 253.58 | 103.61 | 99.95 | 107.40 | 6.40 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | 45.84 | 47.06 | 102.66 | 98.77 | 106.71 | 6.88 |
| **Vadadustat-*O*-Glucuronide** | | | | | | |
| $AUC_{last}$ (hr*μg/mL) | 32.04 | 34.01 | 106.18 | 101.94 | 110.58 | 7.24 |
| $AUC_{inf}$ (hr*μg/mL) | 32.96 | 35.06 | 106.39 | 102.17 | 110.78 | 7.20 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | 4.32 | 4.68 | 108.36 | 102.97 | 114.04 | 9.09 |

$AUC_{inf}$: 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; V: vadadustat; V+R: vadadustat and rabeprazole

[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—8 Table 11-5 より引用

### 2.7.6.18.2.4 安全性

(1) 有害事象

1) 有害事象の簡潔な要約

全体を通して，有害事象の発現割合は 60.0%（12／20 名）で，計 38 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 9 件，ラベプラゾール単独投与では被験者の 50.0%（10／20 名）で 19 件，MT-6548 とラベプラゾールの併用投与では被験者の 31.6%（6／19 名）で 10 件の有害事象が認められた（表 2.7.6.18－9）．

治験担当医師により，有害事象の多く｛38件中35件（92.1%）｝は程度が軽度であり，38件中30件（78.9%）は少なくとも治験薬のいずれか1つ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，ラベプラゾールの単独投与時に認められた（表 2.7.6.18－9）．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「神経系障害」又は「胃腸障害」であった．「神経系障害（SOC）」では，2件がMT-6548の単独投与との関連あり，6件がラベプラゾールの単独投与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中で最も多く認められた事象｛基本語（以下，PT）｝は頭痛であった．「胃腸障害（SOC）」では，6件がMT-6548の投与との関連あり，7件がラベプラゾールの投与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と判断された．

表 2.7.6.18－9　有害事象の要約

| | Vadadustat Alone (N=20) n (%) E | Rabeprazole Alone (N=20) n (%) E | Vadadustat + Rabeprazole (N=19) n (%) E | Overall (N=20) n (%) E |
|---|---|---|---|---|
| Any TEAE | 5 (25.0) 9 | 10 (50.0) 19 | 6 (31.6) 10 | 12 (60.0) 38 |
| Severity | | | | |
| Mild | 4 (20.0) 8 | 8 (40.0) 17 | 6 (31.6) 10 | 9 (45.0) 35 |
| Moderate | 1 (5.0) 1 | 2 (10.0) 2 | 0 | 3 (15.0) 3 |
| Severe | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any Drug-Related TEAE | 4 (20.0) 8 | 9 (45.0) 18 | 2 (10.5) 4 | 9 (45.0) 30 |
| Severity | | | | |
| Mild | 3 (15.0) 7 | 8 (40.0) 17 | 2 (10.5) 4 | 7 (35.0) 28 |
| Moderate | 1 (5.0) 1 | 1 (5.0) 1 | 0 | 2 (10.0) 2 |
| Severe | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any TEAEs Leading to Withdrawal from Treatment | 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 1 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 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
5.3.3.4—8 Table 12-1 より引用

2)　有害事象の表示

各投与条件で認められた有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.18－10 に示した．

SOC 別では，「神経系障害」が 13 件及び「胃腸障害」が 11 件認められたほか，「筋骨格系および結合組織障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「精神障害」，「代謝および栄養障害」，「腎および尿路障害」，並びに「生殖系および乳房障害」が認められた．

被験者の 2 名以上に認められた有害事象（PT）は，頭痛，便秘，腹痛及び悪心であった．頭痛のうち 3 件が MT-6548 との関連あり，7 件がラベプラゾールとの関連ありと判断された．すべての「胃腸障害（SOC）」が MT-6548 又はラベプラゾールのいずれかとの関連ありと判断された．有害事象の大部分｛38 件中 35 件（92.1%）｝は，程度が軽度と判断された．

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 2.7.6.18－10　有害事象（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)** | **Rabeprazole Alone (N=20)** | **Rabeprazole +Vadadustat (N=19)** | **Overall (N=20)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of TEAEs | | E | 9 | 19 | 10 | 38 |
| Number of Subjects with TEAEs | | n (%) | 5 (25.0) | 10 (50.0) | 6 (31.6) | 12 (60.0) |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | n (%) E | 2 (10.0) 2 | 5 (25.0) 6 | 3 (15.8) 5 | 7 (35.0) 13 |
| Headache | 頭痛 | n (%) E | 2 (10.0) 2 | 5 (25.0) 6 | 3 (15.8) 4 | 7 (35.0) 12 |
| Dizziness | 浮動性めまい | n (%) E | 0 | 0 | 1 (5.3) 1 | 1 (5.0) 1 |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | n (%) E | 4 (20.0) 4 | 4 (20.0) 5 | 2 (10.5) 2 | 7 (35.0) 11 |
| Constipation | 便秘 | n (%) E | 2 (10.0) 2 | 1 (5.0) 1 | 0 | 3 (15.0) 3 |
| Abdominal pain | 腹痛 | n (%) E | 1 (5.0) 1 | 1 (5.0) 1 | 0 | 2 (10.0) 2 |
| Nausea | 悪心 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 1 (5.3) 1 | 2 (10.0) 2 |
| Abdominal discomfort | 腹部不快感 | n (%) E | 1 (5.0) 1 | 0 | 1 (5.3) 1 | 1 (5.0) 2 |
| Flatulence | 鼓腸 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| Vomiting | 嘔吐 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 0 | 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 | 3 (15.0) 4 | 0 | 3 (15.0) 5 |
| Back pain | 背部痛 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| Bone pain | 骨痛 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| Muscle spasms | 筋痙縮 | n (%) E | 1 (5.0) 1 | 0 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| Musculoskeletal pain | 筋骨格痛 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| Myalgia | 筋肉痛 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 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 (5.0) 1 | 2 (10.5) 2 | 3 (15.0) 3 |
| Catheter site phlebitis | カテーテル留置部位静脈炎 | n (%) E | 0 | 0 | 1 (5.3) 1 | 1 (5.0) 1 |
| Fatigue | 疲労 | n (%) E | 0 | 0 | 1 (5.3) 1 | 1 (5.0) 1 |
| Feeling hot | 熱感 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | n (%) E | 1 (5.0) 1 | 1 (5.0) 1 | 1 (5.3) 1 | 2 (10.0) 3 |
| Anxiety | 不安 | n (%) E | 0 | 0 | 1 (5.3) 1 | 1 (5.0) 1 |
| Insomnia | 不眠症 | n (%) E | 1 (5.0) 1 | 0 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| Irritability | 易刺激性 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **代謝および栄養障害** | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| Decreased appetite | 食欲減退 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| **Renal and urinary disorders** | **腎および尿路障害** | n (%) E | 1 (5.0) 1 | 0 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| Dysuria | 排尿困難 | n (%) E | 1 (5.0) 1 | 0 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| **Reproductive system and breast disorders** | **生殖系および乳房障害** | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 1 | 0 | 1 (5.0) 1 |
| Dysmenorrhoea | 月経困難症 | n (%) E | 0 | 1 (5.0) 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, Version 21.0; 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—8 Table 12-2 より引用（一部改変）

(2)　臨床検査値

臨床検査値に関連した有害事象は報告されなかった．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．

(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

心電図のデータに，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，臨床的に意義のある心電図の異常は報告されなかった．

(5) 身体検査

治験中に，身体検査で異常所見は報告されなかった．

### 2.7.6.18.3 結論

- MT-6548 とプロトンポンプ阻害薬（以下，PPI）であるラベプラゾールを併用投与したときの MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の $C_{max}$ 及び AUC に，臨床的に意義のある変化は認められなかった．ラベプラゾールの投与後に MT-6548 を併用投与しても MT-6548 の曝露量は影響を受けなかったことから，他の胃酸分泌抑制薬（PPI 及び H2 拮抗薬）が MT-6548 の吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．
- MT-6548 をラベプラゾールと併用投与したときの忍容性は，概して良好であった．

## 2.7.6.19　Thorough QT／QTc 試験（CI-0010 試験）

添付資料：5.3.4.1—1　評価資料

### 2.7.6.19.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.19－1 に示した.

表 2.7.6.19－1　試験方法

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験課題名</td><td>A Phase 1, Single-Center, Partially Double-Blinded, Active and Placebo Controlled, Randomized 4-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of AKB-6548 on Cardiac Repolarization Intervals in Healthy Volunteers</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>AKB-6548-CI-0010</td></tr>
<tr><td>試験実施国，実施施設数</td><td>アメリカ，1 施設</td></tr>
<tr><td>試験実施期間</td><td>2014 年 1 月 8 日（最初の被験者の最初の来院）～2014 年 4 月 26 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>(1) 主目的<br>MT-6548 を臨床用量（600 mg）及び臨床用量を超える用量（1200 mg）で単回経口投与したときの Fridericia 法で補正した QT 間隔（以下，QTcF）に及ぼす影響を評価する.<br>(2) 副次目的<br>MT-6548 の心拍数（HR），PR 間隔，QRS 間隔及び T 波形態に及ぼす影響を評価する.<br>- 血漿中 MT-6548 濃度と QTcF との関係を評価する.<br>- 健康被験者に MT-6548 を臨床用量及び臨床用量を超える用量で単回経口投与したときの薬物動態（以下，PK）を評価する.<br>- 健康被験者に MT-6548 を臨床用量及び臨床用量を超える用量で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する.<br>- 陽性対象としてモキシフロキサシン 400 mg を経口投与した際の QTcF に及ぼす影響を評価することにより，本治験の分析感度を立証する.</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単施設，ランダム化，一部二重盲検，プラセボ及び陽性対照，単回投与，4 期 4 剤クロスオーバー試験<br>被験者は以下の 4 群のいずれかにランダムに割り当てられた.
<table>
<tr><th>Sequence</th><th>Period 1</th><th>Period 2</th><th>Period 3</th><th>Period 4</th></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td><td>D</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>D</td><td>A</td><td>C</td></tr>
<tr><td>3</td><td>C</td><td>A</td><td>D</td><td>B</td></tr>
<tr><td>4</td><td>D</td><td>C</td><td>B</td><td>A</td></tr>
</table>
A: MT-6548 1200 mg，B: プラセボ，C: MT-6548 600 mg，D:モキシフロキサシン 400 mg<br>MT-6548 実薬及びプラセボは二重盲検下にて投与され，モキシフロキサシンは非盲検下にて投与された.</td></tr>
</table>

表 2.7.6.19－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 被験者数 | ［計画時］52 名（各群 13 名）<br>［解析時］<br>安全性解析対象集団；50 名，QT／QTc 解析対象集団；50 名，PK 解析対象集団；49 名，PK／QTc 解析対象集団；49 名 |
| 対象（選択基準及び除外基準） | ［選択基準］<br>以下の選択基準を満たす者を対象とした．<br>(1) 非喫煙者で，年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性<br>(2) 妊娠可能な女性の場合，妊娠中及び授乳中ではなく，治験登録前の血清妊娠検査の結果が陰性であった者．妊娠可能な女性（1 年以内に月経があった閉経周辺期の女性を含む）は，同意文書署名時点又は入院 10 日前から後観察来院の 30 日後まで，適切な避妊を行わなければならない．閉経後 1 年以上経過している又は外科的処置（両側の卵巣摘出，子宮摘出手術又は卵管結紮）から少なくとも 90 日間経過している女性は，妊娠可能とみなさない．<br>(3) 男性の場合，無精子症又は入院から後観察来院の 30 日後まで，許容された避妊法を実施することに同意できる者．また，入院から後観察来院の 30 日後まで，精子提供を行わないこと．<br>(4) BMI が 18.0 kg/m$^2$ 以上 32.0 kg/m$^2$ 以下<br>(5) 治験担当医師により，12 誘導心電図が正常又は臨床的に重要な異常がないと判断された者<br>(6) スクリーニング時の心電図検査にて以下のすべての異常が見られない者：<br>- QTcF が 450 msec 超<br>- T 波異常（二峰性の T 波）又は平低 T 波<br>- PR 間隔が 210 msec 超又は 110 msec 未満<br>- 第二度又は第三度房室ブロックの徴候<br>- 完全左脚ブロック，右脚ブロック，不完全左脚ブロック，心室内伝導遅延又は QRS 時間が 110 msec 超<br>(7) 5 分間仰臥位後の心拍数が 45 bpm 以上 90 bpm 以下<br>(8) スクリーニング時の収縮期血圧（2 回の測定の平均値）が 141 mmHg 未満，拡張期血圧（2 回の測定の平均値）が 90 mmHg 未満．再測定は，スクリーニング時に一度行うことができる．<br>(9) 臨床検査値｛臨床生化学検査（少なくとも 8 時間絶食後），全血球計算及び尿検査を含む｝が基準値の範囲内（臨床的に重要ではないと治験担当医師が判断した場合を除く．）<br>(10)治験担当医師により，既往歴及びバイタルサインに臨床的に重要な所見が認められず，健康であると判断された者<br>(11)同意文書を理解でき，署名する意思のある者<br><br>［除外基準］<br>以下の除外基準に該当する者は対象から除外した． |

表 2.7.6.19－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象（選択基準及び除外基準）（続き） | (1) 心血管，肺，肝臓（例えば肝炎），腎臓，血液学的，消化管（例えばセリアック病，消化性潰瘍，胃食道逆流，炎症性腸疾患），内分泌系，免疫系，皮膚（例えば疱疹状皮膚炎），神経学的又は精神医学的な重大な既往歴又は現病歴を有する者（虫垂炎及び胆嚢摘出術は重大な疾患とみなさない.）<br>(2) 原因不明の失神，心停止，原因不明の不整脈又はトルサード・ド・ポアンツの既往歴を有する者, 構造的心疾患を有する者又は QT 延長症候群の家族歴を有する者<br>(3) 肝機能検査（ALT，AST 又は ALP のいずれか又はすべてが基準値上限の 1.5 倍超，GGT が基準値上限の 2 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 1.3 倍超）又は腎機能検査（血清クレアチニンが基準値上限超）で重大な異常が認められた者<br>(4) 悪性腫瘍の既往歴のある者．ただし以下の場合を除く.<br>- 腫瘍が寛解し，5 年以上再発がみられない者<br>- 治療のため切除された基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌<br>- 子宮頸上皮内癌<br>- 切除された結腸ポリープ<br>(5) 薬物，食物又はその他の物質に対する過敏症，不耐性又はアレルギーを有する者．ただし，治験担当医師が認めた場合を除く.<br>(6) キノロン系抗菌剤又は治験薬に関連した化合物に対する過敏症又は特異体質反応を有する者<br>(7) 経口投与した薬物の吸収及び／又は排泄に影響を与える可能性のある胃又は腸の外科的手術又は切除の既往歴のある者（虫垂切除，ヘルニア手術を除く）<br>(8) ジルベール症候群の既往歴を有する者<br>(9) 肝炎検査｛B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg），C 型肝炎ウイルス抗体（抗 HCV），自己免疫性肝炎を含む｝が陽性の者及び／又は HIV 抗体陽性の者<br>(10)発作性疾患又は発作性疾患に対して抗てんかん薬による薬物治療を行った者<br>(11)入院前 1 年以内にアルコール又は薬物依存症の既往歴又は現病歴のある者<br>(12)Day 1 の前 12 週以内にタバコ又は禁煙補助剤又はニコチンを含む製品を使用した喫煙者又は治療期間中にこれらの製品を使用する意思のある者<br>(13)スクリーニング時及び Day -1 の検査で，薬物乱用又はアルコール（Day -1 の検査のみ）及び／又はコチニン検査が陽性の者<br>(14)Day 1 の前 60 日以内に血液製剤の投与を受けた者<br>(15)Day 1 の前 60 日以内に献血又は大量の失血をした者又は Day 1 の前 7 日以内に血漿を提供した者<br>(16)治験薬の半減期の 5 倍以内又は Day 1 の前 30 日以内のいずれか長い期間内に治験薬を使用又は治験に参加し治験薬を受領した者<br>(17)Day 1 の前 14 日以内及び治験期間を通して何らかの処方せん医薬品／製品を使用した者｛経口避妊薬，埋め込み避妊薬，経皮避妊薬，避妊薬注射及び／又はホルモン置換療法（女性のみ）を除く.｝ |

表 2.7.6.19－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象（選択基準及び除外基準）（続き） | (18)治験担当医師が認めた場合を除き，Day 1 の前 14 日以内及び治験期間を通して非処方せん医薬品（ビタミン剤，ミネラル剤，植物療法，ハーブ及び植物由来製剤を含む）を使用した者<br>(19)治験担当医師が認めた場合を除き，入院前72時間以内及び治験期間を通して，グレープフルーツ又はカフェインを含む食品及び飲料を摂取した者<br>(20)治験担当医師が認めた場合を除き，入院前48時間以内及び治験期間を通して，アルコールを摂取した者<br>(21)末梢静脈穿刺不良の者<br>(22)本治験で被験者に安全性上のリスクをもたらす又は本治験完了及び／又は参加が制限されると治験担当医師が判断した急性又は慢性疾患を有する者<br>(23)同意を行うこと又は本治験実施計画書の目的及び手順を遵守することが困難な状態にあると，治験担当医師及び／又はメディカルモニターにより判断された者 |
| 被験薬及び対照薬（ロット番号），用量及び投与方法 | 被験薬：MT-6548 錠　150 mg（ロット番号；[redacted]）<br>対照薬：プラセボ錠（ロット番号；[redacted]）及びモキシフロキサシン（Avelox®）カプセル 400 mg（ロット番号；[redacted]）<br>用量及び投与方法：<br>各 Treatment の投与量は以下とした．<br>- MT-6548 錠 150 mg を 8 錠（MT-6548 1200 mg）<br>- プラセボ錠を 8 錠（プラセボ）<br>- MT-6548 錠 150 mg を 4 錠及びプラセボ錠を 4 錠（MT-6548 600 mg）<br>- モキシフロキサシンカプセル 400 mg を 1 カプセル（モキシフロキサシン 400 mg）<br>すべての薬剤は少なくとも 8 時間絶食（水は含まない）下にて，240 mL の室温の水と共に経口投与した．投与後少なくとも 4 時間は絶食（水は含まない）とした．なお，被験者は各投与後 1 時間は立位とした． |
| 試験期間 | スクリーニング期間：Day -28～-2<br>評価期間：Period 1 は Day -1～2，Period 2 は Day 7～9，Period 3 は Day 14～16，Period 4 は Day 21～23 とした．<br>それぞれの投与の間の Wash-out 期間：約 7 日<br>後観察期間：Period 4 の退院後 14 日以内 |
| 評価項目 | (1) 心電図<br>連続 12 誘導デジタル記録計を用いて各投与期間の投与 1 時間前から投与約 25 時間後までの 12 誘導心電図データを抽出した．<br>(2) PK<br>ノンコンパートメントモデル解析で，以下の PK パラメータを算出した．：$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-\infty}$，$C_{max}$，$t_{max}$，$t_{1/2}$，CL/F 及び $V_z/F$<br>(3) 安全性<br>有害事象，バイタルサイン，臨床検査値及び身体検査 |
| 検査・観察スケジュール | 表 2.7.6.19－2 に示した． |

表 2.7.6.19－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計手法 | ［心電図］<br>(1) 中心傾向の解析<br>心電図測定値及び各服用期間におけるベースラインからの変化量を記述統計量により要約した．<br>(2) 時間を一致させた解析<br>各時点における QTcF のベースラインからの変化量（以下，ΔQTcF）を投与順序，時期，投与群，測定時間（カテゴリカル）及び投与と測定時間の交互作用を固定効果，QTcF のベースライン値を共変量，被験者（投与順序）を変量効果として線形混合効果モデルを用いて解析した．いくつかの共分散構造を検討し，赤池情報量規準が最も小さくなるモデルを選択した．MT-6548 1200 mg，MT-6548 600 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg 投与群とプラセボ投与群との間の LSMean の差及び両側 90%CI を線形混合効果モデルを用いて算出した．MT-6548 投与のすべての測定時点において，両側 90%CI の上限を 10 msec に対して評価した．両側 90%CI の上限がすべての測定時点で 10 msec 未満であった場合，MT-6548 投与（600 mg 又は 1200 mg）の QTc 延長に対する重要な影響はないと判断された．<br>(3) 分析感度の定義<br>分析感度を確立するため，モキシフロキサシンとプラセボとの平均値の差の CI の下限が少なくとも 1 時点で 5 msec を超過することとした．線形混合効果モデルを用いて，投与 2，3 及び 4 時間後におけるモキシフロキサシンとプラセボとの差を帰無仮説｛プラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量（以下，ΔΔQTcF）が 5 msec 以下｝に対して片側有意水準 5%で検定した．多重性は Hochberg 法を用いて調整した．検定の結果，ΔΔQTcF が少なくとも 1 時点で有意に 5 msec を超過した場合，分析感度は証明されることとした．また，差の両側 90%CI をすべての時点で算出した．<br>(4) カテゴリカル解析<br>カテゴリカル解析の結果，外れ値と T 波形態を頻度表に要約した．心電図に対して，以下の基準を満たした場合，被験者又は時点は外れ値と判定した（別々に評価）．<br>1) QTcF<br>- ベースラインでは認められず投与後の値が 500 msec 超（new onset）<br>- ベースラインでは認められず投与後の値が 480 msec 超 500 以下（new onset）<br>- ベースラインでは認められず投与後の値が 450 msec 超 480 以下（new onset）<br>- ベースラインからの QTc 変化が 30 msec 超 60 msec 以下<br>- ベースラインからの QTc 変化が 60 msec 超<br>2) PR<br>ベースラインからの PR 変化率が 25%超で結果として PR 間隔が 200 msec 超<br>3) QRS<br>ベースラインからの QRS 変化率が 25%超で結果として QRS 間隔が 120 msec 超 |

表 2.7.6.19－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計手法（続き） | 4)　心拍数<br>- 心拍数がベースラインから 25%超低下し，心拍数が 50 bpm 未満<br>- 心拍数がベースラインから 25%超上昇し，心拍数が 100 bpm 超<br>T 波形態については，解析はベースラインからの変化量（すなわち，治療を要する変化）に注目した．<br>すべての外れ値は発生率に基づき，投与群ごとに要約した．同一被験者に 2 回以上の外れ値が認められた場合は，1 回のみカウントした．<br>5)　薬物濃度と QTc の相関<br>MT-6548 とΔΔQTcF の関係性を 3 つの異なる線形混合効果モデルを用いて評価した．データに最も適合するモデルを用いて，MT-6548 の最高濃度の幾何平均値における ΔΔQTcF を予測した．<br>［PK］<br>MT-6548 の血漿中濃度及び PK パラメータは記述統計量を用いて要約した．<br>［安全性］<br>すべての安全性評価結果を一覧表に示した．安全性評価パラメータを記述統計量により要約した．有害事象は国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 16.1 を用いてコーディングした． |

表 2.7.6.19－2　検査，観察スケジュール

| Study Procedures | Screening (-28 to –2) | Period 1 | | | Period 2 | | | Period 3 | | | Period 4 | | | Follow-up Visit/ ET (minimum of 14 days after discharge in Period 4) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Day -1 | Day 1 | Day 2 | Day 7 | Day 8 | Day 9 | Day 14 | Day 15 | Day 16 | Day 21 | Day 22 | Day 23 | |
| Informed consent | X | | | | | | | | | | | | | |
| I/E criteria | X | | | | | | | | | | | | | |
| Demographics | X | | | | | | | | | | | | | |
| HCV, HBV, HIV tests | X | | | | | | | | | | | | | |
| Medical history | X | X[a] | | | X[a] | | | X[a] | | | X[a] | | | |
| Height, weight, BMI[b] | X | X | | | X | | | X | | | X | | | X |
| Urine drug, alcohol, cotinine screen[c] | X | X | | | X | | | X | | | X | | | |
| Clinical safety laboratory tests[d] | X | X | | X | X | | X | X | | X | X | | X | X |
| Pregnancy test[e] | X | X | | | X | | | X | | | X | | | X |
| Safety 12-lead ECG[f] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Vital signs[g] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Admission to CRU | | X | | | X | | | X | | | X | | | |
| Physical exam | | X | | | X[h] | | | X[h] | | | X[h] | | | X |
| HDYF? inquiry[i] | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| AE assessment | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Randomization | | | X | | | | | | | | | | | |
| Continuous cardiodynamic ECG monitoring[j] | | | X | X | | X | X | | X | X | | X | X | |
| Drug administration[k] | | | X | | | X | | | X | | | X | | |
| PK blood samples[l] | | | X | X | | X | X | | X | X | | X | X | |
| Discharge from CRU | | | | X | | | X | | | X | | | X | |

Abbreviations: AE = adverse event; BMI = body mass index; CRU = Clinical Research Unit; ECG = electrocardiogram; ET = Early Termination; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; HDYF? = How Do You Feel?; HIV= human immunodeficiency virus; I/E = inclusion/exclusion; PK = pharmacokinetic.

[a] Interim medical history only.

[b] Height measured at Screening only.

[c] Drug screen did not include alcohol testing at Screening and did include alcohol testing at Check-in.
[d] Clinical safety laboratory tests (including clinical chemistry panel [fasted at least 8 hours], complete blood count, and urinalysis) at Screening, Check-in, discharge from the CRU of each study period, and Follow-up visit.
[e] Female subjects only.
[f] Standard 12-lead ECG was obtained at Screening, Check-in for each period, and Follow-up visit. Recordings were extracted from the continuous monitor recordings at approximately 1, 3, 6, and 24 hours postdose and printed at the CRU.
[g] Vital signs (oral temperature, respiratory rate, and supine blood pressure and pulse) obtained at Screening; Check-in; predose; approximately 1, 3, and 6 hours postdose; prior to clinic discharge on Days 2, 9, 16, and 23; and Follow-up visit.
[h] Abbreviated physical examination only.
[i] How Do You Feel? inquiry performed at Check-in, and each postdose vital sign measurement.
[j] The ECG extractions took place approximately 10 minutes before PK blood sampling to avoid changes in autonomic tone from blood sampling. Pretreatment time points occurred prior to each dose at -45, -30, and -15 minutes. Postdose time points occurred at 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose.
[k] Single dose of placebo, 600 mg AKB-6548, 1200 mg AKB-6548, or 400 mg moxifloxacin administered orally in fasted state according to randomization.
[l] Pharmacokinetic blood samples collected at predose and 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1―1 Table 9-3 より引用

### 2.7.6.19.2　結果の要約

#### 2.7.6.19.2.1　被験者の内訳

計 50 名の被験者が本治験に登録され，このうち 50 名（100.0%）が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた．47 名（94.0%）が治験を完了し，3 名（6.0%）が中止した（表 2.7.6.19－3）．

登録及びランダム化された 50 名すべての被験者が，安全性解析対象集団及び QT／QTc 解析対象集団に含まれた．また，49 名の被験者が PK 解析対象集団及び PK／QTc 解析対象集団に含まれた．

被験者 1 名は，MT-6548 の投与を受けておらず MT-6548 の評価可能な PK データが存在しなかったため，PK 解析対象集団及び PK／QTc 解析対象集団から除外された．

表 2.7.6.19－3　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

| | Number of subjects | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Sequence 1 | Sequence 2 | Sequence 3 | Sequence 4 | Overall |
| Enrolled, n | 13 | 13 | 12 | 12 | 50 |
| Dosed, n (%) | 13 (100%) | 13 (100%) | 12 (100%) | 12 (100%) | 50 (100%) |
| Completed study, n (%) | 12 (92.3%) | 13 (100%) | 11 (91.7%) | 11 (91.7%) | 47 (94.0%) |
| Withdrawal, n (%) | 1 (7.7%) | 0 (0%) | 1 (8.3%) | 1 (8.3%) | 3 (6.0%) |
| Consent withdrawn, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8.3%) | 0 (0%) | 1 (2.0%) |
| Other, n (%) | 1 (7.7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (8.3%) | 2 (4.0%) |

Sequence 1 = A/B/C/D; Sequence 2 = B/D/A/C; Sequence 3 = C/A/D/B; Sequence 4 = D/C/B/A
Treatment: A = Placebo; B = 600 mg vadadustat; C = 1200 mg vadadustat; D = 400 mg Moxifloxacin
n = number of subjects
vadadustat: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 10-1 より引用

#### 2.7.6.19.2.2　被験者背景

各投与順序群のスクリーニング時の人口統計学的特性を表 2.7.6.19－4 に要約した．

安全性解析対象集団の男女の内訳は，男性 24 名（48.0%）及び女性 26 名（52.0%）であった．被験者の平均年齢は 38.5 歳（範囲：20～55 歳），平均 BMI は 26.03 kg/m$^2$（範囲：18.2～31.1 kg/m$^2$）であった．被験者の人種は，白人が 35 名，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 12 名，ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が 1 名及びその他の人種が 2 名であった．これら 50 名のうち 1 名はヒスパニック系／ラテン系で，49 名は非ヒスパニック系／ラテン系であった．人口統計学的特性は，投与順序群間で概して同様であった．

表 2.7.6.19－4　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 1 (N = 13) | Sequence 2 (N = 13) | Sequence 3 (N = 12) | Sequence 4 (N = 12) | Overall (N = 50) |
| Age (years) | Mean (SD) | 41.2 (11.55) | 40.2 (12.52) | 38.1 (12.92) | 34.3 (11.54) | 38.5 (12.06) |
| Sex | Male, n (%) | 7 (53.8%) | 6 (46.2%) | 6 (50.0%) | 5 (41.7%) | 24 (48.0%) |
| | Female, n (%) | 6 (46.2%) | 7 (53.8%) | 6 (50.0%) | 7 (58.3%) | 26 (52.0%) |
| Race | White, n (%) | 8 (61.5%) | 11 (84.6%) | 9 (75.0%) | 7 (58.3%) | 35 (70.0%) |
| | Black or African American, n (%) | 4 (30.8%) | 2 (15.4%) | 3 (25.0%) | 3 (25.0%) | 12 (24.0%) |
| | Native Hawaiian or Other Pacific Islander, n (%) | --- | --- | --- | 1 (8.3%) | 1 (2.0%) |
| | Other, n (%) | 1 (7.7%) | --- | --- | 1 (8.3%) | 2 (4.0%) |
| Weight (kg) | Mean (SD) | 75.53 (12.445) | 79.61 (7.637) | 67.37 (12.899) | 81.13 (13.748) | 75.98 (12.657) |
| BMI ($kg/m^2$) | Mean (SD) | 25.84 (3.590) | 27.48 (2.906) | 23.67 (3.257) | 27.03 (3.060) | 26.03 (3.447) |

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of subjects; SD = standard deviation.
Sequence 1 = A/B/C/D; Sequence 2 = B/D/A/C; Sequence 3 = C/A/D/B; Sequence 4 = D/C/B/A
Treatment: A = Placebo; B = 600 mg vadadustat; C = 1200 mg vadadustat; D = 400 mg Moxifloxacin
vadadustat: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 10-2 より引用

### 2.7.6.19.2.3　心臓力学及び薬物動態

(1)　心臓力学

1)　ベースライン心電図パラメータ

MT-6548 600 mg を投与した 49 名，MT-6548 1200 mg を投与した 49 名，モキシフロキサシンを投与した 47 名及びプラセボを投与した 48 名から，ベースラインの心電図データが得られた．投与群間のベースライン心電図パラメータに偏りは認められなかった（表 2.7.6.19－5）．心拍数の平均値の差は 1 bpm 以下，QTcF の平均値の範囲は 404.7 msec（プラセボ）～407.0 msec（モキシフロキサシン），PR の平均値の範囲は 151.1～152.5 msec であり，QRS の平均値の差は全投与群で 1 msec 未満であった．

表 2.7.6.19－5　心電図変数のベースライン値の要約統計量（QT／QTc 解析対象集団）

| Parameter | Statistics | 600 mg Vadadustat | 1200 mg Vadadustat | Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| HR (bpm) | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | Mean | 62.3 | 62.3 | 62.4 | 61.4 |
| | SD | 8.0 | 8.2 | 8.4 | 7.6 |
| | SE | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.1 |
| | 90% CI | (60.4; 64.3) | (60.3; 64.3) | (60.3; 64.4) | (59.6; 63.3) |
| | Median | 61.0 | 62.0 | 62.0 | 61.5 |
| | Min | 45 | 45 | 43 | 40 |
| | Max | 81 | 81 | 82 | 83 |
| PR (msec) | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | Mean | 151.1 | 151.6 | 151.4 | 152.5 |
| | SD | 20.9 | 19.6 | 18.8 | 19.1 |
| | SE | 3.0 | 2.8 | 2.7 | 2.8 |
| | 90% CI | (146.1; 156.1) | (146.9; 156.3) | (146.8; 156) | (147.9; 157.1) |
| | Median | 151.0 | 153.0 | 152.0 | 155.0 |
| | Min | 105 | 110 | 96 | 109 |
| | Max | 188 | 187 | 188 | 185 |
| QRS (msec) | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | Mean | 103.7 | 104.0 | 104.0 | 103.7 |
| | SD | 4.7 | 4.6 | 4.8 | 4.5 |
| | SE | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| | 90% CI | (102.6; 104.9) | (102.9; 105) | (102.8; 105.2) | (102.6; 104.8) |
| | Median | 103.0 | 103.0 | 103.0 | 103.0 |
| | Min | 96 | 97 | 95 | 96 |
| | Max | 120 | 116 | 120 | 119 |
| QTcB (msec) | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | Mean | 408.1 | 408.5 | 409.1 | 405.9 |
| | SD | 21.9 | 20.6 | 19.4 | 20.1 |
| | SE | 3.1 | 2.9 | 2.8 | 2.9 |
| | 90% CI | (402.9; 413.4) | (403.6; 413.4) | (404.4; 413.9) | (401; 410.7) |
| | Median | 409.0 | 410.0 | 412.0 | 410.5 |
| | Min | 345 | 350 | 353 | 337 |
| | Max | 446 | 450 | 443 | 437 |
| QTcF (msec) | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | Mean | 406.1 | 406.5 | 407.0 | 404.7 |
| | SD | 19.4 | 19.1 | 17.7 | 18.7 |
| | SE | 2.8 | 2.7 | 2.6 | 2.7 |
| | 90% CI | (401.5; 410.8) | (401.9; 411.1) | (402.7; 411.3) | (400.2; 409.3) |
| | Median | 407.0 | 405.0 | 407.0 | 407.5 |
| | Min | 347 | 353 | 358 | 343 |
| | Max | 442 | 441 | 436 | 444 |

Abbreviations: bpm = beats per minute; CI = confidence interval; HR = heart rate; Max = maximum; Min = minimum; msec = millisecond; n = number of subjects included in analysis; QTcF = QTc corrected for heart rate by the Fridericia method; SD = standard deviation; SE = standard error.
Vadadustat: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 11-1 より引用

2)　分析感度

モキシフロキサシンを陽性対照として分析感度を立証した．ΔΔQTcF は，投与 3 時間後に最大値の 13.1 msec となり，事前に規定した 3 時点（2, 3 及び 4 時間；表 2.7.6.19－6）すべてにおいて，90%CI の下限が 5 msec を超過していた．

表 2.7.6.19－6　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量（ΔΔQTcF；msec）（QT／QTc 解析対象集団）

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

Note: Results from the statistical modeling.
Vadadustat: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 11-2 より引用

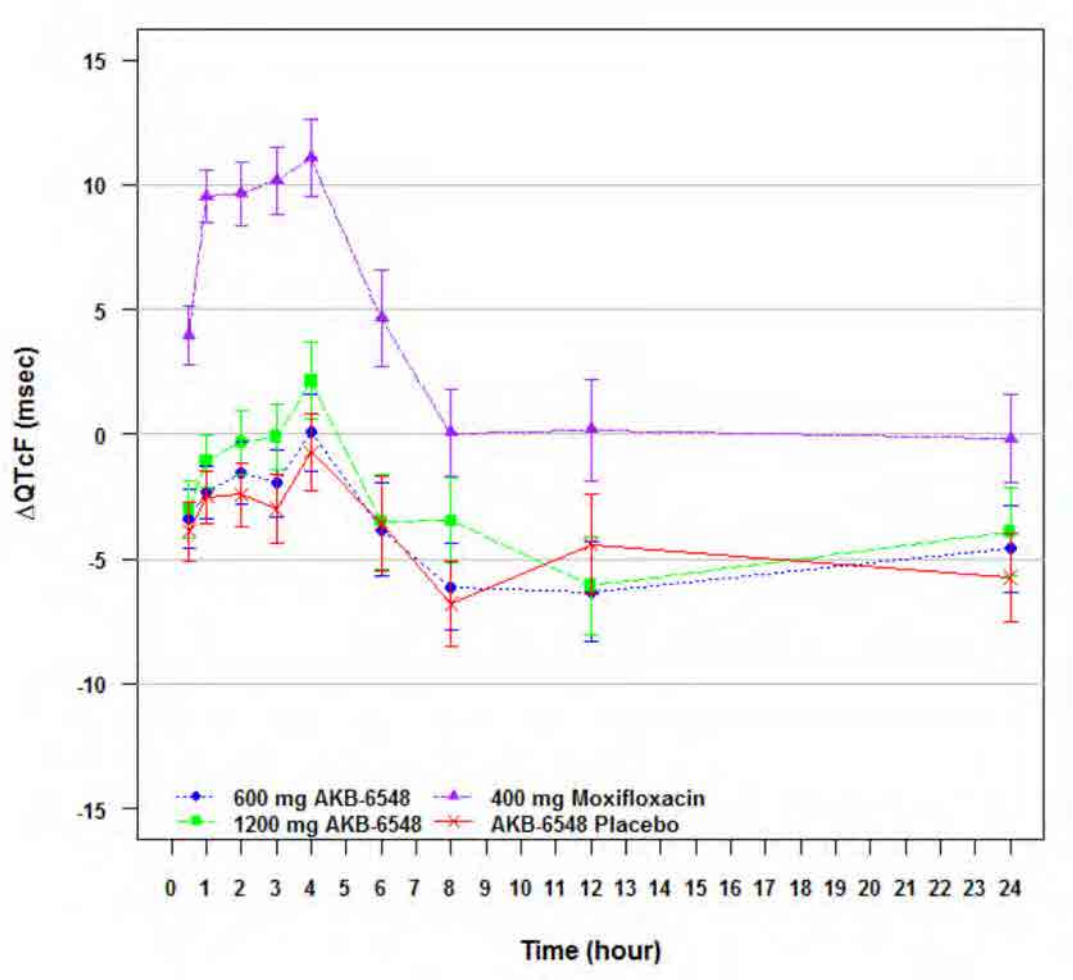
3)　心臓再分極に対する影響：QT 間隔

MT-6548 投与後の ΔQTcF の平均値は小さく，ΔQTcF は 600 mg 投与後で 0.1 msec 以下（4 時間後）及び 1200 mg 投与後で 2.1 msec 以下（4 時間後）であった．一方，プラセボではすべての時点において 0 msec をやや下回った（表 2.7.6.19－7 及び図 2.7.6.19－1）．結果として，MT-6548 投与時の ΔΔQTcF はごくわずかであり，ΔΔQTcF の最大値は，600 mg では投与 24 時間後の 1.2 msec（90%CI：-1.2～3.5），1200 mg では投与 8 時間後の 3.3 msec（90%CI：1.0～5.7）であった（表 2.7.6.19－6 及び図 2.7.6.19－2）．MT-6548 1200 mg を投与した被験者 1 名が 1 時点において QTcF 450 msec 超 480 msec 以下となったほかは，いずれの時点においても ΔQTcF が 30 msec 超となった被験者はいなかった（表 2.7.6.19－8 及び表 2.7.6.19－9）．MT-6548 600 mg を投与した 2 名に T 波平低化が計 3 時点で認められ，プラセボ投与でも同数の被験者及び時点において T 波平低化が認められた（表 2.7.6.19－10）．

表 2.7.6.19－7　投与群及び時点ごとのベースラインからのQTcF変化量（ΔQTcF；msec）
（QT／QTc解析対象集団）*

| Treatment | Time (Hour) | LSMean | SE | 90% CI | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Lower | Upper |
| 600 mg AKB-6548 | 0.5 | -3.4 | 0.7 | -4.6 | -2.2 |
| | 1 | -2.3 | 0.6 | -3.4 | -1.3 |
| | 2 | -1.5 | 0.8 | -2.8 | -0.3 |
| | 3 | -2.0 | 0.8 | -3.3 | -0.6 |
| | 4 | 0.1 | 0.9 | -1.5 | 1.6 |
| | 6 | -3.8 | 1.1 | -5.7 | -1.9 |
| | 8 | -6.1 | 1.0 | -7.8 | -4.4 |
| | 12 | -6.3 | 1.2 | -8.3 | -4.3 |
| | 24 | -4.6 | 1.0 | -6.3 | -2.8 |
| 1200 mg AKB-6548 | 0.5 | -3.0 | 0.7 | -4.2 | -1.8 |
| | 1 | -1.1 | 0.6 | -2.1 | -0.1 |
| | 2 | -0.3 | 0.8 | -1.6 | 0.9 |
| | 3 | -0.1 | 0.8 | -1.4 | 1.2 |
| | 4 | 2.1 | 0.9 | 0.6 | 3.7 |
| | 6 | -3.5 | 1.1 | -5.4 | -1.6 |
| | 8 | -3.5 | 1.0 | -5.2 | -1.8 |
| | 12 | -6.1 | 1.2 | -8.1 | -4.1 |
| | 24 | -3.9 | 1.1 | -5.7 | -2.2 |
| 400 mg Moxifloxacin | 0.5 | 4.0 | 0.7 | 2.8 | 5.1 |
| | 1 | 9.5 | 0.6 | 8.5 | 10.6 |
| | 2 | 9.6 | 0.8 | 8.3 | 10.9 |
| | 3 | 10.2 | 0.8 | 8.8 | 11.5 |
| | 4 | 11.1 | 0.9 | 9.5 | 12.6 |
| | 6 | 4.6 | 1.2 | 2.7 | 6.5 |
| | 8 | 0.1 | 1.1 | -1.7 | 1.8 |
| | 12 | 0.2 | 1.2 | -1.8 | 2.2 |
| | 24 | -0.2 | 1.1 | -2.0 | 1.6 |
| AKB-6548 Placebo | 0.5 | -3.9 | 0.7 | -5.1 | -2.7 |
| | 1 | -2.5 | 0.6 | -3.6 | -1.5 |
| | 2 | -2.4 | 0.8 | -3.7 | -1.1 |
| | 3 | -3.0 | 0.8 | -4.3 | -1.6 |
| | 4 | -0.7 | 0.9 | -2.3 | 0.8 |
| | 6 | -3.6 | 1.1 | -5.5 | -1.7 |
| | 8 | -6.8 | 1.0 | -8.5 | -5.1 |
| | 12 | -4.4 | 1.2 | -6.4 | -2.4 |
| | 24 | -5.7 | 1.1 | -7.5 | -4.0 |

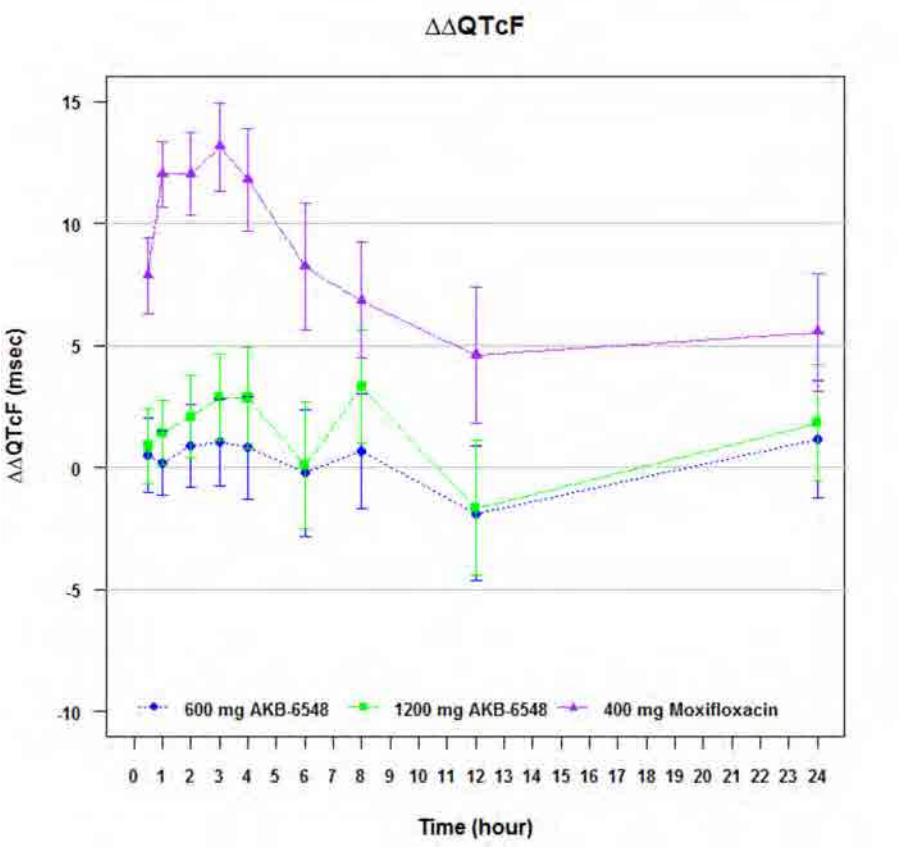
* Results from the statistical modeling.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1―1 Table 14.2.2.2 より引用




* LS mean and 90% CI from the statistical model are shown.
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.19－1　投与群及び時点ごとのベースラインからの QTcF 変化量（ΔQTcF）*

5.3.4.1—1 Figure 14.2.2.1 より引用




Note: Least squares mean and 90% CI from the statistical model are shown.
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.19－2　投与群及び時点ごとの，プラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量（ΔΔQTcF）

5.3.4.1—1 Figure 11-1 より引用

表 2.7.6.19－8　投与群別のカテゴリーごとの QTcF 外れ値（QT／QTc 解析対象集団）*

| | Category | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | 400 mg Moxifloxacin | AKB-6548 Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| Subject | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | > 450 msec and ≤ 480 msec | 0 | 1 (2%) | 6 (13%) | 0 |
| | > 480 msec and ≤ 500 msec | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | > 500 msec | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Timepoint | N | 432 | 435 | 417 | 423 |
| | > 450 msec and ≤ 480 msec | 0 | 1 (<1%) | 10 (2%) | 0 |
| | > 480 msec and ≤ 500 msec | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | >500 msec | 0 | 0 | 0 | 0 |

* n is the observed number of subjects and timepoints in each treatment group and was used as the denominator of proportion.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 14.2.2.6 より引用

表 2.7.6.19－9　投与群別のベースラインからの変化量における QTcF 外れ値（QT／QTc 解析対象集団）*

| | Category | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | 400 mg Moxifloxacin | AKB-6548 Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| Subject | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | > 30 msec and ≤ 60 msec | 0 | 0 | 1 (2%) | 1 (2%) |
| | > 60 msec | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Timepoint | n | 432 | 435 | 417 | 423 |
| | > 30 msec and ≤ 60 msec | 0 | 0 | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| | > 60 msec | 0 | 0 | 0 | 0 |

* n is the observed number of subjects and timepoints in each treatment group and was used as the denominator of proportion.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 14.2.2.7 より引用

表 2.7.6.19－10　投与群別の T 波形態：治療を要する変化（QT／QTc 解析対象集団）*

| | Category | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| Subject | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | Biphasic | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Flat | 2 (4%) | 0 | 0 | 2 (4%) |
| | Normal (-) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Notched (+) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Notched (-) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Timepoint | n | 432 | 435 | 417 | 423 |
| | Biphasic | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Flat | 3 (1%) | 0 | 0 | 3 (1%) |
| | Normal (-) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Notched (+) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Notched (-) | 0 | 0 | 0 | 0 |

* n is the observed number of subjects and timepoints in each treatment group and was used as the denominator of proportion.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 14.2.2.9 より引用

4)　心拍数に対する影響

MT-6548 とプラセボにおけるベースラインからの心拍数変化量（以下，ΔHR）に大きな違いはなく，MT-6548 の心拍数に及ぼす影響はなかった（表 2.7.6.19－11 及び図 2.7.6.19－3）.

プラセボで補正した ΔHR（以下，ΔΔHR）は小さく，MT-6548 を投与した被験者の ΔΔHR 平均値の最大値は，1200 mg 投与 8 時間後に認められた 3.2 bpm であった（図 2.7.6.19－4 及び表 2.7.6.19－12）．MT-6548 600 mg を投与した 1 名の 1 時点及び 1200 mg を投与した 2 名の計 3 時点で，ベースラインから 25%超かつ 100 bpm 超の心拍数の上昇が認められた（表 2.7.6.19－13）.

表 2.7.6.19－11　投与群及び時点ごとのベースラインからの心拍数変化量（ΔHR）（QT／QTc 解析対象集団）*

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ΔHR (bpm) | 0.5 | n | 48 | 49 | 47 | 46 |
| | | Mean | 0.3 | 0.8 | 2.2 | 0.9 |
| | | SD | 3.8 | 3.5 | 4.4 | 2.8 |
| | | SE | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.4 |

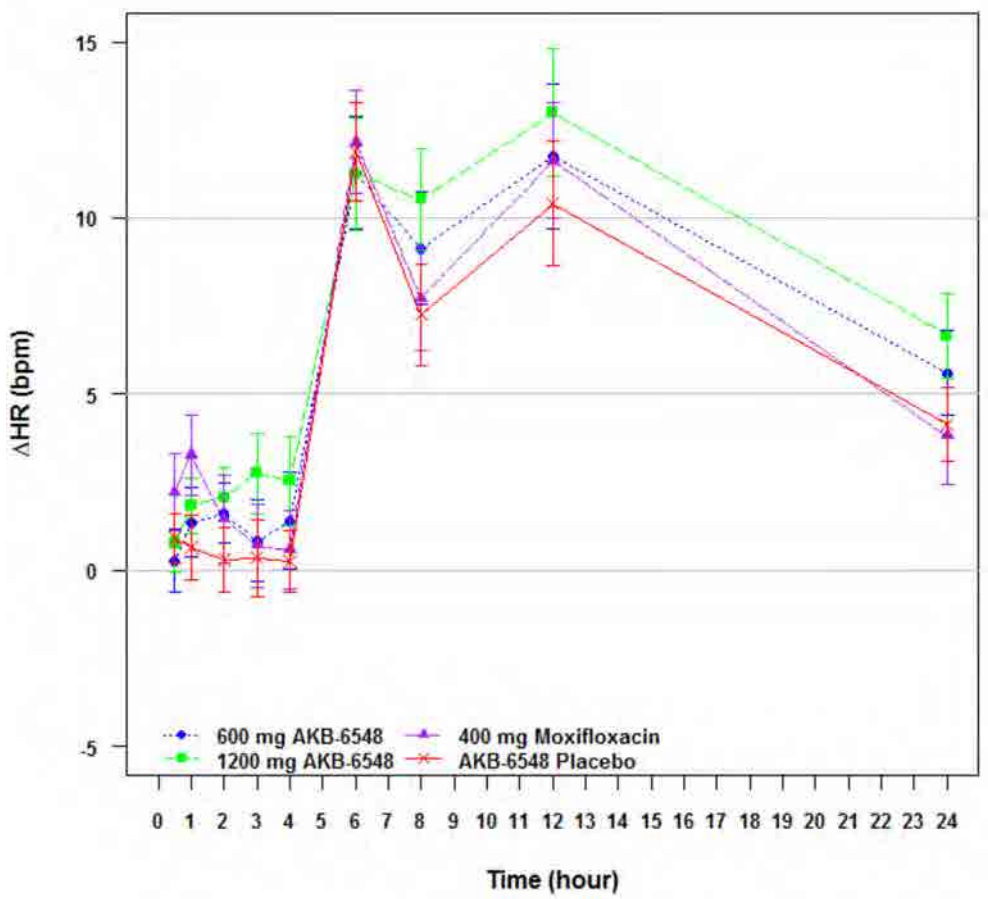
表 2.7.6.19－11　投与群及び時点ごとのベースラインからの心拍数変化量（ΔHR）
（QT／QTc 解析対象集団）*（続き）

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 90% CI | (-0.6; 1.2) | (-0.1; 1.6) | (1.1; 3.3) | (0.2; 1.6) |
| | | Median | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 |
| | | Min | -8 | -6 | -5 | -6 |
| | | Max | 12 | 11 | 15 | 7 |
| | 1 | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | | Mean | 1.4 | 1.8 | 3.3 | 0.6 |
| | | SD | 4.1 | 3.3 | 4.6 | 3.7 |
| | | SE | 0.6 | 0.5 | 0.7 | 0.5 |
| | | 90% CI | (0.4; 2.3) | (1.1; 2.6) | (2.1; 4.4) | (-0.3; 1.6) |
| | | Median | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 0.0 |
| | | Min | -7 | -7 | -6 | -10 |
| | | Max | 12 | 9 | 14 | 9 |
| | 2 | n | 48 | 47 | 46 | 47 |
| | | Mean | 1.6 | 2.1 | 1.5 | 0.3 |
| | | SD | 3.5 | 3.5 | 4.9 | 3.8 |
| | | SE | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.5 |
| | | 90% CI | (0.8; 2.5) | (1.2; 2.9) | (0.2; 2.7) | (-0.6; 1.2) |
| | | Median | 2.0 | 3.0 | 1.0 | 0.0 |
| | | Min | -7 | -8 | -13 | -8 |
| | | Max | 10 | 9 | 18 | 10 |
| | 3 | n | 47 | 49 | 45 | 46 |
| | | Mean | 0.8 | 2.8 | 0.7 | 0.3 |
| | | SD | 4.7 | 4.7 | 4.7 | 4.4 |
| | | SE | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| | | 90% CI | (-0.3; 2) | (1.6; 3.9) | (-0.5; 1.9) | (-0.8; 1.4) |
| | | Median | 0.0 | 3.0 | 1.0 | 0.0 |
| | | Min | -13 | -5 | -10 | -13 |
| | | Max | 13 | 14 | 12 | 12 |
| | 4 | n | 48 | 48 | 47 | 47 |
| | | Mean | 1.4 | 2.5 | 0.6 | 0.3 |
| | | SD | 5.7 | 5.2 | 4.6 | 3.7 |
| | | SE | 0.8 | 0.8 | 0.7 | 0.5 |
| | | 90% CI | (0; 2.8) | (1.3; 3.8) | (-0.5; 1.7) | (-0.6; 1.1) |
| | | Median | 1.0 | 3.0 | 1.0 | 0.0 |
| | | Min | -12 | -8 | -12 | -6 |
| | | Max | 17 | 12 | 13 | 14 |
| | 6 | n | 48 | 48 | 47 | 48 |
| | | Mean | 11.3 | 11.3 | 12.1 | 11.9 |
| | | SD | 6.6 | 6.6 | 6.0 | 5.7 |
| | | SE | 1.0 | 0.9 | 0.9 | 0.8 |
| | | 90% CI | (9.7; 12.9) | (9.7; 12.8) | (10.7; 13.6) | (10.5; 13.3) |
| | | Median | 11.5 | 11.0 | 12.0 | 12.0 |
| | | Min | -2 | 1 | 0 | 0 |
| | | Max | 26 | 32 | 24 | 26 |
| | 8 | n | 48 | 49 | 46 | 47 |
| | | Mean | 9.1 | 10.5 | 7.7 | 7.3 |
| | | SD | 6.5 | 6.0 | 5.9 | 5.9 |
| | | SE | 0.9 | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| | | 90% CI | (7.6; 10.7) | (9.1; 12) | (6.3; 9.2) | (5.8; 8.7) |

表 2.7.6.19－11　投与群及び時点ごとのベースラインからの心拍数変化量（ΔHR）
（QT／QTc 解析対象集団）*（続き）

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Median | 8.0 | 11.0 | 7.0 | 6.0 |
| | | Min | -6 | -1 | -1 | -5 |
| | | Max | 22 | 24 | 24 | 25 |
| | 12 | n | 47 | 48 | 45 | 46 |
| | | Mean | 11.7 | 13.0 | 11.6 | 10.4 |
| | | SD | 8.3 | 7.5 | 6.6 | 7.2 |
| | | SE | 1.2 | 1.1 | 1.0 | 1.1 |
| | | 90% CI | (9.7; 13.8) | (11.2; 14.8) | (10; 13.3) | (8.6; 12.2) |
| | | Median | 10.0 | 12.5 | 12.0 | 9.5 |
| | | Min | -3 | 0 | -2 | -8 |
| | | Max | 42 | 32 | 26 | 27 |
| | 24 | n | 49 | 48 | 47 | 48 |
| | | Mean | 5.6 | 6.7 | 3.8 | 4.1 |
| | | SD | 5.0 | 4.9 | 5.6 | 4.3 |
| | | SE | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.6 |
| | | 90% CI | (4.4; 6.8) | (5.5; 7.9) | (2.4; 5.2) | (3.1; 5.2) |
| | | Median | 5.0 | 5.5 | 3.0 | 4.0 |
| | | Min | -12 | -1 | -6 | -6 |
| | | Max | 18 | 22 | 25 | 14 |

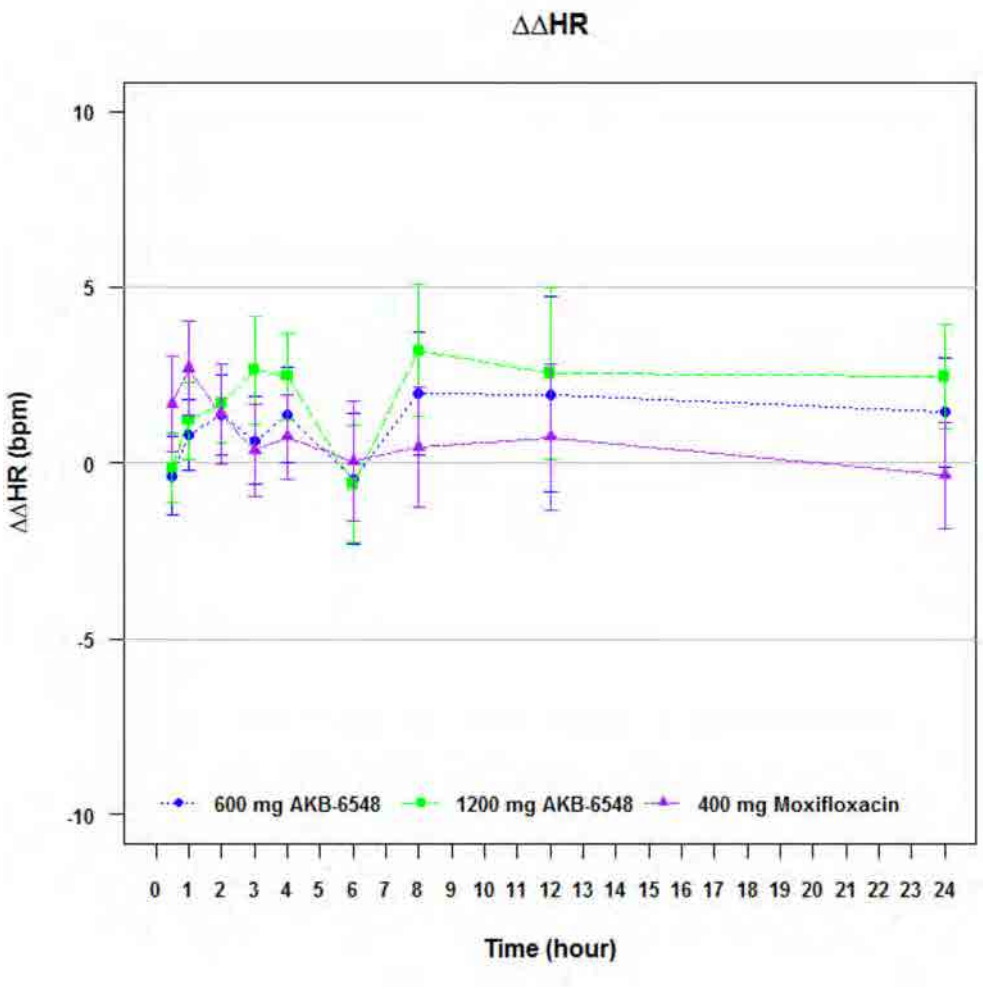
* Results from the summary statistics.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 14.2.2.4a より引用




* Arithmetic mean and 90% CI from the descriptive analysis are shown.
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.19－3　投与群及び時点ごとのベースラインからの心拍数変化量（ΔHR）*

5.3.4.1—1 Figure 14.2.2.3a より引用




Note: Arithmetic mean and 90% CI from the descriptive analysis are shown.
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.19－4　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの心拍数変化量（ΔΔHR）

5.3.4.1—1 Figure 11-2 より引用

表 2.7.6.19－12　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの心拍数変化量（ΔΔHR）（QT／QTc 解析対象集団）*

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin |
|---|---|---|---|---|---|
| ΔΔHR (bpm) | 0.5 | n | 45 | 46 | 44 |
| | | Mean | -0.4 | -0.1 | 1.7 |
| | | SD | 4.4 | 4.0 | 5.4 |
| | | SE | 0.7 | 0.6 | 0.8 |
| | | 90% CI | (-1.5; 0.8) | (-1.1; 0.9) | (0.3; 3) |
| | | Median | -1.0 | 0.0 | 1.5 |
| | | Min | -7 | -8 | -8 |
| | | Max | 13 | 12 | 15 |
| | 1 | n | 48 | 48 | 46 |
| | | Mean | 0.8 | 1.2 | 2.7 |
| | | SD | 4.1 | 4.5 | 5.4 |
| | | SE | 0.6 | 0.7 | 0.8 |
| | | 90% CI | (-0.2; 1.8) | (0.1; 2.3) | (1.4; 4) |
| | | Median | 1.0 | 1.0 | 3.0 |
| | | Min | -8 | -8 | -9 |
| | | Max | 11 | 13 | 15 |
| | 2 | n | 46 | 45 | 44 |
| | | Mean | 1.4 | 1.7 | 1.4 |
| | | SD | 4.6 | 4.5 | 5.6 |
| | | SE | 0.7 | 0.7 | 0.8 |
| | | 90% CI | (0.2; 2.5) | (0.6; 2.8) | (0; 2.8) |
| | | Median | 1.0 | 2.0 | 0.0 |
| | | Min | -9 | -9 | -9 |
| | | Max | 12 | 11 | 18 |
| | 3 | n | 44 | 46 | 42 |
| | | Mean | 0.6 | 2.7 | 0.4 |
| | | SD | 4.9 | 6.1 | 5.1 |
| | | SE | 0.7 | 0.9 | 0.8 |
| | | 90% CI | (-0.6; 1.9) | (1.1; 4.2) | (-1; 1.7) |
| | | Median | 1.0 | 2.0 | 0.5 |

表 2.7.6.19－12　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの心拍数変化量（ΔΔHR）（QT／QTc 解析対象集団）*（続き）

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Min | -13 | -11 | -12 |
| | | Max | 16 | 20 | 11 |
| | 4 | n | 46 | 46 | 45 |
| | | Mean | 1.4 | 2.5 | 0.7 |
| | | SD | 5.5 | 4.9 | 4.8 |
| | | SE | 0.8 | 0.7 | 0.7 |
| | | 90% CI | (0; 2.7) | (1.3; 3.7) | (-0.5; 1.9) |
| | | Median | 0.5 | 2.0 | 0.0 |
| | | Min | -10 | -10 | -9 |
| | | Max | 15 | 14 | 13 |
| | 6 | n | 47 | 47 | 46 |
| | | Mean | -0.4 | -0.6 | 0.0 |
| | | SD | 7.5 | 6.8 | 6.9 |
| | | SE | 1.1 | 1.0 | 1.0 |
| | | 90% CI | (-2.3; 1.4) | (-2.3; 1.1) | (-1.7; 1.7) |
| | | Median | 1.0 | -3.0 | 0.0 |
| | | Min | -22 | -17 | -21 |
| | | Max | 23 | 21 | 18 |
| | 8 | n | 46 | 47 | 44 |
| | | Mean | 2.0 | 3.2 | 0.5 |
| | | SD | 7.0 | 7.7 | 6.8 |
| | | SE | 1.0 | 1.1 | 1.0 |
| | | 90% CI | (0.2; 3.7) | (1.3; 5.1) | (-1.3; 2.2) |
| | | Median | 2.0 | 2.0 | 0.0 |
| | | Min | -16 | -15 | -12 |
| | | Max | 16 | 21 | 18 |
| | 12 | n | 44 | 45 | 42 |
| | | Mean | 2.0 | 2.6 | 0.7 |
| | | SD | 10.9 | 9.7 | 8.0 |
| | | SE | 1.6 | 1.4 | 1.2 |
| | | 90% CI | (-0.8; 4.7) | (0.1; 5) | (-1.3; 2.8) |
| | | Median | 0.0 | 1.0 | 0.0 |
| | | Min | -14 | -15 | -14 |
| | | Max | 40 | 25 | 15 |
| | 24 | n | 48 | 47 | 46 |
| | | Mean | 1.4 | 2.5 | -0.3 |
| | | SD | 6.5 | 6.1 | 6.1 |
| | | SE | 0.9 | 0.9 | 0.9 |
| | | 90% CI | (-0.1; 3) | (1; 4) | (-1.9; 1.2) |
| | | Median | 2.0 | 1.0 | -0.5 |
| | | Min | -19 | -9 | -11 |
| | | Max | 13 | 17 | 14 |

* Results from the summary statistics.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 14.2.2.5a より引用

表 2.7.6.19－13　心拍数，PR 及び QRS におけるカテゴリカル解析（QT／QTc 解析対象集団）

| | Category | 600 mg Vadadustat | 1200 mg Vadadustat | 400 mg Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| Subject | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | HR changes > 25% decrease from baseline to a HR < 50 bpm | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | HR changes > 25% increase from baseline to a HR > 100 bpm | 1 (2%) | 2 (4%) | 0 | 0 |
| | PR changes > 25% increase from baseline to a PR > 200 msec | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | QRS changes > 25% increase from baseline to a QRS > 100 msec | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Time point | n | 432 | 435 | 417 | 423 |
| | HR changes > 25% decrease from baseline to a HR < 50 bpm | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | HR changes > 25% increase from baseline to a HR > 100 bpm | 1 (<1%) | 3 (1%) | 0 | 0 |
| | PR changes > 25% increase from baseline to a PR > 200 msec | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | QRS changes > 25% increase from baseline to a QRS > 100 msec | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: n is the observed number of subjects and time points in each treatment group and was used as the denominator of proportion.
Vadadustat: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 11-3 より引用

5)　心臓伝導に対する影響：PR 及び QRS 間隔

MT-6548 では，検討した用量において，心臓伝導に対する影響（PR 及び QRS 間隔）は認められなかった．MT-6548 投与群のベースラインからの PR の変化量（以下，ΔPR）は，投与後のすべての時点において小さかった（表 2.7.6.19－14 及び図 2.7.6.19－5）．プラセボで補正した ΔPR の最大値は，600 mg 投与後で 2.0 msec（6 時間後）及び 1200 mg 投与後で 1.0 msec（1 及び 6 時間後）であった（図 2.7.6.19－6 及び表 2.7.6.19－15）．ΔPR が 25%超かつ PR 間隔が 200 msec 超となった被験者はいなかった（表 2.7.6.19－13）．プラセボで補正したベースラインからの QRS の変化量の平均値はすべて 0.5 msec 以下で，QRS に対する影響は認められなかった（図 2.7.6.19－7，表 2.7.6.19－16，表 2.7.6.19－17 及び図 2.7.6.19－8）．QRS のベースラインからの変化率が 25%超かつ QRS 間隔が 100 msec 超となった被験者はいなかった（表 2.7.6.19－13）．

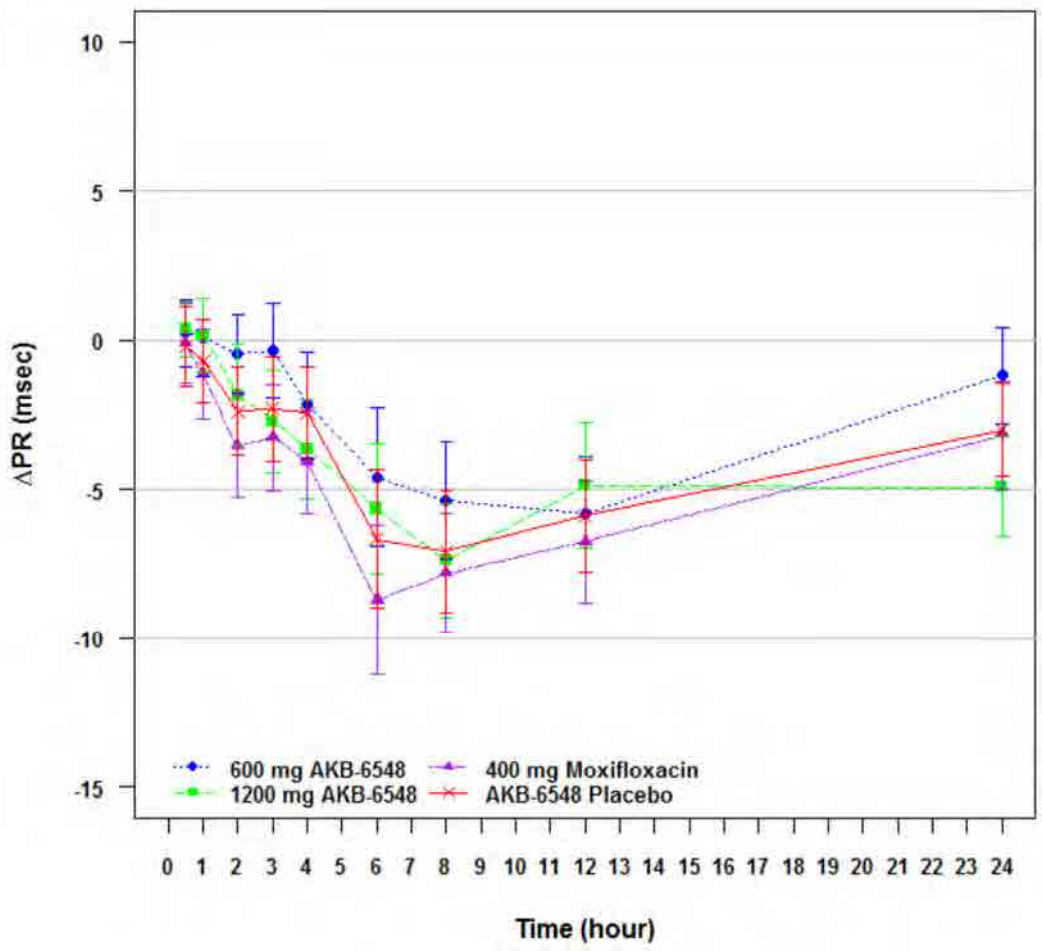
表 2.7.6.19－14　投与群及び時点ごとのベースラインからの PR 変化量（ΔPR）（QT／QTc 解析対象集団）*

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ΔPR (msec) | 0.5 | n | 48 | 49 | 47 | 46 |
| | | Mean | 0.2 | 0.4 | -0.1 | -0.2 |
| | | SD | 4.5 | 4.0 | 5.5 | 5.4 |
| | | SE | 0.7 | 0.6 | 0.8 | 0.8 |
| | | 90% CI | (-0.9; 1.3) | (-0.6; 1.3) | (-1.4; 1.3) | (-1.5; 1.2) |
| | | Median | 0.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -14 | -11 | -20 | -18 |
| | | Max | 11 | 9 | 14 | 15 |
| | 1 | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | | Mean | 0.1 | 0.2 | -1.1 | -0.7 |
| | | SD | 5.5 | 5.2 | 6.2 | 5.7 |
| | | SE | 0.8 | 0.7 | 0.9 | 0.8 |
| | | 90% CI | (-1.2; 1.4) | (-1.1; 1.4) | (-2.7; 0.4) | (-2.1; 0.7) |
| | | Median | 1.0 | 0.0 | -1.0 | -0.5 |
| | | Min | -18 | -11 | -22 | -13 |
| | | Max | 11 | 19 | 14 | 19 |
| | 2 | n | 48 | 47 | 46 | 47 |
| | | Mean | -0.5 | -1.8 | -3.5 | -2.4 |
| | | SD | 5.4 | 7.0 | 7.0 | 6.0 |
| | | SE | 0.8 | 1.0 | 1.0 | 0.9 |
| | | 90% CI | (-1.8; 0.8) | (-3.5; -0.1) | (-5.3; -1.8) | (-3.8; -0.9) |
| | | Median | -1.0 | -2.0 | -3.0 | -2.0 |
| | | Min | -15 | -19 | -30 | -18 |
| | | Max | 12 | 17 | 11 | 9 |
| | 3 | n | 47 | 49 | 45 | 46 |
| | | Mean | -0.3 | -2.7 | -3.3 | -2.3 |
| | | SD | 6.4 | 7.2 | 7.1 | 7.1 |
| | | SE | 0.9 | 1.0 | 1.1 | 1.0 |
| | | 90% CI | (-1.9; 1.2) | (-4.4; -1) | (-5; -1.5) | (-4.1; -0.5) |
| | | Median | -1.0 | -3.0 | -4.0 | -2.0 |
| | | Min | -23 | -28 | -20 | -23 |
| | | Max | 17 | 15 | 19 | 19 |
| | 4 | n | 48 | 48 | 47 | 47 |
| | | Mean | -2.2 | -3.6 | -4.1 | -2.4 |
| | | SD | 7.4 | 6.9 | 7.1 | 6.4 |
| | | SE | 1.1 | 1.0 | 1.0 | 0.9 |
| | | 90% CI | (-3.9; -0.4) | (-5.3; -2) | (-5.8; -2.4) | (-4; -0.9) |
| | | Median | -2.0 | -3.0 | -4.0 | -2.0 |
| | | Min | -26 | -25 | -32 | -20 |
| | | Max | 12 | 16 | 6 | 19 |
| | 6 | n | 48 | 48 | 47 | 48 |
| | | Mean | -4.6 | -5.6 | -8.7 | -6.7 |
| | | SD | 9.5 | 9.1 | 10.2 | 9.6 |
| | | SE | 1.4 | 1.3 | 1.5 | 1.4 |
| | | 90% CI | (-6.9; -2.3) | (-7.8; -3.5) | (-11.2; -6.2) | (-9; -4.3) |

表 2.7.6.19－14　投与群及び時点ごとのベースラインからの PR 変化量（ΔPR）（QT／QTc 解析対象集団）*（続き）

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Median | -3.5 | -5.0 | -8.0 | -5.5 |
| | | Min | -30 | -27 | -34 | -29 |
| | | Max | 18 | 15 | 9 | 20 |
| | 8 | n | 48 | 49 | 46 | 47 |
| | | Mean | -5.4 | -7.4 | -7.8 | -7.1 |
| | | SD | 8.1 | 7.9 | 8.1 | 8.4 |
| | | SE | 1.2 | 1.1 | 1.2 | 1.2 |
| | | 90% CI | (-7.3; -3.4) | (-9.3; -5.5) | (-9.8; -5.8) | (-9.2; -5) |
| | | Median | -5.0 | -7.0 | -7.5 | -7.0 |
| | | Min | -31 | -25 | -32 | -30 |
| | | Max | 13 | 9 | 10 | 13 |
| | 12 | n | 47 | 48 | 45 | 46 |
| | | Mean | -5.8 | -4.9 | -6.8 | -5.9 |
| | | SD | 7.8 | 8.6 | 8.2 | 7.7 |
| | | SE | 1.1 | 1.2 | 1.2 | 1.1 |
| | | 90% CI | (-7.8; -3.9) | (-6.9; -2.8) | (-8.8; -4.7) | (-7.8; -4) |
| | | Median | -5.0 | -6.5 | -6.0 | -5.5 |
| | | Min | -29 | -19 | -29 | -31 |
| | | Max | 7 | 22 | 12 | 13 |
| | 24 | n | 49 | 48 | 47 | 48 |
| | | Mean | -1.2 | -4.9 | -3.2 | -3.0 |
| | | SD | 6.7 | 6.9 | 7.4 | 6.4 |
| | | SE | 1.0 | 1.0 | 1.1 | 0.9 |
| | | 90% CI | (-2.8; 0.4) | (-6.6; -3.2) | (-5; -1.4) | (-4.6; -1.4) |
| | | Median | -1.0 | -5.0 | -2.0 | -3.0 |
| | | Min | -25 | -32 | -26 | -24 |
| | | Max | 14 | 7 | 12 | 12 |

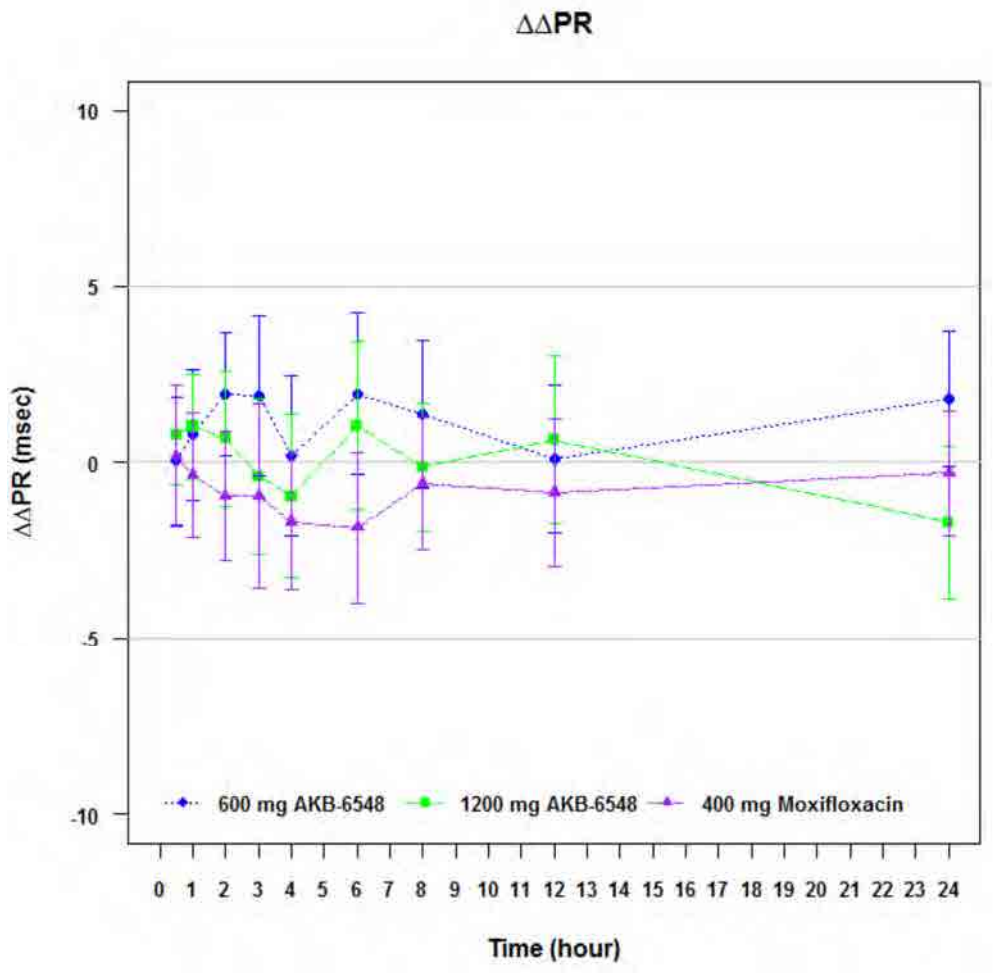
* Results from the summary statistics.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 14.2.2.4b より引用




* Arithmetic mean and 90% CI from the descriptive analysis are shown.
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.19－5　投与群及び時点ごとのベースラインからの PR 変化量（ΔPR）*

5.3.4.1—1 Figure 14.2.2.3b より引用




Note: Arithmetic mean and 90% CI from the descriptive analysis are shown.
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.19－6　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの PR 変化量（ΔΔPR）

5.3.4.1—1 Figure 11-3 より引用

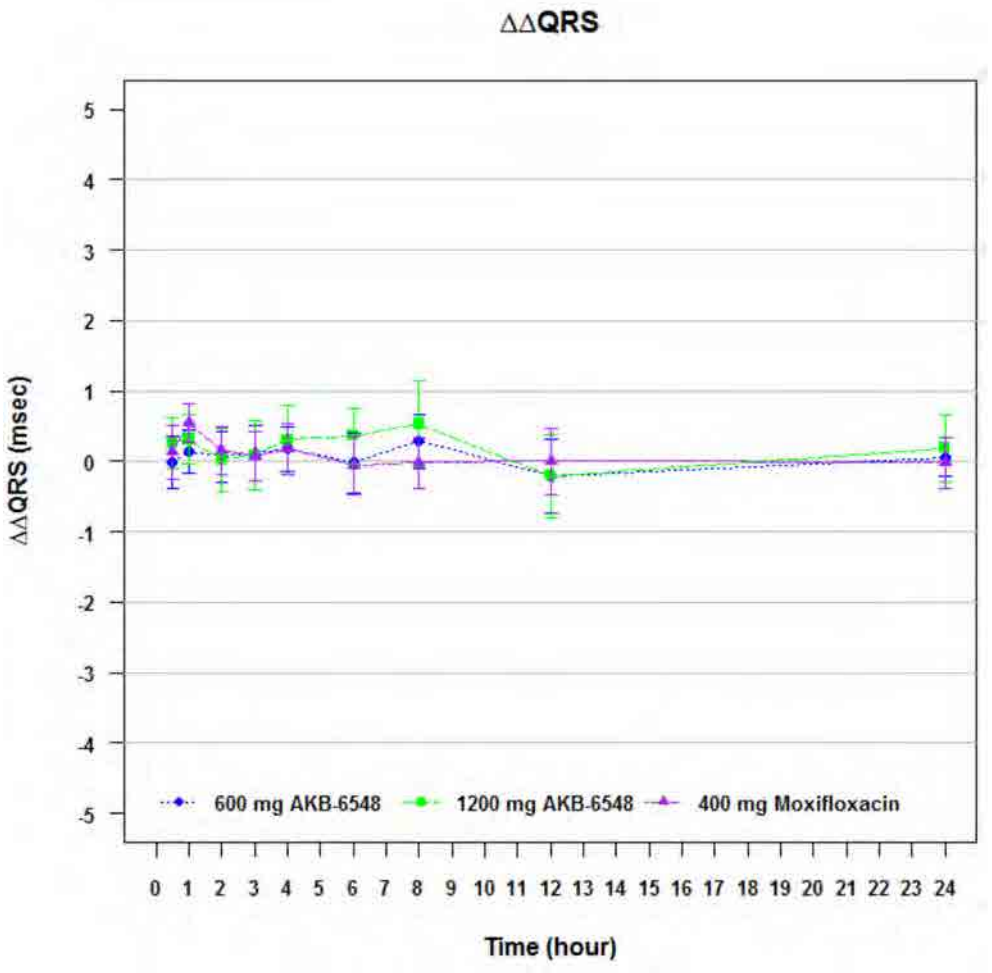
表 2.7.6.19－15　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの PR 変化量（ΔΔPR）（QT／QTc 解析対象集団）*

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin |
|---|---|---|---|---|---|
| ΔΔPR (msec) | 0.5 | n | 45 | 46 | 44 |
| | | Mean | 0.0 | 0.8 | 0.2 |
| | | SD | 7.2 | 5.8 | 8.0 |
| | | SE | 1.1 | 0.9 | 1.2 |
| | | 90% CI | (-1.8; 1.8) | (-0.6; 2.2) | (-1.8; 2.2) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | -1.0 |
| | | Min | -24 | -17 | -21 |
| | | Max | 18 | 15 | 27 |
| | 1 | n | 48 | 48 | 46 |
| | | Mean | 0.8 | 1.0 | -0.4 |
| | | SD | 7.7 | 6.1 | 7.1 |
| | | SE | 1.1 | 0.9 | 1.1 |
| | | 90% CI | (-1.1; 2.7) | (-0.4; 2.5) | (-2.1; 1.4) |
| | | Median | 1.0 | 0.0 | -1.0 |
| | | Min | -20 | -14 | -22 |
| | | Max | 20 | 19 | 19 |
| | 2 | n | 46 | 45 | 44 |
| | | Mean | 1.9 | 0.7 | -1.0 |
| | | SD | 7.1 | 7.7 | 7.3 |
| | | SE | 1.0 | 1.1 | 1.1 |
| | | 90% CI | (0.2; 3.7) | (-1.2; 2.6) | (-2.8; 0.9) |
| | | Median | 1.0 | 1.0 | -1.0 |
| | | Min | -11 | -16 | -27 |
| | | Max | 19 | 25 | 23 |
| | 3 | n | 44 | 46 | 42 |
| | | Mean | 1.9 | -0.4 | -1.0 |
| | | SD | 9.0 | 9.0 | 10.1 |
| | | SE | 1.4 | 1.3 | 1.6 |
| | | 90% CI | (-0.4; 4.2) | (-2.6; 1.8) | (-3.6; 1.7) |
| | | Median | 2.0 | -0.5 | -1.5 |

表 2.7.6.19－15　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの PR 変化量（ΔΔPR）（QT／QTc 解析対象集団）*（続き）

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Min | -30 | -21 | -24 |
| | | Max | 21 | 23 | 32 |
| | 4 | n | 46 | 46 | 45 |
| | | Mean | 0.2 | -1.0 | -1.7 |
| | | SD | 9.2 | 9.3 | 7.6 |
| | | SE | 1.4 | 1.4 | 1.1 |
| | | 90% CI | (-2.1; 2.5) | (-3.3; 1.4) | (-3.6; 0.2) |
| | | Median | 0.0 | -1.0 | -2.0 |
| | | Min | -25 | -26 | -26 |
| | | Max | 17 | 30 | 15 |
| | 6 | n | 47 | 47 | 46 |
| | | Mean | 2.0 | 1.0 | -1.8 |
| | | SD | 9.3 | 9.7 | 8.7 |
| | | SE | 1.4 | 1.4 | 1.3 |
| | | 90% CI | (-0.3; 4.2) | (-1.3; 3.4) | (-4; 0.3) |
| | | Median | 0.0 | 1.0 | -0.5 |
| | | Min | -22 | -19 | -26 |
| | | Max | 26 | 24 | 14 |
| | 8 | n | 46 | 47 | 44 |
| | | Mean | 1.4 | -0.1 | -0.6 |
| | | SD | 8.4 | 7.4 | 7.5 |
| | | SE | 1.2 | 1.1 | 1.1 |
| | | 90% CI | (-0.7; 3.5) | (-1.9; 1.7) | (-2.5; 1.3) |
| | | Median | 1.0 | 0.0 | -1.0 |
| | | Min | -21 | -23 | -19 |
| | | Max | 25 | 15 | 21 |
| | 12 | n | 44 | 45 | 42 |
| | | Mean | 0.1 | 0.6 | -0.9 |
| | | SD | 8.3 | 9.5 | 8.1 |
| | | SE | 1.2 | 1.4 | 1.2 |
| | | 90% CI | (-2; 2.2) | (-1.7; 3) | (-2.9; 1.2) |
| | | Median | 0.5 | 0.0 | -1.5 |
| | | Min | -28 | -16 | -21 |
| | | Max | 14 | 29 | 21 |
| | 24 | n | 48 | 47 | 46 |
| | | Mean | 1.8 | -1.7 | -0.3 |
| | | SD | 8.0 | 8.8 | 7.2 |
| | | SE | 1.2 | 1.3 | 1.1 |
| | | 90% CI | (-0.1; 3.7) | (-3.9; 0.5) | (-2.1; 1.5) |
| | | Median | 1.5 | -1.0 | 0.0 |
| | | Min | -13 | -20 | -19 |
| | | Max | 23 | 31 | 15 |

* Results from the summary statistics.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 14.2.2.5b より引用




Note: Arithmetic mean and 90% CI from the descriptive analysis are shown.
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.19－7　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの QRS 変化量（ΔΔQRS）

5.3.4.1—1 Figure 11-4 より引用

表 2.7.6.19－16　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの QRS 変化量（ΔΔQRS）（QT／QTc 解析対象集団）*

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin |
|---|---|---|---|---|---|
| ΔΔQRS (msec) | 0.5 | n | 45 | 46 | 44 |
| | | Mean | 0.0 | 0.3 | 0.1 |
| | | SD | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| | | SE | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.4; 0.3) | (-0.1; 0.6) | (-0.2; 0.5) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -2 | -2 | -4 |
| | | Max | 6 | 5 | 7 |
| | 1 | n | 48 | 48 | 46 |
| | | Mean | 0.1 | 0.3 | 0.5 |
| | | SD | 1.3 | 1.4 | 1.1 |
| | | SE | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.2; 0.4) | (0; 0.7) | (0.3; 0.8) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 1.0 |
| | | Min | -2 | -3 | -1 |
| | | Max | 4 | 4 | 3 |
| | 2 | n | 46 | 45 | 44 |
| | | Mean | 0.1 | 0.0 | 0.2 |
| | | SD | 1.4 | 1.8 | 1.3 |
| | | SE | 0.2 | 0.3 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.3; 0.4) | (-0.4; 0.5) | (-0.2; 0.5) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -3 | -5 | -4 |
| | | Max | 3 | 6 | 4 |
| | 3 | n | 44 | 46 | 42 |
| | | Mean | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| | | SD | 1.5 | 2.0 | 1.4 |
| | | SE | 0.2 | 0.3 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.3; 0.5) | (-0.4; 0.6) | (-0.3; 0.4) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -3 | -5 | -4 |
| | | Max | 5 | 7 | 4 |
| | 4 | n | 46 | 46 | 45 |
| | | Mean | 0.2 | 0.3 | 0.2 |
| | | SD | 1.3 | 2.0 | 1.4 |
| | | SE | 0.2 | 0.3 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.1; 0.5) | (-0.2; 0.8) | (-0.2; 0.5) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -3 | -5 | -4 |
| | | Max | 4 | 7 | 4 |
| | 6 | n | 47 | 47 | 46 |
| | | Mean | 0.0 | 0.4 | -0.1 |
| | | SD | 1.7 | 1.6 | 1.7 |
| | | SE | 0.3 | 0.2 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.4; 0.4) | (0; 0.7) | (-0.5; 0.4) |

表 2.7.6.19－16　投与群及び時点ごとのプラセボで補正したベースラインからの QRS 変化量（ΔΔQRS）（QT／QTc 解析対象集団）*（続き）

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -3 | -5 | -3 |
| | | Max | 4 | 4 | 3 |
| | 8 | n | 46 | 47 | 44 |
| | | Mean | 0.3 | 0.5 | 0.0 |
| | | SD | 1.6 | 2.5 | 1.4 |
| | | SE | 0.2 | 0.4 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.1; 0.7) | (-0.1; 1.1) | (-0.4; 0.3) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -2 | -5 | -3 |
| | | Max | 5 | 13 | 4 |
| | 12 | n | 44 | 45 | 42 |
| | | Mean | -0.2 | -0.2 | 0.0 |
| | | SD | 2.1 | 2.4 | 1.8 |
| | | SE | 0.3 | 0.4 | 0.3 |
| | | 90% CI | (-0.7; 0.3) | (-0.8; 0.4) | (-0.5; 0.5) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -8 | -6 | -4 |
| | | Max | 3 | 6 | 4 |
| | 24 | n | 48 | 47 | 46 |
| | | Mean | 0.1 | 0.2 | 0.0 |
| | | SD | 1.2 | 2.0 | 1.5 |
| | | SE | 0.2 | 0.3 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.2; 0.3) | (-0.3; 0.7) | (-0.4; 0.3) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -2 | -6 | -4 |
| | | Max | 4 | 5 | 3 |

* Results from the summary statistics.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 14.2.2.5c より引用

表 2.7.6.19－17　投与群及び時点ごとのベースラインからの QRS 変化量（ΔQRS）（QT／QTc 解析対象集団）*

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ΔQRS (msec) | 0.5 | n | 48 | 49 | 47 | 46 |
| | | Mean | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.0 |
| | | SD | 1.1 | 1.3 | 0.9 | 1.1 |
| | | SE | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.2; 0.3) | (-0.1; 0.5) | (-0.1; 0.4) | (-0.3; 0.3) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -2 | -3 | -4 | -6 |
| | | Max | 4 | 5 | 2 | 2 |
| | 1 | n | 49 | 49 | 47 | 48 |
| | | Mean | 0.0 | 0.1 | 0.3 | -0.1 |
| | | SD | 0.8 | 1.3 | 0.7 | 0.8 |
| | | SE | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 |
| | | 90% CI | (-0.2; 0.2) | (-0.2; 0.4) | (0.2; 0.5) | (-0.3; 0) |

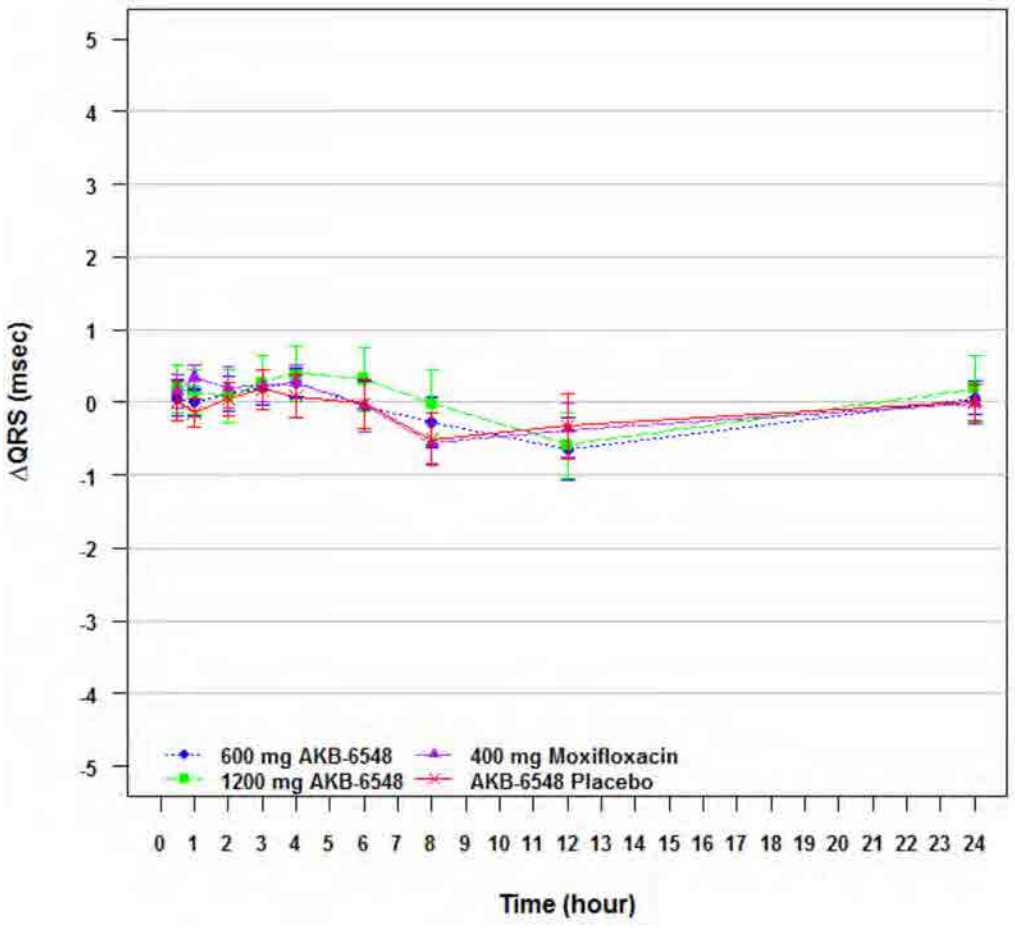
表 2.7.6.19－17　投与群及び時点ごとのベースラインからの QRS 変化量（ΔQRS）（QT／QTc 解析対象集団）*（続き）

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -1 | -2 | -1 | -2 |
| | | Max | 3 | 5 | 2 | 1 |
| | 2 | n | 48 | 47 | 46 | 47 |
| | | Mean | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.0 |
| | | SD | 1.0 | 1.4 | 1.1 | 0.9 |
| | | SE | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.1 |
| | | 90% CI | (-0.1; 0.4) | (-0.3; 0.4) | (-0.1; 0.5) | (-0.2; 0.3) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -2 | -4 | -4 | -3 |
| | | Max | 4 | 5 | 4 | 2 |
| | 3 | n | 47 | 49 | 45 | 46 |
| | | Mean | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.2 |
| | | SD | 1.0 | 1.5 | 0.8 | 1.1 |
| | | SE | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.2 |
| | | 90% CI | (0; 0.5) | (-0.1; 0.6) | (0; 0.4) | (-0.1; 0.5) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -2 | -5 | -2 | -3 |
| | | Max | 3 | 5 | 2 | 4 |
| | 4 | n | 48 | 48 | 47 | 47 |
| | | Mean | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.1 |
| | | SD | 0.8 | 1.6 | 0.9 | 1.2 |
| | | SE | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.2 |
| | | 90% CI | (0.1; 0.5) | (0; 0.8) | (0; 0.5) | (-0.2; 0.4) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -2 | -5 | -2 | -4 |
| | | Max | 2 | 5 | 3 | 3 |
| | 6 | n | 48 | 48 | 47 | 48 |
| | | Mean | -0.1 | 0.3 | 0.0 | 0.0 |
| | | SD | 1.4 | 1.8 | 1.4 | 1.4 |
| | | SE | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.4; 0.3) | (-0.1; 0.8) | (-0.4; 0.3) | (-0.4; 0.3) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -3 | -5 | -3 | -3 |
| | | Max | 3 | 7 | 4 | 3 |
| | 8 | n | 48 | 49 | 46 | 47 |
| | | Mean | -0.3 | 0.0 | -0.6 | -0.5 |
| | | SD | 1.5 | 2.0 | 1.1 | 1.5 |
| | | SE | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.2 |
| | | 90% CI | (-0.6; 0.1) | (-0.5; 0.5) | (-0.8; -0.3) | (-0.9; -0.2) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | -1.0 | -1.0 |
| | | Min | -4 | -5 | -2 | -6 |
| | | Max | 4 | 7 | 2 | 2 |
| | 12 | n | 47 | 48 | 45 | 46 |
| | | Mean | -0.6 | -0.6 | -0.4 | -0.3 |
| | | SD | 1.8 | 1.9 | 1.5 | 1.8 |
| | | SE | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.3 |
| | | 90% CI | (-1.1; -0.2) | (-1; -0.1) | (-0.7; 0) | (-0.8; 0.1) |
| | | Median | -1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

表 2.7.6.19－17　投与群及び時点ごとのベースラインからの QRS 変化量（ΔQRS）（QT／QTc 解析対象集団）*（続き）

| Parameter | Time (Hour) | Statistics | 600 mg AKB-6548 | 1200 mg AKB-6548 | Moxifloxacin | Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Min | -8 | -5 | -4 | -4 |
| | | Max | 3 | 5 | 4 | 5 |
| | 24 | n | 49 | 48 | 47 | 48 |
| | | Mean | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 |
| | | SD | 0.9 | 1.9 | 1.1 | 1.0 |
| | | SE | 0.1 | 0.3 | 0.2 | 0.1 |
| | | 90% CI | (-0.2; 0.3) | (-0.3; 0.7) | (-0.3; 0.3) | (-0.2; 0.2) |
| | | Median | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | Min | -2 | -6 | -4 | -2 |
| | | Max | 3 | 5 | 2 | 3 |

* Results from the summary statistics.
AKB-6548: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 14.2.2.4c より引用




* Arithmetic mean and 90% CI from the descriptive analysis are shown.
AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.19－8　投与群及び時点ごとのベースラインからの QRS 変化量（ΔQRS）*
5.3.4.1—1 Figure 14.2.2.3c より引用

(2)　PK

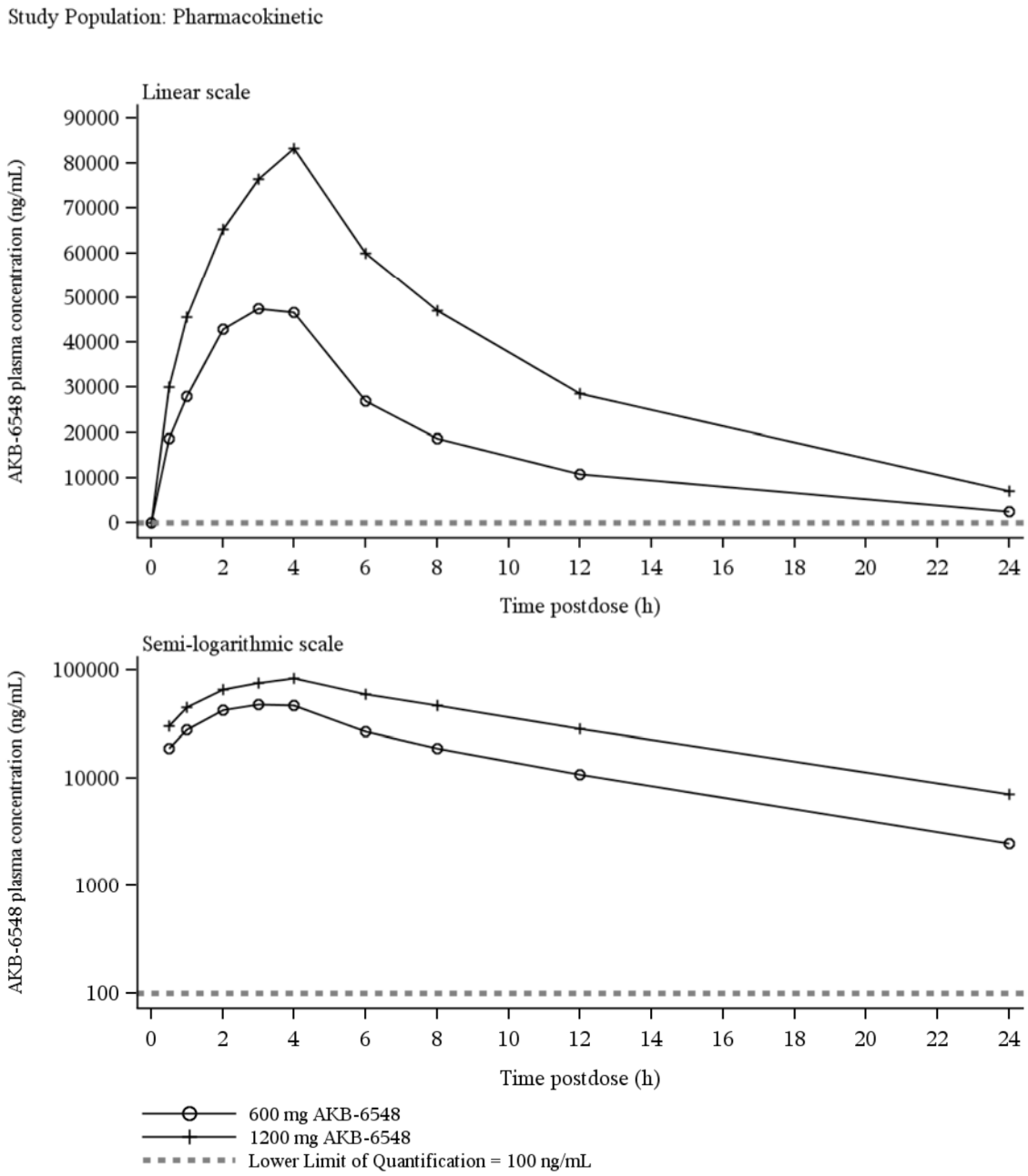
1)　MT-6548 単回投与時の PK

MT-6548 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.19－9 に, MT-6548 の PK パラメータを表 2.7.6.19－18 にそれぞれ示した.

MT-6548 の濃度推移より，曝露量の用量依存的な増加が認められた.

臨床用量を超える 1200 mg における MT-6548 の $C_{max}$ 及び AUC の幾何平均値は，臨床用量 600 mg に対してそれぞれ約 1.7 倍及び最大 2.1 倍増加した.

両用量の血漿中濃度プロファイルを，定常状態における吸収相により評価した．$t_{max}$ の中央値は，各用量で同程度で，投与後 3.25～4.25 時間であった（表 2.7.6.19－18）. $C_{max}$ 到達後，血漿中 MT-6548 濃度は一相性の消失を示した．両用量における $t_{1/2}$ の平均値は約 5 時間で同程度であった．また，CL/F 及び $V_z$/F の幾何平均値についても，臨床用量 600 mg と臨床用量を超える 1200 mg で同程度であった.




AKB-6548: MT-6548

図 2.7.6.19－9　MT-6548 600 mg 及び 1200 mg を単回経口投与したときの平均血漿中 MT-6548 濃度（リニア及び片対数スケール）

5.3.4.1—1 Figure 11-5 より引用

表 2.7.6.19－18　MT-6548 を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

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

Geometric mean (CV%) data are presented
Abbreviations: $AUC_{0-t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration, calculated using the linear trapezoidal rule; $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve extrapolated to infinity; CL/F = apparent total clearance; $C_{max}$ = maximum observed plasma concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; t½= apparent terminal elimination half-life; Tmax = time of maximum plasma concentration; $V_z$/F = apparent volume of distribution associated with the terminal phase.
[a] Median (min-max)
[b] N=48; Subject 100-039 excluded. No $\lambda_z$ value was determined for Subject 100-039 due to poor fit (Rsq. Adjusted value was <0.70); therefore, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, CL/F, and $V_z$/F were not calculated.
[c] N=48; Subject 100-003 excluded. No $\lambda_z$ value was determined for Subject 100-003 as doing so would have required inclusion of $C_{max}$; therefore, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, CL/F, and $V_z$/F were not calculated.
$T_{max}$: $t_{max}$, Vadadustat: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 11-4 より引用

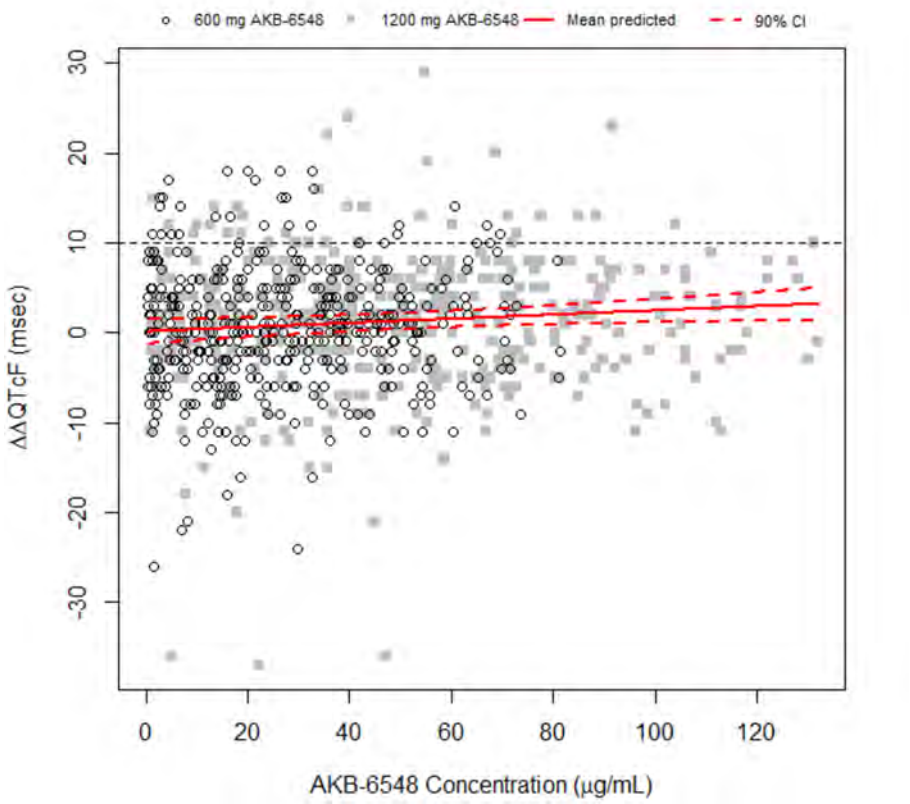
(3)　PK と心臓力学の関係

MT-6548 の濃度と ΔΔQTcF の関係を図 2.7.6.19－10 に示した. 濃度-反応モデルにおいて, MT-6548 は QTcF をわずかに延長{1 μg/mL あたり 0.0233 msec（90%CI：0.0036～0.043）}し，この延長には統計学的に有意な濃度依存性が認められた．90%CI の上限は明らかに 10 msec 未満であったことから，MT-6548 は 600 mg 及び 1200 mg の用量において QTcF に臨床的に問題となる影響を及ぼさないという，主要解析の結果が裏付けられた.

表 2.7.6.19－19 に MT-6548 と ΔΔQTcF に関する解析結果を要約した. 切片を含むモデルが当該データに最も適していたため，以降の解析にはモデル 1 を用いた．モデル 1 の赤池情報量規準（AIC）はモデル 2 よりもわずかに大きいが，モデル 1 の予測値の CI の方が，実測値の CI により一致しており，かつより多くのデータ（血漿中濃度の各十分位の中央値における ΔΔQTcF の平均値）が含まれていた（図 2.7.6.19－11）．傾きが緩やかで｛1 μg/mL あたり 0.0233 msec（90%CI：0.0036～0.043）の上昇｝，切片が 0.12 msec であったことから，MT-6548 が QTcF に対して，濃度依存的なわずかな影響を及ぼすことが示された.

線形混合効果モデルの妥当性は, 血漿中 MT-6548 濃度の各十分位内の ΔΔQTcF の平均値（90%CI）とモデルによる ΔΔQTcF の予測値の平均値（90%CI を示した適合度プロッ

トにより評価した（図 2.7.6.19－11）．本プロットから，ΔΔQTcF の予測値は実測値と類似していることが示された．したがって，モデル 1 により示された ΔΔQTcF と MT-6548 濃度の関係は妥当であると結論づけられた．




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

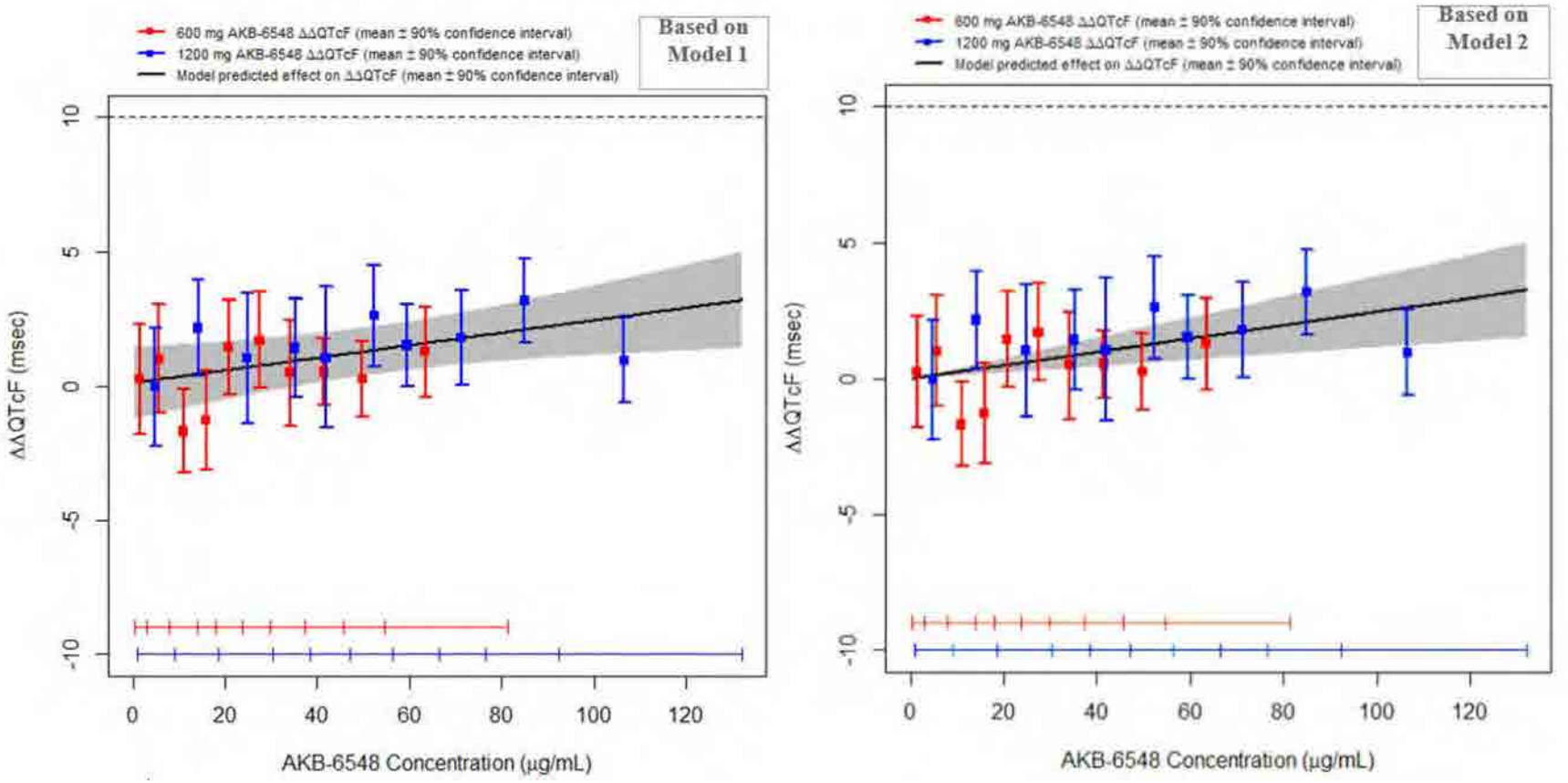
**図 2.7.6.19－10　MT-6548 血漿中濃度とΔΔQTcF の関係と 90%信頼区間（薬物動態／QTc 解析対象集団）**

5.3.4.1—1 Figure 11-6 より引用

表 2.7.6.19－19　MT-6548 とΔΔQTcF 延長に関する暴露-反応解析（薬物動態／QTc 解析対象集団）

| Model | AIC | Parameter | Estimate (90% CI) | P-Value | Between-Subject Variation |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5444 | Intercept (msec) | 0.12 (-1.24;1.49) | 0.8809 | 5.05 |
| | | Slope(msec per µg/mL) | 0.0233 (0.0036;0.0430) | 0.0529 | 0.0592 |
| | | Residual Variability (msec) | 5.88 | | |
| 2 | 5442 | Intercept (msec) | Fixed to 0 with variability | | 5.05 |
| | | Slope(msec per µg/mL) | 0.0247 (0.0112;0.0381) | 0.0036 | 0.0592 |
| | | Residual Variability (msec) | 5.88 | | |
| 3 | 5551 | Slope(msec per µg/mL) | 0.0259 (0.0084;0.0434) | 0.0170 | 0.0622 |
| | | Residual Variability (msec) | 6.53 | | |

AIC = Akaike's Information Criterion; CI = confidence interval.
5.3.4.1—1 Table 11-5 より引用




Note: Red and blue squares with vertical bars denote the observed mean ΔΔQTcF with 90% CI displayed at the median plasma concentration within each decile. The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI. The horizontal red and blue lines with notches show the range of plasma concentrations divided into deciles for the 600-mg and 1200-mg dose of Vadadustat, respectively.
AKB-6548, Vadadustat: MT-6548

図 2.7.6.19－11　MT-6548 濃度中央値（実測値）と対応する平均ΔΔQTcF（90%信頼区間）（実測値）及び平均ΔΔQTcF（90%信頼区間）（予測値）（薬物動態／QTc 解析対象集団）

5.3.4.1—1 Figure 11-7 より引用

### 2.7.6.19.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

有害事象の全体的な発現割合を表 2.7.6.19－20 に示した．

本治験における健康男性及び健康女性の結果から，MT-6548 の単回投与は最大 1200 mg まで安全で忍容性は良好であることが認められた．4 つの治験期間全体で，被験者の 46.0%（23／50 名）に計 63 件の有害事象が認められた．これらの有害事象には，MT-6548，モキシフロキサシン及びプラセボのデータが含まれた．このうち被験者の 38.0%（19／50 名）で認められた 49 件の有害事象は，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」と治験担当医師により判断された．有害事象の程度はすべて軽度であった．死亡及び重篤な有害事象は認められず，有害事象により治験担当医師の判断で中止した被験者はいなかったが，被験者 1 名は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された有害事象を理由に同意を撤回した．

臨床用量又は臨床用量を超える MT-6548 の投与により，被験者の約 25%に有害事象が認められた．プラセボと比較して，治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合は，MT-6548 600 mg 投与で約 5 倍及び 1200 mg 投与で約 6 倍高かった．また，臨床用量を超える MT-6548 の投与後は，臨床用量での投与後よりも有害事象が約 1.5 倍多く認められた．

モキシフロキサシン投与後に認められた 1 件の有害事象は，治験薬との関連が疑われるものとして，治験データベースに誤って入力されていた．本事象は浮動性めまい（報告者が使用した用語：ふらつき）で，モキシフロキサシン投与約 2 時間後に被験者 1 名に認められ，約 5 時間持続した．治験担当医師は，本事象はモキシフロキサシンと関連あるかもしれないが，MT-6548 との関連なしと判断した．

表 2.7.6.19－20 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| | **Placebo (N=48)** | 600 mg Vadadustat (N=49) | 1200 mg Vadadustat (N=49) | 400 mg Moxifloxacin (N=48) | Overall (N=50) |
|---|---|---|---|---|---|
| Subjects with TEAEs | 3 (6.3%) | 12 (24.5%) | 13 (26.5%) | 7 (14.6%) | 23 (46.0%) |
| Number of TEAEs | 3 | 19 | 32 | 9 | 63 |
| Subjects with SAEs | --- | --- | --- | --- | --- |
| Subjects discontinued due to TEAEs[a] | --- | --- | --- | --- | --- |
| Severity (all TEAEs) | | | | | |
| Mild | 3 (6.3%) [3] | 12 (24.5%) [19] | 13 (26.5%) [32] | 7 (14.6%) [9] | 23 (46.0%) [63] |
| Moderate | --- | --- | --- | --- | --- |
| Severe | --- | --- | --- | --- | --- |
| Total | 3 (6.3%) [3] | 12 (24.5%) [19] | 13 (26.5%) [32] | 7 (14.6%) [9] | 23 (46.0%) [63] |
| Severity (suspected relationship) | | | | | |
| Mild | 2 (4.2%) [2] | 11 (22.4%) [18] | 13 (26.5%) [28] | 1 (2.1%) [1][b] | 19 (38.0%) [49] |
| Moderate | --- | --- | --- | --- | --- |
| Severe | --- | --- | --- | --- | --- |
| Total | 2 (4.2%) [2] | 11 (22.4%) [18] | 13 (26.5%) [28] | 1 (2.1%) [1][a] | 19 (38.0%) [49] |

( ) = percentage of subjects with adverse events; [ ] = number of adverse events.
Abbreviations: N = number of subjects; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] One subject voluntarily withdrew consent due to a TEAE considered by the Investigator to be unrelated to the study drug.
[b] Treatment-emergent adverse event was considered by the Investigator to be possibly related to moxifloxacin and is not related to study drug vadadustat.
Vadadustat: MT-6548
5.3.4.1—1 Table 12-2 より引用（一部改変）

2) 有害事象の表示

治験薬との因果関係を問わないすべての有害事象の発現割合を，器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）別に表 2.7.6.19－21 に示した．

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」と治験担当医師により判断された有害事象の発現割合を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.19－22 に示した．

MT-6548 投与後に高頻度（5%超）に認められ，かつプラセボ又はモキシフロキサシンよりも著しく発現割合が高かった有害事象は，悪心，下痢，腹痛，頭痛及び浮動性めまいであった（表 2.7.6.19－21）．これらの有害事象の多くは，MT-6548 との関連ありと治験担当医師により判断された（表 2.7.6.19－22）．

本治験で使用した併用薬及び非薬物療法は，すべて緩和を目的としたものであった．

MT-6548 600 mg 投与後，被験者の 6.1%（3／49 名）に浮動性めまい及び 2.0%（1

／49 名）に潮紅が認められた．MT-6548 1200 mg 投与後，被験者の各 2.0%（各 1／49 名）に胸部不快感又は潮紅が認められた．モキシフロキサシン 400 mg 投与後，被験者の各 2.1%（各 1／48 名）に浮動性めまい又は頻脈が認められた．MT-6548 又はモキシフロキサシン投与のいずれにおいても，トルサード・ド・ポアント，突然死，心室性頻脈，心室細動，心室粗動，失神及び痙攣発作は認められなかった．

表 2.7.6.19－21　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）

| **MedDRA System Organ Class** Preferred Term | **MedDRA 器官別大分類** 基本語 | **Placebo (N = 48)** | **600 mg Vadadustat (N = 49)** | **1200 mg Vadadustat (N = 49)** | **400 mg Moxifloxacin (N = 48)** | **Overall (N = 50)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall Total | | 3 (6.3%) [3] | 12 (24.5%) [19] | 13 (26.5%) [32] | 7 (14.6%) [9] | 23 (46.0%) [63] |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | --- | 9 (18.4%) [9] | 11 (22.4%) [18] | 2 (4.2%) [2] | 18 (36.0%) [29] |
| Nausea | 悪心 | --- | 4 (8.2%) [4] | 6 (12.2%) [6] | 1 (2.1%) [1] | 11 (22.0%) [11] |
| Diarrhoea | 下痢 | --- | 4 (8.2%) [4] | 6 (12.2%) [6] | 1 (2.1%) [1] | 9 (18.0%) [11] |
| Abdominal pain | 腹痛 | --- | 1 (2.0%) [1] | 3 (6.1%) [3] | --- | 4 (8.0%) [4] |
| Dyspepsia | 消化不良 | --- | --- | 2 (4.1%) [2] | --- | 2 (4.0%) [2] |
| Dysphagia | 嚥下障害 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| **Nervous system** | **神経系障害** | 2 (4.2%) [2] | 7 (14.3%) [7] | 5 (10.2%) [5] | 1 (2.1%) [2] | 12 (24.0%) [16] |
| Headache | 頭痛 | 2 (4.2%) [2] | 4 (8.2%) [4] | 5 (10.2%) [5] | 1 (2.1%) [1] | 9 (18.0%) [12] |
| Dizziness | 浮動性めまい | --- | 3 (6.1%) [3] | --- | 1 (2.1%) [1] | 4 (8.0%) [4] |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | --- | 1 (2.0%) [1] | 2 (4.1%) [2] | 1 (2.1%) [1] | 4 (8.0%) [4] |
| Back pain | 背部痛 | --- | 1 (2.0%) [1] | 2 (4.1%) [2] | 1 (2.1%) [1] | 4 (8.0%) [4] |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | 1 (2.1%) [1] | --- | 1 (2.0%) [2] | 1 (2.1%) [1] | 3 (6.0%) [4] |
| Cough | 咳嗽 | --- | --- | --- | 1 (2.1%) [1] | 1 (2.0%) [1] |
| Oropharyngeal pain | 口腔咽頭痛 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Sinus congestion | 副鼻腔うっ血 | 1 (2.1%) [1] | --- | --- | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Tonsillar hypertrophy | 扁桃肥大 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| **General disorders and administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | --- | --- | 3 (6.1%) [3] | --- | 3 (6.0%) [3] |
| Chest discomfort | 胸部不快感 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Chills | 悪寒 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Pain | 疼痛 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| **Ear and labyrinth disorders** | **耳および迷路障害** | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.1%) [1] | 2 (4.0%) [2] |
| Ear pain | 耳痛 | --- | --- | --- | 1 (2.1%) [1] | 1 (2.0%) [1] |
| Tinnitus | 耳鳴 | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | --- | 1 (2.0%) [1] |

表 2.7.6.19－21　器官別大分類及び基本語別有害事象（続き）

| **MedDRA System Organ Class**<br>Preferred Term | **MedDRA 器官別大分類**<br>基本語 | **Placebo (N = 48)** | **600 mg Vadadustat (N = 49)** | **1200 mg Vadadustat (N = 49)** | **400 mg Moxifloxacin (N = 48)** | **Overall (N = 50)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Vascular disorders** | **血管障害** | --- | 1 (2.0%) [1] | 1 (2.0%) [1] | --- | 2 (4.0%) [2] |
| Flushing | 潮紅 | --- | 1 (2.0%) [1] | 1 (2.0%) [1] | --- | 2 (4.0%) [2] |
| **Cardiac disorders** | **心臓障害** | --- | --- | --- | 1 (2.1%) [1] | 1 (2.0%) [1] |
| Tachycardia | 頻脈 | --- | --- | --- | 1 (2.1%) [1] | 1 (2.0%) [1] |
| **Infections and infestations** | **感染症および寄生虫症** | --- | --- | --- | 1 (2.1%) [1] | 1 (2.0%) [1] |
| Abscess | 膿瘍 | --- | --- | --- | 1 (2.1%) [1] | 1 (2.0%) [1] |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Anxiety | 不安 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |

( ) = percentage of subjects with adverse events; [ ] = number of adverse events.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version: 16.1
5.3.4.1―1 Table 12-3 より引用（一部改変）

表 2.7.6.19－22　器官別大分類及び基本語別有害事象（治験薬との関連あり）（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 | **Placebo (N = 48)** | **600 mg Vadadustat (N = 49)** | **1200 mg Vadadustat (N = 49)** | **400 mg Moxifloxacin (N = 48)** | **Overall (N = 50)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Overall Total | | 2 (4.2%) [2] | 11 (22.4%) [18] | 13 (26.5%) [28] | 1 (2.1%) [1] [a] | 19 (38.0%) [49] |
| **Gastrointestinal disorders** | **胃腸障害** | --- | 9 (18.4%) [9] | 11 (22.4%) [17] | --- | 16 (32.0%) [26] |
| Nausea | 悪心 | --- | 4 (8.2%) [4] | 5 (10.2%) [5] | --- | 9 (18.0%) [9] |
| Diarrhoea | 下痢 | --- | 4 (8.2%) [4] | 6 (12.2%) [6] | --- | 8 (16.0%) [10] |
| Abdominal Pain | 腹痛 | --- | 1 (2.0%) [1] | 3 (6.1%) [3] | --- | 4 (8.0%) [4] |
| Dyspepsia | 消化不良 | --- | --- | 2 (4.1%) [2] | --- | 2 (4.0%) [2] |
| Dysphagia | 嚥下障害 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | 2 (4.2%) [2] | 7 (14.3%) [7] | 4 (8.2%) [4] | 1 (2.1%) [1] [a] | 11 (22.0%) [14] |
| Headache | 頭痛 | 2 (4.2%) [2] | 4 (8.2%) [4] | 4 (8.2%) [4] | --- | 8 (16.0%) [10] |
| Dizziness | 浮動性めまい | --- | 3 (6.1%) [3] | --- | 1 (2.1%) [1] [a] | 4 (8.0%) [4] |
| **General disorders and administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | --- | --- | 3 (6.1%) [3] | --- | 3 (6.0%) [3] |
| Chest discomfort | 胸部不快感 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Chills | 悪寒 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Pain | 疼痛 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | --- | --- | 1 (2.0%) [2] | --- | 1 (2.0%) [2] |
| Oropharyngeal pain | 口腔咽頭痛 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Tonsillar hypertrophy | 扁桃肥大 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| **Ear and labyrinth disorders** | **耳および迷路障害** | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Tinnitus | 耳鳴 | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | --- | 1 (2.0%) [1] |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Back pain | 背部痛 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Anxiety | 不安 | --- | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | 1 (2.0%) [1] |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | --- | 1 (2.0%) [1] |
| Flushing | 潮紅 | --- | 1 (2.0%) [1] | --- | --- | 1 (2.0%) [1] |

( ) = percentage of subjects with adverse events; [ ] = number of adverse events.

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects.

[a] Treatment-emergent adverse event was considered by the Investigator to be possibly related to moxifloxacin and is not related study drug vadadustat.

Vadadustat: MT-6548

MedDRA version, MedDRA/J version: 16.1

5.3.4.1―1 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，重篤な有害事象，治験薬の投与又は治験中止に至った有害事象は報告されなかった.

(2)　臨床検査値，バイタルサイン

臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び身体検査について，臨床的に重要な異常は認められなかった.

### 2.7.6.19.3 結論

- MT-6548 の臨床用量（600 mg）又は臨床用量を超える用量（1200 mg）での単回経口投与は，QTcF に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（90%CI の上限が 10 msec 未満）.
- 事前に規定した 3 時点すべてにおいて, モキシフロキサシンの ΔΔQTcF の平均値は 10 msec を超えており，90%CI の下限が 5 msec を超過していたことから，本治験の分析感度が立証された.
- MT-6548 の心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔に対する影響は小さく，いずれの心電図パラメータに対しても臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった.
- MT-6548 の濃度と QTcF との間に，わずかな正の相関関係｛1 μg/mL あたり 0.0233 msec（90%CI：0.0036～0.043)｝が認められ，統計学的に有意であった（p=0.0529）．90%CI の上限は明らかに 10 msec 未満であったことから，臨床的に問題となる影響ではないと判断された.
- MT-6548 の $C_{max}$ 及び AUC の幾何平均値は用量依存的な増加を示し，臨床用量を超える 1200 mg では，臨床用量 600 mg に対してそれぞれ約 1.7 倍及び最大 2.1 倍に増加した.
- 健康成人に MT-6548 を臨床用量又は臨床用量を超える用量で単回経口投与したとき, 安全で忍容性は良好であった．有害事象の程度はすべて軽度で，重篤な有害事象は報告されなかった．また，治験担当医師の判断により治験中止に至った有害事象は認められなかった（被験者 1 名は，治験薬との関連なしと判断された有害事象を理由に同意を撤回した）.

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

添付資料：5.3.5.1—1　評価資料

### 2.7.6.20.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.20－1 に示した.

表 2.7.6.20－1　試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験課題名 | Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects with Anemia Secondary to Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD) |
| 試験番号 | AKB-6548-CI-0021 |
| 試験実施国，実施施設数 | 日本，30 施設 |
| 試験実施期間 | 2016 年 10 月 27 日（最初の被験者の初回投与）～2017 年 7 月 4 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<br>日本の第 III 相臨床試験で用いる開始用量を決定するため，保存期慢性腎臓病（以下，NDD-CKD）に伴う貧血を有する日本人被験者を対象に，1 日 1 回 6 週間の MT-6548 経口投与と Hb 値の変化量との用量反応関係を評価する.<br>(2) 副次目的<br>1) NDD-CKD に伴う貧血を有する日本人被験者に MT-6548 を 1 日 1 回 6 週間経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態（以下，PK）及び薬力学（以下，PD）を評価する.<br>2) 10 週間の用量調節維持期間で用量調節の効果を評価すると共に，Hb 値に対する維持効果を評価する.<br>3) 目標 Hb 値に達するまでのベースラインからの時間を評価する. |
| 試験デザイン | 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験<br>中央ランダム化割付システムを用いて，治験薬を 1 錠（150 mg の MT-6548 又はプラセボ），2 錠（300 mg の MT-6548 又はプラセボ）又は 4 錠（600 mg の MT-6548 又はプラセボ）を投与する群のいずれかに，被験者を 1：1：1 の比率でランダムに割付けた．治験薬の錠数で分けた各群で，MT-6548 群又はプラセボ群に，被験者を 3：1 の比率でランダムに割付けた．MT-6548 又はプラセボを固定用量で投与する主要有効性評価期間（Week 1～6）と，すべての被験者に MT-6548 を投与する用量調節維持期間（Week 7～16）を設けた.<br>鉄剤補充療法については，以下のとおり規定した.<br>(1) スクリーニングの 28 日以上前から一定用量の経口鉄剤補充療法を受けている場合 |

表 2.7.6.20－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験デザイン（続き） | 主要有効性評価期間中（Week 6 まで）は，同一の用量で鉄剤補充療法を継続することとした．Week 6 以降，血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満及びトランスフェリン飽和度（以下，TSAT）が 20%未満の場合は，治験担当医師の判断により，必要に応じて経口鉄剤の用量を調節することとした．<br>(2) スクリーニング開始時点で経口鉄剤補充療法を受けていない場合<br>主要有効性評価期間中（Week 6 まで）は，経口鉄剤補充療法を開始しないこととした．Week 6 以降，血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満及び TSAT が 20%未満の場合は，経口鉄剤補充療法を開始し，その用量は治験担当医師の判断により決定することとした． |
| 被験者数 | ［計画時］<br>48 名（MT-6548 150 mg 群，MT-6548 300 mg 群，MT-6548 600 mg 群，プラセボ群の計 4 群，各 12 名）<br>［解析時］<br>主要有効性評価期間を完了し，用量調節維持期間に移行した被験者：51 名<br>Week 17～18 の後観察期間まで治験を完了した被験者：46 名 |
| 対象（選択基準及び除外基準） | ［選択基準］<br>以下の基準をすべて満たす患者を対象とした．<br>(1) 20 歳以上の日本人男女<br>(2) 推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）（60 mL/min/1.73m$^2$ 以下）に基づき，慢性腎臓病（以下，CKD）と診断されている患者<br>(3) 現在透析治療を実施しておらず，スクリーニングから 3 ケ月以内にに透析治療を開始しないと想定される患者<br>(4) スクリーニング期間の Hb 値が 10.5 g/dL 以下の患者<br>(5) スクリーニング期間の血清フェリチン値が 50 ng/mL 以上の患者<br>(6) スクリーニング期間の TSAT が 20%以上の患者<br>(7) スクリーニング期間の葉酸及びビタミン $B_{12}$ が基準値下限以上の患者<br>(8) 経口鉄剤補充療法を受けている場合は，スクリーニングの 28 日以上前から同一の用量で使用していること．経口鉄剤補充療法を受けていない場合は，スクリーニング前 28 日以降に経口鉄剤補充療法を受けていないこと<br>(9) 本治験の手順及び要件を理解し，書面にて同意及び健康情報の開示への許可が得られている患者<br><br>［除外基準］<br>以下の基準のいずれかに該当する患者は，本治験の参加に不適格とみなした．<br>(1) CKD 以外が原因の貧血又は活動性出血若しくは最近の失血があった患者<br>(2) 鎌状赤血球症，骨髄異形成症候群，骨髄線維症，造血器悪性腫瘍，骨髄腫，溶血性貧血，サラセミア又は赤芽球癆を有する患者<br>(3) スクリーニングの 4 週間前からスクリーニング期間中に赤血球輸血を受けた患者 |

表 2.7.6.20－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象（選択基準及び除外基準）（続き） | (4) スクリーニングの 4 週間前からスクリーニング期間中に鉄剤の静注投与を受けた患者<br>(5) スクリーニングの 6 週間前からスクリーニング期間中に赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤（遺伝子組換えヒトエリスロポエチン，ダルベポエチンアルファ又はメトキシポリエチレングリコール・エポエチンベータなど）の投与を受けた患者<br>(6) スクリーニング期間の AST，ALT 又は総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超の患者．ただし，ジルベール症候群の既往歴は除外基準としない．<br>(7) スクリーニング期間にコントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 180 mmHg 超又は拡張期血圧が 110 mmHg 超と定義する）を有する患者<br>(8) BMI が 42.0 kg/m$^2$ 超の患者<br>(9) スクリーニング期間に重度の心不全（ニューヨーク心臓病学会による心不全の重症度分類でクラス III 又は IV）を有する患者<br>(10)未治療の増殖糖尿病網膜症，糖尿病性黄斑浮腫，加齢黄斑変性，網膜中心静脈閉塞，活動性網膜出血の既往歴，又はレーザー光凝固若しくは抗血管内皮増殖因子療法による眼の治療中の患者<br>(11)スクリーニングの 12 週間前からスクリーニング期間中に，急性冠症候群（不安定狭心症又は心筋梗塞のための入院），冠動脈，脳血管又は末梢動脈疾患（大動脈又は下肢）に対する外科手術若しくは経皮的インターベンション，外科的又は経皮的弁置換術若しくは修復術，持続性心室性頻脈，心不全による入院又は脳卒中を経験した患者<br>(12)スクリーニングの 2 年前からスクリーニング期間中に，活動性の悪性腫瘍の既往を有する患者（ただし，治療済みの皮膚基底細胞癌，切除治療済みの皮膚扁平上皮癌，子宮頚部上皮内癌又は切除済み良性大腸ポリープを除く）<br>(13)スクリーニングの 8 週間前からスクリーニング期間中に，積極的治療を必要とする深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往を有する患者<br>(14)ヘモジデリン沈着症又はヘモクロマトーシスの既往を有する患者<br>(15)臓器移植の既往又は臓器移植の予定（腎移植の待機リストへの登録は含まない）若しくは造血幹細胞又は骨髄移植の既往（角膜移植又は膝関節炎に対する幹細胞療法は含まない）を有する患者<br>(16)スクリーニング前 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）に，治験薬の使用又は治験への参加があった患者<br>(17)スクリーニング前 90 日以内に MT-6548 以外の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬の試験に参加した患者<br>(18)MT-6548 又はその添加剤に対する過敏症がある患者<br>(19)妊娠中又は授乳中の女性患者<br>(20)許容される避妊法を実施することができない又はその意思がない妊娠可能な女性患者<br>(21)許容される避妊法を実施することができない又はその意思がない精管結紮を受けていない男性患者 |

表 2.7.6.20－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象（選択基準及び除外基準）（続き） | (22)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患者 |
| 被験薬及び対照薬（バッチ番号） | 被験薬：MT-6548 錠 150 mg（バッチ番号：[redacted]）<br>対照薬：MT-6548 錠プラセボ（バッチ番号：[redacted]） |
| 用量及び投与方法 | 用量及び投与方法：1 日 1 回経口投与した．<br>［主要有効性評価期間（Week 1～6）］<br>1 日あたり 150 mg（1 錠），300 mg（2 錠）又は 600 mg（4 錠）の固定用量で，MT-6548 又はプラセボを投与した．治験薬の増量は不可としたが，以下の場合は治験薬の減量又は休薬を可能とした．<br>- Hb 値が急速に上昇した場合（例えば，2 週間の変化量が 1 g/dL を超えた場合），1 錠減量する．<br>- Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合，Hb 値が 12.5 g/dL 以下になるまで治験薬の投与を中断し，その後 1 錠減量したうえで投与を再開する．<br><br>［用量調節維持期間（Week 7～16）］<br>プラセボを投与されていた被験者は，Week 6 来院時に MT-6548 に切り替えた．各被験者は，Week 6 来院前と同じ錠数で Week 6 来院後の投与を開始した（例えば，Week 6 来院前に MT-6548 又はプラセボを 2 錠服用していた被験者は，Week 6 来院後は MT-6548 を 2 錠服用した）．その後，以下の用量調節ガイドラインに従い，目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL が達成できるように治験薬の用量を調節した．Week 6，8，10，12 及び 14 で中央検査機関で測定した Hb 値に基づき，用量調節を行った．<br><br>用量調節ガイドライン<br>- 4 週間に 1 回を超える頻度での増量は行わない．減量はこれより高い頻度で行ってもよい．頻繁な用量調節は避ける．<br>- 最初の 6 週間の治療後，Hb 値のベースラインからの上昇が 0.5 g/dL 以下の場合，1 錠増量する．<br>- Hb 値が 10.0 g/dL を超えるまで，4 週間ごとに 1 錠増量する．（ただし，最大用量は 4 錠とする．）<br>- Hb 値が急速に上昇した場合（例えば，2 週間の変化量が 1 g/dL を超えた場合），1 錠減量する．<br>- Hb 値が 10.0 g/dL 未満の場合，1 錠増量する．<br>- Hb 値が 12.0 g/dL を超えた場合，1 錠減量する．<br>- Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合，Hb 値が 12.5 g/dL 以下になるまで治験薬の投与を中断し，その後 1 錠減量したうえで投与を再開する．<br>- Hb 値を望ましい値に維持するために用量調節が必要な場合，1 錠ずつ調節する． |
| 試験期間 | スクリーニング期間：最長 4 週間<br>主要有効性評価期間：6 週間（Week 1～6）<br>用量調節維持時間：10 週間（Week 7～16）<br>後観察期間：2 週間（Week 17 及び Week 18） |

表 2.7.6.20－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価項目 | ［有効性及び PK］<br>(1) 主要評価項目<br>Hb 値の投与前平均値（スクリーニング時及びベースラインの 2 つの Hb 値の平均値）から主要有効性評価期間終了時（Week 6）までの平均変化量<br>(2) 副次評価項目<br>1) 目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達するまでに要したベースラインからの日数<br>2) 主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）の平均 Hb 値<br>3) 用量調節維持期間終了時（Week 16）に目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した被験者の割合<br>4) Hb 値の投与前平均値から用量調節維持期間終了時（Week 16）までの平均変化量<br>5) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までのヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球（数・率）の平均変化量<br>6) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までの鉄関連指標｛血清鉄，総鉄結合能（以下，TIBC），TSAT 及び血清フェリチン値｝及びヘプシジンの平均変化量<br>7) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までに赤血球輸血による救済治療が必要となった被験者の割合<br>8) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までに ESA 製剤による救済治療が必要となった被験者の割合<br>9) ベースラインから用量調節維持期間終了時（Week 16）までの治験薬の用量調節の回数<br>10) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までの鉄充足状態（血清フェリチン値が 50 ng/mL 以上及び TSAT が 20%以上と定義された）の維持<br>11) Week 4 の治験薬投与前に採取したサンプルを用いた MT-6548 及びその代謝物の血漿中濃度プロファイル<br><br>［安全性］<br>有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図及びその他の臨床検査｛血液生化学検査，前述した項目以外の血液学的検査，C 反応性蛋白（以下，CRP）及び血管内皮増殖因子（以下，VEGF)｝の結果を含む安全性及び忍容性 |
| 検査・観察スケジュール | 表 2.7.6.20－2 に示した． |

表 2.7.6.20－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計手法 | Modified intent-to-treat（以下，MITT）集団を，主要な有効性解析対象集団とした．<br>共分散分析（以下，ANCOVA）モデルを用いて，MT-6548 の 3 群とプラセボ群間で，Hb 値の投与前平均値からの変化量を比較した．本モデルでは投与群（MT-6548 の 3 群及びプラセボの 1 群）及び投与前平均 Hb 値を共変量とした．ステップダウン法を用いて，多重比較における全体の第 1 種の過誤をコントロールした．最高用量群とプラセボ群の比較の検定を最初に実施し，この比較が有意である場合のみ，1 段階下の用量群とプラセボ群の比較の検定に進んだ．最低用量群とプラセボ群の比較の検定も同様に実施した．したがって，本解析では多重性による調整は不要であった．<br>最終解析は，全被験者が本治験を終了した時点で実施し，収集した全データを含めた．この最終解析に加えて，最終被験者が主要有効性評価期間（6 週間）を完了後に，計画の管理上の目的から 6 週間の有効性及び安全性データを要約した．治験依頼者及び医薬品開発業務受託機関（以下，CRO）の治験チーム担当者が予備解析を実施し，解釈した．被験者及び実施医療機関に対しては，投与群の割付に対する盲検性が維持された．予備解析の報告のために盲検解除された治験依頼者及び CRO の治験チーム担当者は，予備解析後は治験の実施に関与しなかった．この解析による治験実施及び最終解析に対する変更はなかったため，有意水準の調整は行わなかった．6 週間のデータは，予備解析と完全なデータセットによる最終解析において，同一であることが確認された．<br>安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象として実施した．<br>治験薬を投与されたすべての被験者について，有害事象の発現割合とその程度を要約した．全体的な安全性及び忍容性は，投与後に発現した有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図を含むその他の安全性パラメータにより評価した．適宜，要約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．すべての有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 20.0 を用いてコーディングし，用量ごとに要約した．有害事象は基本語（以下，PT）及び器官別大分類（以下，SOC）を用いて要約した． |

表 2.7.6.20－2　検査，観察スケジュール

| Study Period→ | Screening | Primary efficacy period (Day 1-Week 6) | | | Dose adjustment and maintenance period* (Week 7-16) | | | | | Follow-up (Week 17-18) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Week→ Procedure↓ | -4 to 0 | Base line | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 (EOT) | 18 |
| Study Day | -28 to -4 | 1 | 15 | 29 | 43 | 57 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 |
| Visit Window (Days) | | | ±1 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 |
| Informed consent | X | | | | | | | | | | |
| Review inclusion/exclusion criteria | X | X | | | | | | | | | |
| Demographics, medical history, physical exam, and weight | X | | | | | | | | | | |
| Vital signs | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 12-lead ECG | | X | | | | | | | | | |
| AE review | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Rescue therapy (ESA rescue and RBC transfusion) review | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Concomitant medication review | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Serum pregnancy test | X | | | | | | | | | X | |
| Urine pregnancy test | | X | | | | | | | | | |
| Coagulation tests | | X | | | | | | | | | |
| Folate and vitamin B12 | X | | | | | | | | | | |
| Urine albumin to creatinine ratio | | X | | | | | | | | | |
| CBC, including Hb | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Chemistry and eGFR | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Iron indices | X | X | X | X | X | X | | X | | X | |
| Hepcidin | | X | | | X | | | | | X | |
| C-reactive protein | | X | | | X | | | | | X | |

表 2.7.6.20－2　検査，観察スケジュール（続き）

| Study Period→ | Screening | Primary efficacy period (Day 1-Week 6) | | | Dose adjustment and maintenance period* (Week 7-16) | | | | | Follow-up (Week 17-18) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Week→ Procedure↓ | -4 to 0 | Base line | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 (EOT) | 18 |
| Study Day | -28 to -4 | 1 | 15 | 29 | 43 | 57 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 |
| Visit Window (Days) | | | ±1 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 |
| VEGF | | X | | | X | | | | | X | |
| PK pre-dose sample (study drug to be administered after sample collection) | | | | X | | | | | | | |
| Study drug dispensation | | X | | | | | | | | | |
| Study drug dispensation, as necessary | | | X | X | | | | | | | |
| Vadadustat dispensation | | | | | X | | | | | | |
| Vadadustat dispensation, as necessary | | | | | | X | X | X | X | | |
| Review dosing instructions | | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Study drug compliance check | | | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Based on Hb results from the visits noted, dose reduction for excess Hb response as needed according to guidelines | | | X | X | | | | | | | |
| Based on Hb results from the visits noted, dose adjustment to achieve target Hb 10.0-12.0 g/dL as needed according to guidelines | | | | | X | X | X | X | X | | |

AE: adverse event; CBC: complete blood count; ECG: electrocardiogram; eGFR: estimated glomerular filtration rate; EOT: end-of-treatment; ESA: erythropoiesis-stimulating agent; Hb: hemoglobin; PK: pharmacokinetic; RBC: red blood cells; VEGF: vascular endothelial growth factor

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

Vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—1 Table-4 より引用

#### 2.7.6.20.2　結果の要約

##### 2.7.6.20.2.1　被験者の内訳

ランダム化されたすべての被験者について，投与群ごとの被験者の内訳を表 2.7.6.20－3 に示した．

51 名がランダム化され，51 名（100.0%）が治験薬（MT-6548 又はプラセボ）の投与を受けた．51 名（100.0%）が主要有効性評価期間を完了し，51 名（100.0%）が用量調節維持期間に移行した．46 名（90.2%）が用量調節維持期間を完了した．用量調節維持期間を完了しなかった 5 名（9.8%）について，その主な理由は治験担当医師の判断であった．治験を中止した被験者 5 名のうち 4 名で，中止時に重篤な有害事象が報告された．残りの 1 名は，被験者の症状が悪化したため，治験担当医師の判断で用量調節維持期間を完了する前に治験を中止した．用量調節維持期間を完了した 46 名はすべて，Week 17 から Week 18 の後観察期間も完了した．

ランダム化された被験者について，解析対象集団を表 2.7.6.20－4 に要約した．いずれかの解析対象集団から除外された被験者はいなかった．

表 2.7.6.20－4 に示した 4 つの解析対象集団には，それぞれ 51 名が含まれた．いずれの解析対象集団においても，治験実施計画書の逸脱により除外された被験者はいなかった．MITT 集団を主要有効性評価対象集団とした．

表 2.7.6.20－3　被験者の内訳（ランダム化された被験者）

| Primary Efficacy Period Subject Disposition | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA 600 mg (N=5) n (%) | PBO Total (N=14) n (%) | Total (N=51) n (%) |
| Subjects randomized | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 37 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) | 51 (100.0) |
| Treated | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 37 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) | 51 (100.0) |
| Not treated | 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) |
| Subjects completed primary efficacy period | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 37 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) | 51 (100.0) |
| Subjects discontinued primary efficacy period | 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) |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period Subject Disposition*** | | | | | | | | | |
| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA Total (N=14) n (%) | Total (N=51) n (%) |
| Subjects completed dose adjustment and maintenance period | 11 (91.7) | 10 (83.3) | 12 (92.3) | 33 (89.2) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 4 (80.0) | 13 (92.9) | 46 (90.2) |
| Subjects discontinued dose adjustment and maintenance period | 1 (8.3) | 2 (16.7) | 1 (7.7) | 4 (10.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) | 5 (9.8) |
| Primary reason for discontinuation** | | | | | Not applicable | Not applicable | | | |
| Investigator discretion | 1 (100.0) | 2 (100.0) | 1 (100.0) | 4 (100.0) | | | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 5 (100.0) |

表 2.7.6.20－3　被験者の内訳（ランダム化された被験者）（続き）

| Follow-up Period Visit Subject Disposition | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA Total (N=14) n (%) | Total*** (N=51) n (%) |
| **Subjects completed study through follow-up visit** | 11 (91.7) | 10 (83.3) | 12 (92.3) | 33 (89.2) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 4 (80.0) | 13 (92.9) | 46 (90.2) |
| **Subjects discontinued study** | 1 (8.3) | 2 (16.7) | 1 (7.7) | 4 (10.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) | 5 (9.8) |
| **Primary reason for discontinuation** | | | | | Not applicable | Not applicable | | | |
| Investigator discretion | 1 (100.0) | 2 (100.0) | 1 (100.0) | 4 (100.0) | | | 1 (100.0) | 1 (100.0) | 5 (100.0) |

Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects randomized. Subjects were randomized to daily vadadustat 150, 300, 600 mg or placebo.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
**The denominator for these data is the number of subjects who discontinued the dose adjustment and maintenance period in each treatment group (see previous row).
***Forty-six subjects completed the end-of-study follow-up visit and 5 subjects discontinued prior to the scheduled follow-up visit resulting in none of the 51 enrolled subjects continuing in the study after Week 18.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―1 Table-5 より引用

表 2.7.6.20－4　解析対象集団（ランダム化された被験者）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) | Total (N=51) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Safety population | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 37 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) | 51 (100.0) |
| MITT population | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 37 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) | 51 (100.0) |
| Per-protocol (PP) population | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 37 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) | 51 (100.0) |
| Pharmacokinetics (PK) population | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 37 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) | 51 (100.0) |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects randomized.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-7 より引用

### 2.7.6.20.2.2　被験者背景

(1)　被験者背景

MITT 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 2.7.6.20－5 に示した．

人口統計学的特性及びベースラインの特性は，すべての投与群で類似していた．51 名の被験者の年齢の中央値は 71.0 歳で，各投与群で少しばらつきがあった．被験者の年齢の範囲は，35～89 歳であった．全体の過半数（56.9%）が男性であった．MT-6548 600 mg 群は他の投与群と異なり，61.5%が女性であった．体重及び身長の平均値及び中央値は，投与群間で類似していた．BMI の平均値及び中央値も，投与群間で類似していた．

CKD の原因疾患は，23 名（45.1%）は高血圧，12 名（23.5%）は糖尿病，10 名（19.6%）は自己免疫疾患／糸球体腎炎／血管炎であった．また，8 名（15.7%）の原因疾患は「その他」に分類され，4 名（7.8%）は嚢胞性／遺伝性／先天性疾患，1 名（2.0%）は間質性腎炎／腎盂腎炎であった．

eGFR の平均値及び中央値は，主要有効性評価期間に MT-6548 を投与された被験者と比較して，プラセボを投与された被験者でやや高かった．eGFR に基づく CKD ステージが 1 又は 2 の被験者はいなかった．42 名（82.4%）の被験者は，ステージ 4（35.3%）又はステージ 5（47.1%）であった．ステージ 3a の被験者は 1 名（2.0%）のみで，MT-6548 150 mg 群の被験者であった．ステージ 3b の被験者は 8 名（15.7%）で，その内訳はプラセボ群の 2 名，MT-6548 群の 6 名であった．

Hb の投与前平均値は，MT-6548 の各用量群で 9.542～9.954 g/dL，プラセボ群で 9.700～10.070 g/dL の範囲であり，同程度であった．

表 2.7.6.20－5　人口統計学的特性及びベースラインの特性（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) | VADA 300 mg (N=12) | VADA 600 mg (N=13) | VADA Total (N=37) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) | Total (N=51) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Age (years)** | | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 | 51 |
| Mean | 71.9 | 65.8 | 71.5 | 69.8 | 73.4 | 68.0 | 72.2 | 71.4 | 70.2 |
| (SD) | (10.33) | (11.53) | (12.84) | (11.66) | (3.05) | (21.21) | (8.64) | (11.62) | (11.55) |
| Median | 71.0 | 67.0 | 72.0 | 70.0 | 72.0 | 70.5 | 69.0 | 71.5 | 71.0 |
| **Sex [n (%)]** | | | | | | | | | |
| Male | 7 (58.3) | 7 (58.3) | 5 (38.5) | 19 (51.4) | 4 (80.0) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 10 (71.4) | 29 (56.9) |
| Female | 5 (41.7) | 5 (41.7) | 8 (61.5) | 18 (48.6) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 4 (28.6) | 22 (43.1) |
| **Weight (kg)** | | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 | 51 |
| Mean | 61.51 | 59.75 | 56.59 | 59.21 | 59.64 | 60.28 | 54.52 | 57.99 | 58.88 |
| (SD) | (12.768) | (11.714) | (13.150) | (12.398) | (5.029) | (8.926) | (15.448) | (10.338) | (11.780) |
| Median | 60.75 | 56.25 | 59.20 | 59.20, | 60.10 | 60.10 | 58.00 | 59.10 | 59.20 |
| **Height (cm)** | | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 | 51 |
| Mean | 158.00 | 158.36 | 151.35 | 155.78 | 160.62 | 161.35 | 160.28 | 160.71 | 157.13 |
| (SD) | (8.547) | (9.136) | (8.823) | (9.204) | (8.506) | (13.785) | (9.217) | (9.615) | (9.485) |
| Median | 158.40 | 157.55 | 156.60 | 156.70 | 162.40 | 156.50 | 160.00 | 160.25 | 157.50 |
| **BMI ($kg/m^2$)** | | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 | 51 |
| Mean | 24.458 | 23.804 | 24.707 | 24.334 | 23.326 | 23.138 | 20.878 | 22.398 | 23.802 |
| (SD) | (3.4603) | (4.1355) | (5.8537) | (4.5227) | (3.6611) | (1.8260) | (4.1649) | (3.4087) | (4.3023) |
| Median | 23.675 | 23.205 | 24.490 | 24.030 | 21.200 | 23.095 | 22.660 | 22.140 | 23.210 |
| **CKD etiology [n (%)]**** | | | | | | | | | |
| Diabetes | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 3 (23.1) | 6 (16.2) | 0 (0.0) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 6 (42.9) | 12 (23.5) |
| Hypertension | 6 (50.0) | 4 (33.3) | 5 (38.5) | 15 (40.5) | 4 (80.0) | 2 (50.0) | 2 (40.0) | 8 (57.1) | 23 (45.1) |
| Autoimmune/Glomerulonephritis/vasculitis | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 3 (23.1) | 8 (21.6) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) | 10 (19.6) |
| Interstitial nephritis/pyelonephritis | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| Cystic/hereditary/congenital disease | 1 (8.3) | 2 (16.7) | 1 (7.7) | 4 (10.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (7.8) |
| Neoplasms/tumors | 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) |
| Other | 2 (16.7) | 3 (25.0) | 2 (15.4) | 7 (18.9) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 8 (15.7) |

表 2.7.6.20－5　人口統計学的特性及びベースラインの特性（MITT 集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) | VADA 300 mg (N=12) | VADA 600 mg (N=13) | VADA Total (N=37) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) | Total (N=51) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Smoking status [n (%)]** | | | | | | | | | |
| Never smoked | 7 (58.3) | 5 (41.7) | 6 (46.2) | 18 (48.6) | 1 (20.0) | 3 (75.0) | 5 (100.0) | 9 (64.3) | 27 (52.9) |
| Former smoker | 4 (33.3) | 5 (41.7) | 6 (46.2 | 15 (40.5) | 3 (60.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 4 (28.6) | 19 (37.3) |
| Current smoker | 1 (8.3) | 2 (16.7) | 1 (7.7) | 4 (10.8) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 5 (9.8) |
| **Baseline eGFR (mL/min/1.73 $m^2$)** | | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 | 51 |
| Mean | 20.5 | 14.3 | 18.5 | 17.8 | 21.2 | 19.8 | 24.6 | 22.0 | 18.9 |
| (SD) | (11.81) | (9.22) | (9.55) | (10.29) | (12.30) | (5.32) | (11.15) | (9.78) | (10.23) |
| Median | 16.0 | 12.5 | 15.0 | 14.0 | 20.0 | 21.5 | 25.0 | 21.0 | 15.0 |
| **Baseline CKD stage [n (%)]** | | | | | | | | | |
| Stage 1 (eGFR 90+) | 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) |
| Stage 2 (eGFR 60-89) | 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) |
| Stage 3a (eGFR 45-59) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| Stage 3b (eGFR 30-44) | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 3 (23.1) | 6 (16.2) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) | 8 (15.7) |
| Stage 4 (eGFR 15-29) | 5 (41.7) | 1 (8.3) | 4 (30.8) | 10 (27.0) | 2 (40.0) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 8 (57.1) | 18 (35.3) |
| Stage 5 (eGFR <15) | 4 (33.3) | 10 (83.3) | 6 (46.2) | 20 (54.1) | 2 (40.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 4 (28.6) | 24 (47.1) |
| **Mean average pre-treatment Hb value (g/dL)** | 9.954 | 9.554 | 9.542 | 9.680 | 10.070 | 9.888 | 9.700 | 9.886 | N/A |

BMI: Body mass index; CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filteration rate; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation for continuous variables and number of subjects in the specific category for categorical variables; N/A: not available; PBO: placebo; SD: standard deviation

Percentages are based on the number of subjects within the population.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

**The percentages add to more than 100 because subjects could have more than one etiology.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—1 Table-8 より引用

(2)　服用遵守割合及び平均投与量

MITT 集団における，治療期間全体，主要有効性評価期間及び用量調節維持期間の治験薬の服用遵守割合を，投与群ごとに表 2.7.6.20－6 に要約した．

16 週間の治療期間全体の服用遵守割合は，51 名中 49 名（96.1%）で 80%以上であった．主要有効性評価期間及び用量調節維持期間の服用遵守割合は，51 名中 50 名（98.0%）で 80%以上であった．

MITT 集団における，治験薬の 1 日あたりの平均投与量を期間ごとに表 2.7.6.20－7 に要約した．

主要有効性評価期間中（ベースライン～Week 6），MT-6548 150 mg 群の 1 日あたりの平均投与量は計画された用量から少し変動が認められ，投与量の平均値は中央値より低かった．これは，数名の被験者で治験薬の未服用があったことによる．用量調節維持期間中，MT-6548 150 mg 群の 1 日あたりの平均投与量は経時的に増加し，Week 8 から Week 10 の期間で約 250 mg であった．一方，1 日あたりの投与量の中央値は，Week 12 から Week 14 の期間に 300 mg に増加した．

主要有効性評価期間中，MT-6548 300 mg 群の被験者では，1 日あたりの投与量の平均値及び中央値は計画された用量からほとんど変動を認めなかった．用量調節維持期間中，MT-6548 300 mg 群の 1 日あたりの平均投与量は経時的に減少し，Week 6 から Week 8 の期間で約 260 mg であり，更に Week 14 から Week 16 の期間に 237.2 mg に減少した．用量調節維持期間中，MT-6548 300 mg 群の 1 日あたりの投与量の中央値は，Week 12 から Week 14 の期間に 225.0 mg に減少するまでは変動を認めず，更に Week 14 から Week 16 の期間に 150.0 mg に減少した．

主要有効性評価期間中，MT-6548 600 mg 群の被験者では，1 日あたりの投与量の平均値及び中央値は計画された用量より減少した．主要有効性評価期間終了時における 1 日あたりの投与量の平均値は 494.9 mg，中央値は 450.0 mg であった．治験実施計画書の規定に基づき，Hb 値が急速に上昇した及び／又は Hb 値が 13.0 g/dL 超となった場合は治験薬を減量したため，MT-6548 600 mg 群の主要有効性評価期間中の投与量は減少した．

用量調節維持期間中，MT-6548 600 mg 群の被験者では，1 日あたりの投与量の平均値及び中央値は経時的に減少し，Week 14 から Week 16 の期間で平均値は 308.0 mg，中央値は 310.7 mg であった．

Week 6 で MT-6548 のいずれかの用量の投与に切り替えたプラセボ群の被験者（プラセボ-実薬群）について，Week 16 の投与量の平均値及び中央値は，プラセボ-実薬 600 mg 群で他の用量群より低値であったものの，3 つの用量群で同程度であった．これは，プラセボ-実薬 150 mg 群では治験薬が主に増量されたこと，プラセボ-実薬 600 mg 群では治験薬が主に減量されたことを反映していた．

表 2.7.6.20－6　治験薬の服用遵守割合（MITT 集団）

| Category | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) | Total (N=51) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Overall compliance for any 2-week period (Baseline to Week 16)** | | | | | | | | | |
| **≥80%** | 10 (83.3) | 12 (100) | 13 (100) | 35 (94.6) | 5 (100) | 4 (100) | 5 (100) | 14 (100) | 49 (96.1) |
| **<80%** | 2 (16.7) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (5.4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (3.9) |
| **Compliance during the primary efficacy period for any 2-week period (Baseline to Week 6)** | | | | | | | | | |
| **≥80%** | 11 (91.7) | 12 (100) | 13 (100) | 36 (97.3) | 5 (100) | 4 (100) | 5 (100) | 14 (100) | 50 (98.0) |
| **<80%** | 1 (8.3) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.0) |
| **Compliance during dose-adjustment and maintenance period for any 2-week period (Week 7 to Week 16)*** | | | | | | | | | |
| **≥80%** | 11 (91.7) | 12 (100) | 13 (100) | 36 (97.3) | 5 (100) | 4 (100) | 5 (100) | 14 (100) | 50 (98.0) |
| **<80%** | 1 (8.3) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.0) |

Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects within the population.
Compliance is determined by combination of drug accountability form and subject's self-report.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―1 Table-9 より引用（一部改変）

表 2.7.6.20－7　1 日あたりの平均投与量（mg）の要約（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Baseline to Week 2** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 148.3 | 300.1 | 600.0 | 356.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| (SD) | (3.89) | (8.84) | (0.00) | (192.21) | (0.00) | (0.00) | (0.00) | (0.00) |
| Median | 150.0 | 300.0 | 600.0 | 300.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q1, Q3 | (150.0, 150.0) | (300.0, 300.0) | (600.0, 600.0) | (150.0, 600.0) | (0.0, 0.0) | (0.0, 0.0) | (0.0, 0.0) | (0.0, 0.0) |
| Min; Max | 140; 150 | 280; 321 | 600; 600 | 140; 600 | 0; 0 | 0; 0 | 0; 0 | 0; 0 |
| **Week 2 to Week 4** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 146.5 | 278.6 | 556.4 | 333.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| (SD) | (9.46) | (42.86) | (45.07) | (178.52) | (0.00) | (0.00) | (0.00) | (0.00) |
| Median | 150.0 | 300.0 | 560.0 | 300.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q1, Q3 | (150.0, 150.0) | (278.6, 300.0) | (514.3, 600.0) | (150.0, 514.3) | (0.0, 0.0) | (0.0, 0.0) | (0.0, 0.0) | (0.0, 0.0) |
| Min; Max | 118; 150 | 171; 300 | 482; 600 | 118; 600 | 0; 0 | 0; 0 | 0; 0 | 0; 0 |
| **Week 4 to Week 6** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 147.3 | 270.5 | 494.9 | 309.4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| (SD) | (4.97) | (58.35) | (73.75) | (156.69) | (0.00) | (0.00) | (0.00) | (0.00) |
| Median | 150.0 | 300.0 | 450.0 | 300.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q1, Q3 | (144.6, 150.0) | (273.2, 300.0) | (450.0, 557.1) | (150.0, 450.0) | (0.0, 0.0) | (0.0, 0.0) | (0.0, 0.0) | (0.0, 0.0) |
| Min; Max | 138; 150 | 150; 300 | 375; 600 | 138; 600 | 0; 0 | 0; 0 | 0; 0 | 0; 0 |
| **Week 6 to Week 8** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 221.2 | 262.1 | 460.4 | 318.5 | 264.4 | 347.4 | 600.0 | 408.0 |
| (SD) | (55.24) | (128.71) | (114.20) | (147.73) | (12.53) | (55.22) | (0.00) | (154.90) |
| Median | 238.6 | 300.0 | 482.1 | 300.0 | 267.9 | 342.9 | 600.0 | 342.9 |
| Q1, Q3 | (150.0, 267.9) | (160.7, 377.5) | (353.6, 546.4) | (225.0, 396.4) | (257.1, 273.5) | (300.0, 394.8) | (600.0, 600.0) | (273.5, 600.0) |
| Min; Max | 150; 281 | 21; 439 | 300; 600 | 21; 600 | 246; 277 | 300; 400 | 600; 600 | 246; 600 |
| **Week 8 to Week 10** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 248.4 | 259.8 | 417.0 | 3112.3 | 295.7 | 407.1 | 504.9 | 402.3 |
| (SD) | (63.58) | (180.68) | (173.73) | (165.87) | (9.58) | (72.14) | (54.78) | (102.85) |
| Median | 278.6 | 300.0 | 450.0 | 300.0) | 300.0 | 439.3 | 478.1 | 439.3 |
| Q1, Q3 | (192.9, 300.0) | (91.1, 450.0) | (300.0, 600.0) | (192.9, 450.0) | (300.0, 300.0) | (364.3, 450.0) | (471.4, 503.6) | (300.0, 471.4) |
| Min; Max | 150; 300 | 0; 450 | 171; 600 | 0; 600 | 279; 300 | 300; 450 | 471; 600 | 279; 600 |

表 2.7.6.20－7　1 日あたりの平均投与量（mg）の要約（MITT 集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 10 to Week 12** | | | | | | | | |
| n | 11 | 12 | 12 | 35 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 250.1 | 269.6 | 358.2 | 293.8 | 320.8 | 454.6 | 480.0 | 415.9 |
| (SD) | (90.96) | (202.15) | (218.70) | (182.79) | (46.44) | (88.16) | (85.51) | (101.14) |
| Median | 278.6 | 300.0 | 375.0 | 300.0 | 300.0 | 432.4 | 450.0 | 409.3 |
| Q1, | (150.0, | (75.0, | (150.0, | (150.0, | (300.0, | (394.9, | (450.0, | (300.0, |
| Q3 | 300.0) | 450.0) | 600.0) | 450.0) | 300.0) | 514.3) | 525.0) | 450.0) |
| Min; Max | 150; 429 | 0; 536 | 54; 600 | 0; 600 | 300; 404 | 375; 579 | 375; 600 | 300; 600 |
| **Week 12 to Week 14** | | | | | | | | |
| n | 11 | 12 | 12 | 35 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 248.4 | 245.2 | 310.2 | 268.5 | 305.3 | 426.9 | 454.6 | 393.4 |
| (SD) | (129.89) | (210.41) | (228.20) | (192.54) | (96.98) | (88.88) | (174.34) | (137.27) |
| Median | 300.0 | 225.0 | 364.3 | 300.0 | 300.0 | 450.0 | 450.0 | 450.0 |
| Q1, | (150.0, | (32.1, | (109.6, | (150.0, | (300.0, | (375.0, | (450.0, | (300.0, |
| Q3 | 300.0) | 433.9) | 487.5) | 450.0) | 300.0) | 478.8) | 600.0) | 450.0) |
| Min; Max | 43; 450 | 0; 600 | 0; 600 | 0; 600 | 176; 450 | 300; 508 | 173; 600 | 173; 600 |
| **Week 14 to Week 16** | | | | | | | | |
| n | 11 | 11 | 12 | 34 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | 254.2 | 237.2 | 308.0 | 267.7 | 321.4 | 364.3 | 272.9 | 319.7 |
| (SD) | (118.16) | (209.77) | (202.83) | (179.56) | (146.91) | (108.21) | (270.58) | (172.68) |
| Median | 235.7 | 150.0 | 310.7 | 257.1 | 300.0 | 391.1 | 257.1 | 300.0 |
| Q1, | (150.0, | (0.0, | (133.9, | (150.0, | (300.0, | 9278.6, | (42.1, | (225.0, |
| Q3 | 300.0) | 417.9) | 450.0) | 450.0) | 300.0) | 450.0) | 503.6) | 450.0) |
| Min; Max | 96; 450 | 0; 600 | 0; 600 | 0; 600 | 150; 557 | 225; 450 | 20; 557 | 20; 557 |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; PBO: placebo; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation
The interval will be inclusive the earlier week, but not for the later week for the intervals. For example: Week 2 to Week 4, starting from Week 2 and ending before Week 4. Average daily dose is calculated by (total dose/number of days) in each interval. Subjects randomized to placebo received placebo for 6 weeks (Week 1 to Week 6). Vadadustat was then started at the Week 6 visit and adjusted for 10 weeks (Week 7 to Week 16) according to the protocol-defined dose adjustment algorithm.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-10 より引用

(3)　治験薬の用量

実際の投与量（統計解析計画書の「prescribed dose」）では，来院間の用量調節が考慮されている．2 回の来院の間に用量変更された場合は，後ろの方の来院で変更された用量を用いた．主要有効性評価期間及び用量調節維持期間の，被験者の来院ごとの実際の投与量を表 2.7.6.20－8 に要約した．

Week 4 から Week 6 にかけて用量が変更され始め，MT-6548 600 mg 群にランダム化された被験者では減量，MT-6548 150 mg 群にランダム化された被験者では増量される傾向にあった．

用量調節維持期間中は用量変更の頻度が増加し，治験薬は減量される傾向にあった．なかには休薬される（MT-6548 0 mg）場合もあった．

曝露量のその他の指標は，先に示した表 2.7.6.20－7 の来院期間ごとの 1 日あたりの平均投与量である．主要有効性評価期間中，服用規定はほぼ遵守されていたことから，当該期間中の曝露量は各被験者のランダム化された用量に基づいていた．例えば，MT-6548 150 mg 群及び 300 mg 群にランダム化された被験者では，服薬忘れが数件あったために平均値が中央値より若干低くなってはいるものの，計画された用量からの変動はほとんど認められなかった．したがって，主要有効性評価期間中の 1 日あたりの曝露量は，被験者が割り当てられた 1 日あたりの投与量とほぼ一致しており，累積曝露量も 1 日あたりの曝露量×6 週間とほぼ一致した．ただし，MT-6548 600 mg 群では計画された曝露量からの減少が認められ，主要有効性評価期間終了までに平均投与量は 600.0 mg から 494.9 mg に減少し，投与量の中央値は 600.0 mg から 450.0 mg に減少した．計画された曝露量からの減少は，治験実施計画書の規定に基づき，Hb 値が急速に上昇した及び／又は Hb 値が 10.0～12.0 g/dL の目標範囲を超えた場合に治験薬を休薬及び減量したことによるものであった．

用量調節維持期間中の曝露量は，用量調節の回数及び各用量での投与期間に依存した．用量調節維持期間中，MT-6548 150 mg 群では 1 日あたりの平均投与量は経時的に増加し，約 250 mg で安定した．一方，MT-6548 300 mg 群では 1 日あたりの平均投与量は約 237 mg に減少したため曝露量は減少し，MT-6548 600 mg 群でも 1 日あたりの平均投与量は約 308 mg に減少したため曝露量は減少した．

プラセボ-実薬群の 1 日あたりの投与量の平均値及び中央値は，Week 16 までに 3 つの用量群すべてで同程度となった（プラセボ-実薬 600 mg 群は他の群より低値であった）．これは，プラセボ-実薬 150 mg 群では主として曝露量が増加し，プラセボ-実薬 600 mg 群では主として曝露量が減少したことを反映していた．

Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内・外の被験者別の治験薬の用量について，主要有効性評価期間及び用量調節維持期間の来院ごとに表 2.7.6.20－9 に要約した．

6 週間の主要有効性評価期間中の Week 4 以降，MT-6548 300 mg 群の数名が（150 mg に）及び MT-6548 600 mg 群の数名が（450 mg に）減量した．

用量調節維持期間中，MT-6548 を減量する傾向は Week 16 まで続き，Week 16 では目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL を下回る被験者は認められず，ほとんどの被験者の Hb 値が目標範囲内となった．全体として Week 16 までに，MT-6548 の実際の投与量が 150 mg，300 mg 及び 450 mg の被験者数はそれぞれ 11～13 名と同程度となり，0 mg 及び 600 mg の被験者数は 5 名と少なかった．Week 16 では，12 名が MT-6548 300 mg の投与を受け，11 名が MT-6548 450 mg の投与を受けていた．Week 16 の Hb 値は，目標範囲を超えていた被験者 6 名（13.0%）を除き，全投与群の大部分（87.0%）の被験者で目標範囲内であった．

表 2.7.6.20－8　治験薬の実際の用量（安全性解析対象集団）

| Visit | Actual Dose | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Vadadustat 0 mg n (%) | Vadadustat 150 mg n (%) | Vadadustat 300 mg n (%) | Vadadustat 450 mg n (%) | Vadadustat 600 mg n (%) | Placebo n (%) | Subject Total |
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | |
| **Baseline** | 0 (0.0) | 12 (23.5) | 11 (21.6) | 0 (0.0) | 14 (27.5) | 14 (27.5) | 51 |
| **Week 2** | 0 (0.0) | 12 (23.5) | 12 (23.5) | 0 (0.0) | 13 (25.5) | 14 (27.5) | 51 |
| **Week 4** | 1 (2.0) | 14 (27.5) | 10 (19.6) | 6 (11.8) | 6 (11.8) | 14 (27.5) | 51 |
| **Week 6** | 0 (0.0) | 15 (29.4) | 10 (19.6) | 8 (15.7) | 4 (7.8) | 14 (27.5) | 51 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | |
| **Week 8** | 1 (2.0) | 8 (15.7) | 23 (45.1) | 8 (15.7) | 11 (21.6) | n/a | 51 |
| **Week 10** | 3 (6.1) | 9 (18.4) | 18 (36.7) | 14 (28.6) | 5 (10.2) | n/a | 49 |
| **Week 12** | 5 (10.2) | 9 (18.4) | 15 (30.6) | 12 (24.5) | 8 (16.3) | n/a | 49 |
| **Week 14** | 8 (17.0) | 10 (21.3) | 10 (21.3) | 15 (31.9) | 4 (8.5) | n/a | 47 |
| **Week 16** | 5 (10.9) | 13 (28.3) | 12 (26.1) | 11 (23.9) | 5 (10.9) | n/a | 46 |

n: number of subjects with valid observation; n/a: not applicable; SAP: statistical analysis plan
Actual dose ("prescribed dose" in the SAP) accounts for dose adjustment between visits. For dose changes between 2 visits, dose change was assigned to the later visit. For example, if the vadadustat dose was 600 mg at the Week 2 visit, and the dose was subsequently reduced to 450 mg between the Week 2 and Week 4 visits and maintained through the Week 4 visit, then the actual dose of VADA 450 was assigned to Week 4.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
Vadadustat, VADA: MT-6548
5.3.5.1―1 Table-26 より引用

表 2.7.6.20－9　Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内・外の被験者別の治験薬の用量（安全性解析対象集団）

| Visit/ Target Status | Actual Dose VADA 0 mg n (%) | VADA 150 mg n (%) | VADA 300 mg n (%) | VADA 450 mg n (%) | VADA 600 mg n (%) | VADA Missing n (%) | Placebo n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | |
| **Baseline (n)** | 0 | 12 | 11 | 0 | 14 | 0 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 0 (0.0) | 6 (50.0) | 4 (36.4) | 0 (0.0) | 4 (28.6) | 0 (0.0) | 5 (35.7) |
| Below | 0 (0.0) | 6 (50.0) | 7 (63.6) | 0 (0.0) | 10 (71.4) | 0 (0.0) | 9 (64.3) |
| **Week 2 (n)** | 0 | 12 | 12 | 0 | 13 | 0 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 0 (0.0) | 8 (66.7) | 8 (66.7) | 0 (0.0) | 9 (69.2) | 0 (0.0) | 3 (21.4) |
| Below | 0 (0.0) | 4 (33.3) | 4 (33.3) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 0 (0.0) | 11 (78.6) |
| **Week 4** | 1 | 14 | 10 | 6 | 6 | 0 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 0 (0.0) | 9 (64.3) | 7 (70.0) | 4 (66.7) | 4 (66.7) | 0 (0.0) | 3 (21.4) |
| Below | 1 (100.0) | 4 (28.6) | 3 (30.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 11 (78.6) |
| **Week 6** | 0 | 15 | 10 | 8 | 4 | 0 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 1 (10.0) | 4 (50.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 0 (0.0) | 10 (66.7) | 6 (60.0) | 2 (25.0) | 3 (75.0) | 0 (0.0) | 4 (28.6) |
| Below | 0 (0.0) | 4 (26.7) | 3 (30.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 10 (71.4) |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | |
| **Week 8** | 1 | 8 | 23 | 8 | 11 | 0 | |
| Above | 1 (100.0) | 2 (25.0) | 3 (13.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | n/a |
| Within | 0 (0.0) | 5 (62.5) | 14 (60.9) | 3 (37.5) | 8 (72.7) | 0 (0.0) | |
| Below | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 6 (26.1) | 4 (50.0) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | |
| **Week 10** | 3 | 9 | 17 | 14 | 5 | 0 | |
| Above | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 1 (5.9) | 1 (7.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | n/a |
| Within | 3 (100.0) | 8 (88.9) | 12 (70.6) | 8 (57.1) | 5 (100.0) | 0 (0.0) | |
| Below | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (23.5) | 5 (35.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| **Week 12** | 5 | 9 | 15 | 12 | 8 | 0 | |
| Above | 1 (20.0) | 1 (11.1) | 3 (20.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 0 (0.0) | n/a |
| Within | 4 (80.0) | 8 (88.9) | 11 (73.3) | 10 (83.3) | 5 (62.5) | 0 (0.0) | |
| Below | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 2 (16.7) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | |
| **Week 14** | 8 | 10 | 10 | 15 | 4 | 0 | |
| Above | 2 (25.0) | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | n/a |
| Within | 5 (62.5) | 9 (90.0) | 9 (90.0) | 11 (73.3) | 3 (75.0) | 0 (0.0) | |
| Below | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (13.3) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | |
| **Week 16** | 5 | 13 | 12 | 11 | 5 | 0 | |
| Above | 2 (40.0) | 1 (7.7) | 2 (16.7) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | n/a |
| Within | 3 (60.0) | 12 (92.3) | 10 (83.3) | 10 (90.9) | 5 (100.0) | 0 (0.0) | |
| Below | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |

n: number of subjects in the specific category; n/a: not applicable; SAP: Statistical analysis plan
Actual dose ("prescribed dose" in the SAP) accounts for dose adjustment between visits. For dose changes between 2 visits, dose change was assigned to the later visit. For example, if the vadadustat dose was 600 mg at the Week 2 visit, and the dose was subsequently reduced to 450 mg between the Week 2 and Week 4 visits and maintained through the Week 4 visit, then the actual dose of VADA 450 was assigned to Week 4.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-27 より引用

### 2.7.6.20.2.3　有効性

(1)　主要評価項目

MITT 集団における Hb 値及び Hb 値の投与前平均値から Week 6 までの平均変化量を表 2.7.6.20－10 に要約した.

Hb 値の投与前平均値は，4 つの群で同程度であった．6 週間の主要有効性評価期間終了時では，MT-6548 の 3 つの用量群のいずれにおいても Hb 値は上昇し，投与前平均値からの平均変化量は MT-6548 150 mg 群, 300 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 0.438 g/dL（4.47%），1.121 g/dL（11.69%）及び 1.619 g/dL（17.20%）であった．プラセボ群では，Hb 値の平均変化量は -0.464 g/dL（-4.81%）であった.

ANCOVA モデルを用いて, Hb 値の投与前平均値から Week 6 までの平均変化量及び MT-6548 の各用量群とプラセボ群の群間差を解析した結果を表 2.7.6.20－11 に要約した.

あらかじめ規定した主要有効性解析として，MITT 集団を対象に ANCOVA モデルを用いた解析を行った結果，MT-6548 群における主要有効性評価期間終了時の平均 Hb 値は投与前平均値から用量依存的に上昇し, この上昇はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（MT-6548 150 mg 群；$p=0.0045$，300 mg 群；$p<0.0001$，600 mg 群；$p<0.0001$）．また，Hb 値の上昇は，投与前平均値と比較して MT-6548 300 mg 群及び 600 mg 群で統計学的に有意であり，それぞれ $p<0.0001$ 及び $p<0.0001$ であった．しかし，MT-6548 150 mg 群では有意でなかった（$p=0.0601$）.

表 2.7.6.20－10　Hb 値の投与前平均値から Week 6 までの平均変化量（LOCF）（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) | VADA 300 mg (N=12) | VADA 600 mg (N=13) | VADA Total (N=37) | Placebo (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Average pretreatment Hb value (g/dL)** | | | | | |
| Mean | 9.954 | 9.554 | 9.542 | 9.680 | 9.886 |
| (SD) | (0.6348) | (0.6988) | (0.7783) | (0.7152) | (0.5832) |
| Median | 10.225 | 9.675 | 9.650 | 9.750 | 9.975 |
| Q1, | (9.625, | (8.800, | (9.300, | (9.400, | (9.400, |
| Q3 | 10.350) | 10.050) | 9.900) | 10.250) | 10.400) |
| Min; Max | 8.25; 10.55 | 8.45; 10.50 | 7.50; 10.50 | 7.50; 10.55 | 9.00; 10.75 |
| **Week 6 Hb value (g/dL)** | | | | | |
| Mean | 10.392 | 10.675 | 11.162 | 10.754 | 9.421 |
| (SD) | (0.7280) | (1.2693) | (1.1169) | (1.0844) | (0.9242) |
| Median | 10.450 | 10.400 | 11.200 | 10.700 | 9.300 |
| Q1, | (9.700, | (9.900, | (10.600, | (10.300, | (9.200, |
| Q3 | 10.850) | 11.700) | 12.200) | 11.500) | 10.000) |
| Min; Max | 9.20; 11.50 | 8.80; 12.50 | 9.10; 12.40 | 8.80; 12.50 | 7.80; 11.30 |
| **Absolute change (g/dL)** | | | | | |
| Mean | 0.438 | 1.121 | 1.619 | 1.074 | -0.464 |
| (SD) | (0.4593) | (0.9766) | (0.9191) | (0.9384) | (0.5559) |
| Median | 0.425 | 1.200 | 1.600 | 0.950 | -0.500 |
| Q1, | (0.075, | (0.200, | (1.300, | (0.200, | (-0.900, |
| Q3 | 0.775) | 1.750) | 1.900) | 1.600) | -0.100) |
| Min; Max | -0.25; 1.15 | -0.20; 2.70 | 0.05; 3.40 | -0.25; 3.40 | -1.25; 0.55 |
| **Percent change (%)** | | | | | |
| Mean | 4.47 | 11.69 | 17.20 | 11.28 | -4.81 |
| (SD) | (4.720) | (10.037) | (10.079) | (9.981) | (5.785) |
| Median | 4.12 | 11.89 | 17.17 | 11.11 | -4.89 |
| Q1, | (0.75, | (2.34, | (13.83, | (2.15, | (-8.91, |
| Q3 | 8.56) | 18.59) | 21.33) | 18.10) | -0.99) |
| Min; Max | -2.4; 11.5 | -1.9; 27.8 | 0.5; 38.6 | -2.4; 38.6 | -13.8; 5.1 |

Hb: hemoglobin; LOCF: last observation carried forward; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation
Average pre-treatment Hb value is the average of Hb measurements obtained at the screening and baseline visits.
Percentages are based on the number of subjects within the population.
VADA: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-11 より引用

表 2.7.6.20－11　Hb 値の投与前平均値から Week 6 までの平均変化量の群間差：ANCOVA モデル（LOCF）（MITT 集団）

| Treatment Group | LS Means | Standard Error | p-value | 95% CI |
|---|---|---|---|---|
| **Placebo** | -0.47 | 0.206 | 0.0278 | (-0.88, -0.05) |
| **Vadadustat 150 mg** | 0.43 | 0.224 | 0.0601 | (-0.02, 0.88) |
| **Vadadustat 300 mg** | 1.13 | 0.223 | <0.0001 | (0.68, 1.57) |
| **Vadadustat 600 mg** | 1.62 | 0.215 | <0.0001 | (1.19, 2.06) |
| **Difference:** | | | | |
| Vadadustat 600 mg vs. placebo | 2.09 | 0.300 | <0.0001 | (1.49, 2.70) |
| Vadadustat 300 mg vs. placebo | 1.59 | 0.306 | <0.0001 | (0.98, 2.21) |
| Vadadustat 150 mg vs. placebo | 0.90 | 0.301 | 0.0045 | (0.29, 1.51) |

ANCOVA: analysis of covariance; CI: confidence interval; Hb: hemoglobin; LOCF: last observation carried forward; LS: least squares; MITT: modified intent-to-treat; vs.: versus
The ANCOVA model included treatment assignment (3 dosed groups and one placebo group) and pre-treatment Hb value as a covariate. The step-down procedure was applied for multiplicity.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―1 Table-12 より引用

(2)　副次評価項目

1)　目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達するまでに要したベースラインからの日数

MITT 集団における，目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達するまでに要したベースラインからの日数を投与群ごとに表 2.7.6.20－12 に要約した．この解析で用いた日数は，Visit 1 から主要有効性評価期間又は用量調節維持期間で目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した時点までの日数とした．これは，プラセボ群及び MT-6548 群の被験者に同様に適用した．

ベースラインの Hb 値が 10 g/dL 未満であった被験者（MT-6548 群；23 名，プラセボ群；9 名）を，本解析の対象とした．MT-6548 の用量が増えるに従って，目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達するまでに要した日数は短くなった．

表 2.7.6.20－12　目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達するまでの日数（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subjects with Hb <10 g/dL at baseline visit** | 6 (50.0) | 8 (66.7) | 9 (69.2) | 23 (62.2) | 2 (40.0) | 3 (75.0) | 4 (80.0) | 9 (64.3) |
| **Time to reach target Hb level (days)** | | | | | | | | |
| n | 6 | 7 | 8 | 21 | 2 | 3 | 4 | 9 |
| Mean (SD) | 56.8 (43.31) | 39.0 (38.52) | 25.6 (16.47) | 39.0 (34.29) | 79.0 (11.31) | 71.0 (14.00) | 54.5 (33.67) | 65.4 (24.65) |
| Median | 49.5 | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 79.0 | 71.0 | 63.5 | 71.0 |
| Q1, Q3 | (15.0, 99.0) | (15.0, 71.0) | (15.0, 36.5) | (15.0, 57.0) | (71.0, 87.0) | (57.0, 85.0) | (31.5, 77.5) | (57.0, 84.0) |
| Min; Max | 15; 113 | 15; 113 | 15; 57 | 15; 113 | 71; 87 | 57; 85 | 7; 84 | 7; 87 |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; PBO: placebo; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation

The summary of time to reach target Hb level is only provided for subjects with Hb <10.0 g/dL at baseline visit.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1―1 Table-13 より引用

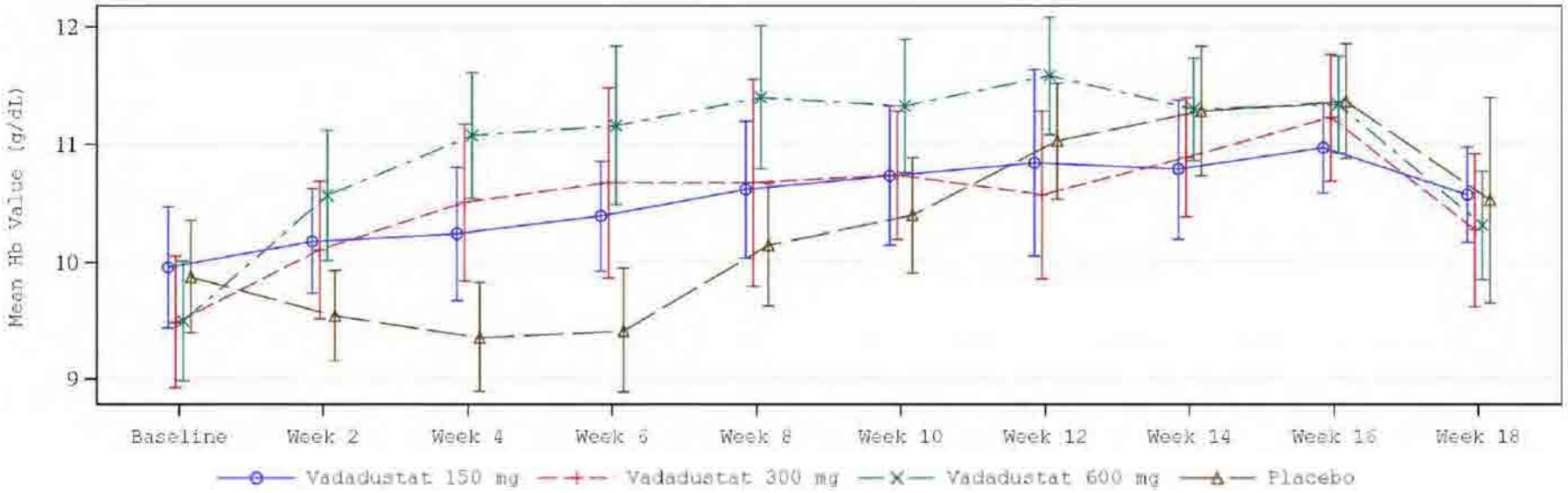
2)　主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）の平均 Hb 値

MITT集団における，主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）の平均Hb値を，図 2.7.6.20－1及び表 2.7.6.20－13に示した．

MT-6548群における平均Hb値は用量依存的に上昇し，その上昇は投与前平均値と比較してMT-6548群のWeek 2（p≤0.0210）及びプラセボ-実薬群のWeek 10（MT-6548の投与開始から4週後）（p=0.0176）で統計学的に有意であった．平均Hb値は，MT-6548投与後6～8時間でプラトーに達した（図 2.7.6.20－1）．Week 16で治験薬の投与を終了した後，2週間の後観察期間中に平均Hb値は低下した．

MT-6548 群の被験者の Week 6 における平均 Hb 値は，MT-6548 150 mg 群，300 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 10.392 g/dL，10.675 g/dL 及び 11.162 g/dL であり，高用量群でより高値であった（表 2.7.6.20－13）. 用量調節維持期間中, 平均 Hb 値は上昇を続け，Week 16 の MT-6548 群の平均 Hb 値は 11.185 g/dL であった．

プラセボ群の被験者のWeek 6における平均Hb値は，9.421 g/dLであった．Week 16の平均Hb値は，プラセボからMT-6548 150 mgに切り替えた被験者（10.860 g/dL）と比較して，プラセボからMT-6548 300 mgに切り替えた被験者（11.425 g/dL）及びプラセボからMT-6548 600 mgに切り替えた被験者（11.950 g/dL）でより高値であった．プラセボ-実薬群では，MT-6548の投与開始から10週後のWeek 16における平均Hb値は11.369 g/dLであった．




*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat
Vadadustat: MT-6548

**図 2.7.6.20－1　投与群ごとの平均 Hb 値の推移（MITT 集団）**

5.3.5.1—1 Figure 5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.20－13　Week 6 及び Week 16 の平均 Hb 値（MITT 集団）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 6 actual Hb level (g/dL)** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 10.392 | 10.675 | 11.162 | 10.754 | 9.860 | 9.225 | 9.140 | 9.421 |
| (SD) | (0.7280) | (1.2693) | (1.1169) | (1.0844) | (0.8562) | (1.1087) | (0.8620) | (0.9242) |
| Median | 10.450 | 10.400 | 11.200 | 10.700 | 9.400 | 9.300 | 9.300 | 9.300 |
| Q1, Q3 | (9.700, 10.850) | (9.900, 11.700) | (10.600, 12.200) | (10.300, 11.500) | (9.300, 10.000) | (8.500, 9.950) | (9.100, 9.300) | (9.200, 10.000) |
| Minimum; Maximum | 9.20; 11.50 | 8.80; 12.50 | 9.10; 12.40 | 8.80; 12.50 | 9.30; 11.30 | 7.80; 10.50 | 7.80; 10.20 | 7.80; 11.30 |
| **Week 16 actual Hb level (g/dL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | 10.973 | 11.230 | 11.342 | 11.185 | 10.860 | 11.425 | 11.950 | 11.369 |
| (SD) | (0.5711) | (0.7514) | (0.6473) | (0.6558) | (0.5857) | (0.9179) | (0.6608) | (0.8097) |
| Median | 11.100 | 11.150 | 11.300 | 11.200 | 10.900 | 11.400 | 12.200 | 11.200 |
| Q1, Q3 | (10.300, 11.400) | (10.400, 11.700) | (11.000, 11.750) | (11.000, 11.600) | (10.500, 11.200) | (10.700, 12.150) | (11.500, 12.400) | (10.900, 12.000) |
| Minimum; Maximum | 10.00; 11.80 | 10.30; 12.50 | 10.20; 12.70 | 10.00; 12.70 | 10.10; 11.60 | 10.40; 12.50 | 11.00; 12.40 | 10.10; 12.50 |

ANCOVA: analysis of covariance; Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; PBO: placebo; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation; vs.: versus

Percentages are based on the number of subjects within the population. Average pre-treatment Hb value is the average of Hb measurements obtained at the screening and baseline visits. Subjects randomized to placebo received placebo for 6 weeks (Week 1 to Week 6). Vadadustat was then started at the Week 6 visit and adjusted for 10 weeks (Week 7 to Week 16) according to the protocol-defined dose adjustment algorithm.

p-values vs. baseline: paired t-test with pre-treatment average Hb value. p-values vs. placebo: test of treatment group difference based on ANCOVA model.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1―1 Table-15 より引用

3) 用量調節維持期間終了時（Week 16）に目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した被験者の割合

MITT集団において，Hb値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内であった被験者の割合を，来院ごと及び投与群ごとに表 2.7.6.20－14に要約した．

MT-6548群で16週間（主要有効性評価期間及び用量調節維持期間）の投与を完了した被験者（37名中33名）のうち，Week 16のHb値が目標範囲内であった被験者の割合は90.9%，目標範囲より高値であった被験者の割合は9.1%であった．プラセボ投与から6週後にMT-6548投与に切り替え，10週間の投与を完了した被験者（14名中13名）のうち，Week 16のHb値が目標範囲内であった被験者の割合は76.9%，目標範囲より高値であった被験者の割合は23.1%であった．

表 2.7.6.20－14　目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した被験者の割合（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Screening** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 8 (66.7) | 5 (41.7) | 5 (38.5) | 18 (48.6) | 2 (40.0) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 8 (57.1) |
| Below | 4 (33.3) | 7 (58.3) | 8 (61.5) | 19 (51.4) | 3 (60.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 6 (42.9) |
| **Baseline (Day 1)** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 6 (50.0) | 4 (33.3) | 4 (30.8) | 14 (37.8) | 3 (60.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 5 (35.7) |
| Below | 6 (50.0) | 8 (66.7) | 9 (69.2) | 23 (62.2) | 2 (40.0) | 3 (75.0) | 4 (80.0) | 9 (64.3) |
| **Week 2** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 8 (66.7) | 8 (66.7) | 9 (69.2) | 25 (67.6) | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 3 (21.4) |
| Below | 4 (33.3) | 4 (33.3) | 4 (30.8) | 12 (32.4) | 3 (60.0) | 4 (100.0) | 4 (80.0) | 11 (78.6) |
| **Week 4** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 3 (8.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 8 (66.7) | 8 (66.7) | 8 (61.5) | 24 (64.9) | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 3 (21.4) |
| Below | 4 (33.3) | 3 (25.0) | 3 (23.1) | 10 (27.0) | 3 (60.0) | 4 (100.0) | 4 (80.0) | 11 (78.6) |
| **Week 6** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 5 (38.5) | 7 (18.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 8 (66.7) | 7 (58.3) | 6 (46.2) | 21 (56.8) | 2 (40.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 4 (28.6) |
| Below | 4 (33.3) | 3 (25.0) | 2 (15.4) | 9 (24.3) | 3 (60.0) | 3 (75.0) | 4 (80.0) | 10 (71.4) |
| **Week 8** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 3 (25.0) | 4 (30.8) | 7 (18.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 9 (75.0) | 5 (41.7) | 8 (61.5) | 22 (59.5) | 3 (60.0) | 2 (50.0) | 3 (60.0) | 8 (57.1) |
| Below | 3 (25.0) | 4 (33.3) | 1 (7.7) | 8 (21.6) | 2 (40.0) | 2 (50.0) | 2 (40.0) | 6 (42.9) |

表 2.7.6.20－14　目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した被験者の割合（MITT 集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 10** | | | | | | | | |
| n | 11 | 12 | 11 | 34 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 2 (5.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Within | 9 (81.8) | 10 (83.3) | 9 (81.8) | 28 (82.4) | 4 (80.0) | 1 (25.0) | 3 (60.0) | 8 (57.1) |
| Below | 2 (18.2) | 2 (16.7) | 0 (0.0) | 4 (11.8) | 1 (20.0) | 3 (75.0) | 1 (20.0) | 5 (35.7) |
| **Week 12** | | | | | | | | |
| n | 11 | 12 | 12 | 35 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 4 (33.3) | 5 (14.3) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Within | 8 (72.7) | 10 (83.3) | 8 (66.7) | 26 (74.3) | 4 (80.0) | 4 (100.0) | 4 (80.0) | 12 (85.7) |
| Below | 2 (18.2) | 2 (16.7) | 0 (0.0) | 4 (11.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 14** | | | | | | | | |
| n | 11 | 11 | 12 | 34 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Above | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 3 (8.8) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 2 (50.0) | 3 (23.1) |
| Within | 9 (81.8) | 9 (81.8) | 10 (83.3) | 28 (82.4) | 4 (80.0) | 3 (75.0) | 2 (50.0) | 9 (69.2) |
| Below | 1 (9.1) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 3 (8.8) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) |
| **Week 16** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Above | 0 (0.0) | 2 (20.0) | 1 (8.3) | 3 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 2 (50.0) | 3 (23.1) |
| Within | 11 (100.0) | 8 (80.0) | 11 (91.7) | 30 (90.9) | 5 (100.0) | 3 (75.0) | 2 (50.0) | 10 (76.9) |
| Below | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Withdrawal** | | | | | | | | |
| n | 1 | 2 | 1 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 1 (100.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (100.0) | 1 (100.0) |
| Below | 0 (0.0) | 2 (100.0) | 1 (100.0) | 3 (75.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Follow-up** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Within | 11 (91.7) | 5 (41.7) | 8 (61.5) | 24 (64.9) | 4 (80.0) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 10 (71.4) |
| Below | 1 (8.3) | 6 (50.0) | 5 (38.5) | 12 (32.4) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects within the population.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-16 より引用

4) Hb 値の投与前平均値から用量調節維持期間終了時（Week 16）までの平均変化量及び変化率

MITT 集団における Hb 値の投与前平均値から Week 16 までの平均変化量及び変化率を，投与群ごとに表 2.7.6.20－15 に要約した．

Hb 値の投与前平均値から Week 16 までの平均変化量は，MT-6548 150 mg 群，300 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 0.982 g/dL，1.610 g/dL 及び 1.779 g/dL であった．また，これら 3 つの用量群の平均変化率は，それぞれ 10.00%，17.50%及び 19.29%であった．

プラセボ群の 14 名は主要有効性評価期間完了後，10 週間の用量調節維持期間中に MT-6548 150 mg（5 名），300 mg（4 名）又は 600 mg（5 名）の投与を受けた．これらプラセボ-実薬群の Hb 値の投与前平均値から Week 16 までの平均変化量は，プラセボ-実薬 150 mg 群，プラセボ-実薬 300 mg 群及びプラセボ-実薬 600 mg 群でそれぞれ 0.790 g/dL，1.538 g/dL 及び 2.075 g/dL であった．また，平均変化率は，それぞれ 7.89%，15.51%及び 21.09%であった．

MITT 集団における 16 週間の治療期間の Hb 値の推移を，投与群ごとに図 2.7.6.20－1 に示した．

全体として，Hb 値は主要有効性評価期間の最初の 2 週間で上昇し，Week 6 から Week 8 までにプラトーに達した．その後投与を中止すると，平均 Hb 値は 2 週間の後観察期間中に低下した．

表 2.7.6.20－15　Hb 値の投与前平均値から Week 16 までの平均変化量及び変化率（MITT 集団）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=12) | VADA 300 mg (N=12) | VADA 600 mg (N=13) | VADA Total (N=37) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 16 absolute change (g/dL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | 0.982 | 1.610 | 1.779 | 1.462 | 0.790 | 1.538 | 2.075 | 1.415 |
| (SD) | (0.3676) | (1.1692) | (0.8117 | (0.8815) | (0.3070) | (0.5250) | (0.2784) | (0.6578) |
| Median | 0.850 | 1.575 | 1.750 | 1.350 | 0.750 | 1.575 | 2.025 | 1.350 |
| Q1, | (0.750, | (0.400, | (1.300, | (0.750, | (0.700, | (1.125, | (1.875, | (0.850, |
| Q3 | 1.200) | 2.550) | 2.250) | 1.900) | 0.850) | 1.950) | 2.275) | 1.950) |
| Minimum; Maximum | 0.50; 1.75 | 0.30; 3.70 | 0.45; 3.50 | 0.30; 3.70 | 0.40; 1.25 | 0.90; 2.10 | 1.80; 2.45 | 0.40; 2.45 |
| p-value vs. baseline | <0.0001 | 0.0018 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | <0.0001 |
| **Week 16 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | 10.00 | 17.50 | 19.29 | 15.65 | 7.89 | 15.51 | 21.09 | 14.29 |
| (SD) | (4.496) | (13.682) | (10.886) | (10.803) | (3.232) | (4.900) | (3.141) | (6.703) |
| Median | 8.21 | 15.82 | 17.95 | 13.46 | 7.45 | 16.46 | 21.38 | 14.92 |
| Q1, | (7.25, | (4.04, | (13.03, | (7.61, | (7.18, | (11.91, | (19.10, | (7.91, |
| Q3 | 12.00) | 30.18) | 24.18) | 20.95) | 7.91) | 19.10) | 23.09) | 20.19) |
| Minimum; Maximum | 5.2; 21.2 | 3.0; 42.0 | 4.6; 46.7 | 3.0; 46.7 | 4.0; 13.0 | 8.9; 20.2 | 17.0; 24.6 | 4.0; 24.6 |

ANCOVA: analysis of covariance; Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; n/a: not applicable; PBO: placebo; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation; vs.: versus

Percentages are based on the number of subjects within the population. Average pre-treatment Hb value is the average of Hb measurements obtained at the screening and baseline visits. Subjects randomized to placebo received placebo for 6 weeks (Week 1 to Week 6). Vadadustat was then started at the Week 6 visit and adjusted for 10 weeks (Week 7 to Week 16) according to the protocol-defined dose adjustment algorithm.

p-values vs. baseline: paired t-test with pre-treatment average Hb value. p-values vs. placebo: test of treatment group difference based on ANCOVA model.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—1 Table-17 より引用

5) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までのヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球（数・率）の平均変化量

主要有効性評価期間中，ヘマトクリット及び RBC は MT-6548 の 3 つの用量群で上昇した．ANCOVA を用いた解析の結果，有効性評価期間終了時（Week 6）のヘマトクリット及び RBC は，MT-6548 の各用量群でベースラインから統計学的に有意に上昇した（p≤0.0314）．MT-6548 の各用量群では，プラセボ群と比較して，ヘマトクリット及び RBC は統計学的に有意に上昇した（p<0.0018）．

主要有効性評価期間中，網状赤血球（数・率）は MT-6548 の 3 つの用量群で上昇した．ANCOVA を用いた解析の結果，有効性評価期間終了時（Week 6）の網状赤血球数は，MT-6548 の各用量群でベースラインから統計学的に有意に上昇した（p≤0.0452）．Week 6 の網状赤血球率は，MT-6548 300 mg 群のみベースラインから統計学的に有意に上昇した（p=0.0139）．プラセボ群と比較して，MT-6548 の各用量群の Week 6 の網状赤血球（数・率）の上昇は統計学的に有意ではなかった（p>0.0986）．

網状赤血球（数・率）は MT-6548 の投与開始から 2 週後にピークに達し，その後 Week 12 から Week 16 の間にベースライン値まで低下した．

Week 16 のヘマトクリット及び RBC は，MT-6548 のすべての用量群でベースラインから統計学的に有意に上昇した．Week 16 の網状赤血球率は，MT-6548 600 mg 群のみベースラインから統計学的に有意に上昇した．一方，Week 16 の網状赤血球数のベースラインからの上昇は，いずれの用量群においても統計学的に有意ではなかった．

6) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までの鉄関連指標（血清鉄，TIBC，TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量

MITT 集団における，ベースラインから Week 6 及び Week 16 までの鉄関連指標及びヘプシジンの平均変化量を表 2.7.6.20－16 に要約した．

Week 6 又は Week 16 における血清鉄は，いずれの投与群においてもベースラインから統計学的に有意な変化を認めなかった．

Week 6 の TIBC は，MT-6548 150 mg 群，300 mg 群及び 600 mg 群で用量依存的に上昇し，この上昇はプラセボ群及びベースラインと比較して，統計学的に有意であった．また，Week 16 の TIBC は，MT-6548 群及びプラセボ-実薬群において，ベースラインと比較して統計学的に有意に上昇した．

Week 6 の TSAT は，MT-6548 のすべての用量群でベースラインから統計学的に有意に低下した．この低下は用量依存的ではなく，プラセボ群との比較では MT-6548 のいずれの用量群においても統計学的に有意ではなかった．また，Week 16 の TSAT は，MT-6548 群及びプラセボ-実薬群で共に低下し，この低下はいずれもベースラインと比較して統計学的に有意ではなかった．

Week 6 の血清フェリチン値は，MT-6548 のすべての用量群で用量依存的に低下し，

この低下はプラセボ群との比較では MT-6548 300 mg 群及び 600 mg 群で，ベースラインとの比較ではすべての用量群で統計学的に有意であった．また，Week 16 の血清フェリチン値は，MT-6548 群及びプラセボ-実薬群において，ベースラインと比較して統計学的に有意に低下した．

Week 6 のヘプシジンは，MT-6548 のすべての用量群で低下し，この低下はプラセボ群との比較では MT-6548 300 mg 群及び 600 mg 群で，ベースラインとの比較では MT-6548 のすべての用量群で統計学的に有意であった．ヘプシジンの低下は用量依存的ではなく，MT-6548 300 mg 群でヘプシジンの低下が最も大きかった．また，Week 16 のヘプシジンは，MT-6548 150 mg 群及びプラセボ-実薬群において，ベースラインと比較して統計学的に有意に低下した．

表 2.7.6.20－16　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Iron (µg/dL)** | | | | | | | | |
| **Week 6 absolute change (µg/dL)** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | -1.8 | -2.4 | 4.4 | 0.2 | -0.8 | -3.5 | -17.2 | -7.4 |
| (SD) | (19.58) | (20.75) | (30.82) | (23.99) | (17.38) | (26.60) | (16.35) | (19.92) |
| Median | 1.5 | -1.0 | 0.0 | 0.0 | -9.0 | 0.0 | -12.0 | -10.5 |
| Q1, Q3 | -17.5, 9.0 | -6.0, 12.0 | -13.0, 18.0 | -12.0, 12.0 | -13.0, 12.0 | -26.0, 19.0 | -24.0, -8.0 | -19.0, 12.0 |
| Minimum; Maximum | -34; 30 | -58; 19 | -51; 58 | -58; 58 | -17; 23 | -33; 19 | -42; 0.0 | -42; 23 |
| p-value vs. baseline | 0.7518 | 0.6944 | 0.6173 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.1863 |
| p-value vs. placebo | 0.3702 | 0.5524 | 0.1589 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| **Week 6 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | -0.11 | 1.78 | 9.99 | 4.05 | -2.24 | 0.87 | -21.33 | -8.17 |
| (SD) | (22.841) | (23.342) | (43.639) | (31.319) | (22.225) | (34.222) | (18.495) | (25.155) |
| Median | 2.46 | -1.30 | 0.00 | 0.00 | -11.39 | 2.30 | -15.00 | -13.20 |
| Q1, Q3 | -17.71, 13.27 | -7.42, 20.39 | -20.63, 33.33 | -11.65, 21.43 | -15.66, 15.58 | -28.54, 30.28 | -40.00, -10.26 | -26.15, 15.58 |
| Minimum; Maximum | -36.4; 39.0 | -41.1; 44.2 | -53.1; 111.5 | -53.1; 111.5 | -26.2; 26.4 | -33.3; 32.2 | -41.4; 0.0 | -41.4; 32.2 |
| **Week 16 absolute change (µg/dL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | 11.7 | 3.5 | 11.5 | 9.2 | -1.4 | 5.5 | 5.8 | 2.9 |
| (SD) | (38.25) | (31.17) | (28.56) | (32.02) | (21.82) | (24.66) | (25.59) | (22.07) |
| Median | 3.0 | 0.5 | 12.0 | 6.0 | 8.0 | 3.0 | 8.5 | 6.0 |
| Q1, Q3 | -19.0, 40.0 | -10.0, 26.0 | -4.5, 34.5 | -10.0, 29.0 | 3.0, 11.0 | -9.5, 20.5 | -11.0, 22.5 | 3.0, 11.0 |
| Minimum; Maximum | -36; 86 | -60; 48 | -36; 56 | -60; 86 | -40; 11 | -22; 38 | -28; 34 | -40; 38 |
| p-value vs. baseline | 0.3332 | 0.7307 | 0.1906 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.6416 |

表 2.7.6.20－16　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 16 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | 21.05 | 15.91 | 20.30 | 19.22 | -4.29 | 10.83 | 12.34 | 5.48 |
| (SD) | (52.221) | (46.867) | (39.359) | (44.805) | (32.237) | (33.071) | (38.458) | (32.474) |
| Median | 4.92 | 1.27 | 20.61 | 6.06 | 9.64 | 4.42 | 12.86 | 7.69 |
| Q1, Q3 | -22.09, 51.95 | -10.64, 34.67 | -7.33, 57.14 | -11.84, 51.79 | 3.90, 12.64 | -9.24, 30.90 | -13.65, 38.33 | 3.75, 13.92 |
| Minimum; Maximum | -28.8; 124.5 | -42.6; 117.1 | -40.2; 77.8 | -42.6; 124.5 | -61.5; 13.9 | -22.2; 56.7 | -35.0; 58.6 | -61.5; 58.6 |
| **TIBC (µg/dL)** | | | | | | | | |
| **Week 6 absolute change (µg/dL)** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 44.9 | 75.2 | 93.8 | 71.9 | 16.6 | 2.3 | 3.0 | 7.6 |
| (SD) | (32.99) | (35.60) | (44.74) | (42.50) | (24.44) | (12.01) | (30.67) | (23.55) |
| Median | 37.5 | 78.0 | 92.0 | 64.0 | 10.0 | 1.0 | 9.0 | 9.5 |
| Q1, Q3 | 27.5, 50.0 | 43.5, 103.5 | 64.0, 112.0 | 38.0, 105.0 | 8.0, 25.0 | -8.0, 12.5 | 9.0, 19.0 | -8.0, 19.0 |
| Minimum; Maximum | -6; 116 | 26; 135 | 25; 176 | -6; 176 | -13; 53 | -8; 15 | -50; 28 | -50; 53 |
| p-value vs. baseline | 0.0006 | <0.0001 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.2462 |
| p-value vs. placebo | 0.0092 | <0.0001 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| **Week 6 percent change** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 17.92 | 30.53 | 35.52 | 28.19 | 8.84 | 1.29 | 2.49 | 4.42 |
| (SD) | (11.392) | (15.355) | (17.284) | (16.361) | (13.930) | (5.165) | (10.897) | (10.694) |
| Median | 18.01 | 27.42 | 33.43 | 26.78 | 4.69 | 0.69 | 3.78 | 3.92 |
| Q1, Q3 | 11.13, 19.85 | 17.13, 45.19 | 22.36, 43.75 | 17.65, 40.83 | 2.56, 10.29 | -3.04, 5.61 | 3.66, 6.88 | -2.68, 7.18 |
| Minimum; Maximum | -1.8; 40.8 | 10.3; 52.3 | 10.7; 69.1 | -1.8; 69.1 | -5.1; 31.7 | -3.4; 7.2 | -15.6; 13.7 | -15.6; 31.7 |

表 2.7.6.20－16　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 16 absolute change (µg/dL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | 51.8 | 43.4 | 42.8 | 46.0 | 47.6 | 73.5 | 44.5 | 54.6 |
| (SD) | (48.41) | (42.77) | (28.28) | (39.24) | (21.71) | (39.95) | (43.19) | (34.58) |
| Median | 51.0 | 29.0 | 44.0 | 42.0 | 45.0 | 74.0 | 59.0 | 46.0 |
| Q1, Q3 | 30.0, 70.0 | 13.0, 81.0 | 22.0, 65.0 | 23.0, 70.0 | 32.0, 47.0 | 39.0, 108.0 | 14.5, 74.5 | 36.0, 77.0 |
| Minimum; Maximum | -21; 164 | -13; 116 | -4; 82 | -21; 164 | 30; 84 | 36; 110 | -17; 77 | -17; 110 |
| p-value vs. baseline | 0.0053 | 0.0107 | 0.0003 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.0001 |
| **Week 16 percent change** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | 22.05 | 18.55 | 16.00 | 18.79 | 22.34 | 28.85 | 19.84 | 23.58 |
| (SD) | (19.604) | (18.537) | (10.146) | (16.085) | (16.039) | (13.531) | (18.893) | (15.340) |
| Median | 21.61 | 10.86 | 16.47 | 15.44 | 18.29 | 27.77 | 23.46 | 18.52 |
| Q1, Q3 | 12.02, 30.20 | 5.46, 39.13 | 9.24, 22.77 | 8.23, 27.49 | 15.02, 18.52 | 17.71, 39.99 | 5.69, 34.00 | 15.32, 35.45 |
| Minimum; Maximum | -6.5; 68.3 | -3.5; 45.4 | -1.6; 33.9 | -6.5; 68.3 | 9.6; 50.3 | 15.3; 44.5 | -5.3; 37.7 | -5.3; 50.3 |
| **TSAT (%)** | | | | | | | | |
| **Week 6 absolute change** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | -4.96 | -7.31 | -6.78 | -6.36 | -3.68 | -2.53 | -7.52 | -4.72 |
| (SD) | (7.343) | (8.380) | (10.609) | (8.745) | (8.988) | (13.030) | (5.929) | (8.931) |
| Median | -2.75 | -5.75 | -8.90 | -5.70 | -2.00 | -0.80 | -5.60 | -5.05 |
| Q1, Q3 | -11.80, -0.25 | -9.95, -2.50 | -14.90, 1.00 | -12.10, -1.10 | -7.60, 3.10 | -13.30, 8.25 | -5.90, -4.50 | -8.70, 3.10 |
| Minimum; Maximum | -16.1; 6.4 | -27.9; 5.4 | -28.6; 9.8 | -28.6; 9.8 | -17.1; 5.2 | -17.9; 9.4 | -18.0; -3.6 | -18.0; 9.4 |
| p-value vs. baseline | 0.0392 | 0.0116 | 0.0400 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.0695 |
| p-value vs. placebo | 0.9092 | 0.1484 | 0.1313 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |

表 2.7.6.20－16　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 6 percent change** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | -14.77 | -20.86 | -17.28 | -17.62 | -8.57 | 1.10 | -23.84 | -11.26 |
| (SD) | (20.184) | (21.711) | (33.305) | (25.387) | (24.277) | (38.855) | (12.646) | (26.260) |
| Median | -10.10 | -20.16 | -30.49 | -19.75 | -6.51 | 3.07 | -20.34 | -16.60 |
| Q1, Q3 | -31.71, -1.15 | -33.60, -8.58 | -34.73, 4.98 | -32.92, -4.53 | -19.49, 12.60 | -32.31, 34.51 | -30.94,-13.72 | -30.94, 12.60 |
| Minimum; Maximum | -46.4; 18.4 | -53.7; 26.6 | -72.4; 49.5 | -72.4; 49.5 | -44.0; 14.5 | -37.8; 36.0 | -42.2; -12.0 | -44.0; 36.0 |
| **Week 16 absolute change** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | -1.47 | -2.68 | -0.19 | -1.37 | -7.00 | -5.03 | -2.68 | -5.06 |
| (SD) | (10.365) | (13.201) | (9.857) | (10.819) | (12.247) | (11.342) | (10.608) | (10.666) |
| Median | -1.50 | -2.90 | 0.95 | -1.70 | -1.80 | -6.80 | -5.00 | -4.30 |
| Q1, Q3 | -11.60, 5.70 | -6.00, -0.90 | -4.70, 8.20 | -6.00, 6.20 | -1.90, -1.30 | -12.95, 2.90 | -9.30, 3.95 | -9.20, -1.30 |
| Minimum; Maximum | -13.8; 20.0 | -31.1; 20.0 | -18.5; 10.9 | -31.1; 20.0 | -28.9; -1.1 | -16.7; 10.2 | -12.9; 12.2 | -28.9; 12.2 |
| p-value vs. baseline | 0.6476 | 0.5369 | 0.9475 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.1128 |
| **Week 16 percent change** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | -2.90 | -0.39 | 3.69 | 0.26 | -18.61 | -12.54 | -2.21 | -11.70 |
| (SD) | (30.232) | (41.102) | (32.584) | (33.671) | (31.134) | (32.650) | (48.343) | (34.986) |
| Median | -6.36 | -8.40 | 3.70 | -7.57 | -5.03 | -25.37 | -15.88 | -14.38 |
| Q1, Q3 | -32.21, 16.38 | -20.66, -3.72 | -20.35, 30.92 | -24.17, 26.43 | -5.28, -4.87 | -31.81, 6.73 | -30.93, 26.51 | -28.40, -4.87 |
| Minimum; Maximum | -41.4; 55.7 | -59.8; 72.2 | -45.7; 47.0 | -59.8; 72.2 | -74.3; -3.6 | -35.2; 35.8 | -44.5; 67.4 | -74.3; 67.4 |

表 2.7.6.20－16　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ferritin ng/mL** | | | | | | | | |
| **Week 6 absolute change (ng/mL)** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | -38.48 | -69.36 | -101.54 | -70.65 | -21.64 | -23.50 | 8.40 | -11.44 |
| (SD) | (34.227) | (49.965) | (57.697) | (54.041) | (12.998) | (41.154) | (31.612) | (31.408) |
| Median | -42.60 | -47.55 | -69.10 | -59.20 | -27.00 | -5.50 | 0.00 | -8.05 |
| Q1, | -59.55, | -111.45, | -140.80, | -86.00, | -28.10, | -45.50, | -9.00, | -28.00, |
| Q3 | -22.35 | -39.60 | -65.60 | -41.00 | -8.10 | -1.50 | 26.00 | 0.00 |
| Minimum; Maximum | -86.0; 38.2 | -162.6; -13.0 | -231.0; -29.9 | -231.0; 38.2 | -37.0; -8.0 | -85.0; 2.0 | -28.0; 53.0 | -85.0; 53.0 |
| p-value vs. baseline | 0.0025 | 0.0005 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.1960 |
| p-value vs. placebo | 0.1080 | 0.0002 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| **Week 6 percent change** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | -24.72 | -51.15 | -58.49 | -45.16 | -17.37 | -9.40 | 7.21 | -6.32 |
| (SD) | (27.070) | (25.590) | (22.591) | (28.451) | (12.090) | (14.290) | (24.905) | (20.080) |
| Median | -27.15 | -58.26 | -60.69 | -44.12 | -12.60 | -3.81 | 0.00 | -6.56 |
| Q1, Q3 | -42.01,-12.97 | -70.79,-36.05 | -80.36,-41.07 | -63.31,-27.38 | -25.52, -7.44 | -17.71, -1.10 | -6.16, 18.98 | -20.59, 0.00 |
| Minimum; Maximum | -60.0; 40.3 | -81.7; -5.4 | -89.4; -27.1 | -89.4; 40.3 | -34.4; -7.0 | -30.6; 0.6 | -20.6; 43.8 | -34.4; 43.8 |
| **Week 16 absolute change (ng/mL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | -79.45 | -62.35 | -59.68 | -67.08 | -69.26 | -146.63 | -59.43 | -90.04 |
| (SD) | (39.655) | (36.808) | (59.843) | (46.729) | (46.519) | (34.261) | (13.618) | (51.194) |
| Median | -67.30 | -69.00 | -57.25 | -67.30 | -51.50 | -151.55 | -54.50 | -79.50 |
| Q1, | -126.00, | -93.30, | -110.50, | -102.00, | -95.80, | -168.55, | -67.20, | -135.00, |
| Q3 | -46.00 | -30.80 | -3.55 | -30.80 | -48.40 | -124.70 | -51.65 | -51.50 |
| Minimum; Maximum | -142.0; -22.0 | -114.8; -10.5 | -156.0; 17.8 | -156.0; 17.8 | -135.0; -15.6 | -183.0;-100.4 | -79.5; -49.2 | -183.0; -15.6 |
| p-value vs. baseline | <0.0001 | 0.0005 | 0.0054 | n/a | n/a | n/a | n/a | <0.0001 |

表 2.7.6.20－16　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 16 percent change** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | -47.55 | -45.56 | -29.08 | -40.23 | -46.29 | -68.27 | -42.16 | -51.78 |
| (SD) | (18.153) | (23.104) | (32.513) | (26.275) | (16.788) | (17.453) | (6.878) | (17.773) |
| Median | -48.30 | -47.98 | -34.32 | -45.88 | -44.78 | -67.28 | -41.21 | -50.32 |
| Q1, Q3 | -61.07,-37.08 | -62.24,-30.14 | -52.19, -5.20 | -58.79,-25.17 | -59.17,-37.19 | -83.29,-53.24 | -47.84,-36.48 | -59.17,-37.19 |
| Minimum; Maximum | -74.1; -7.5 | -81.8; -4.6 | -84.3; 24.5 | -84.3; 24.5 | -66.1; -24.3 | -85.6; -52.9 | -50.3; -35.9 | -85.6; -24.3 |
| **Hepcidin (ng/mL)** | | | | | | | | |
| **Week 6 absolute change (ng/mL)** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | -24.622 | -40.819 | -37.964 | -34.563 | 2.094 | -8.943 | -5.646 | -3.824 |
| (SD) | (20.0165) | (27.2486) | (21.0819) | (23.4011) | (20.7723) | (9.6318) | (23.1722) | (18.4986) |
| Median | -20.665 | -37.960 | -35.980 | -34.590 | -6.550 | -9.750 | -7.600 | -7.075 |
| Q1, Q3 | (-39.185, -15.895) | (-54.070, -24.500) | (-49.490, -23.940) | (-49.490, -17.460) | (-9.960, 8.630) | (-16.265, -1.620) | (-23.100, -5.000) | (-16.930, 3.100) |
| Minimum; Maximum | -52.60; 19.80 | -107.23; -3.05 | -76.70; -1.51 | -107.23; 19.80 | -16.93; 35.28 | -19.37; 3.10 | -25.10; 32.57 | -25.10; 35.28 |
| p-value vs. baseline | 0.0013 | 0.0003 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.4531 |
| p-value vs. placebo | 0.0672 | 0.0004 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| **Week 6 percent change** | | | | | | | | |
| n | 12 | 12 | 13 | 37 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | -30.98 | -53.31 | -58.93 | -48.04 | 10.34 | -13.22 | -4.09 | -1.55 |
| (SD) | (29.146) | (26.616) | (29.217) | (30.161) | (46.448) | (13.015) | (44.975) | (37.736) |
| Median | -34.41 | -60.24 | -52.76 | -51.05 | -9.01 | -14.30 | -22.73 | -15.01 |
| Q1, Q3 | (-43.38, -22.06) | (-65.97, -38.15) | (-80.50, -39.28) | (-65.70, -30.42) | (-17.80, 30.74) | (-21.85, -4.60) | (-28.46, -14.28) | (-27.95, 3.65) |
| Minimum; Maximum | -83.6; 41.1 | -92.0; -4.1 | -97.9; -2.8 | -97.9; 41.1 | -33.9; 81.7 | -28.0; 3.7 | -30.6; 75.6 | -33.9; 81.7 |

表 2.7.6.20－16　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 16 absolute change (ng/mL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | -29.522 | -23.061 | -2.502 | -17.738 | -9.464 | -38.920 | -9.745 | -18.614 |
| (SD) | (22.7101) | (53.0161) | (21.2660) | (35.3664) | (19.1361) | (23.4788) | (9.2100) | (21.9005) |
| Median | -22.940 | -29.320 | -2.075 | -18.150 | -14.260 | -35.710 | -11.545 | -14.260 |
| Q1, | (-44.780, | (-56.260, | (-19.295, | (-32.940, | (-14.980, | (-55.040, | (-15.875, | (-31.560, |
| Q3 | -10.300) | -4.930) | 16.210) | -2.640) | 0.990) | -22.800) | -3.615) | -10.190) |
| Minimum; | -76.63; | -115.77; | -32.94; | -115.77; | -35.05; | -70.22; | -18.85; | -70.22; |
| Maximum | -6.07 | 65.30 | 31.15 | 65.30 | 15.98 | -14.04 | 2.96 | 15.98 |
| p-value vs. baseline | 0.0015 | 0.2022 | 0.6915 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.0098 |
| **Week 16 percent change** | | | | | | | | |
| n | 11 | 10 | 12 | 33 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | -37.61 | -20.82 | -5.50 | -20.85 | -15.22 | -56.72 | -25.16 | -31.05 |
| (SD) | (23.293) | (67.566) | (40.054) | (46.795) | (39.552) | (31.958) | (27.405) | (36.058) |
| Median | -34.23 | -41.88 | -4.79 | -24.60 | -19.61 | -63.15 | -26.83 | -26.77 |
| Q1, | (-58.18, | (-59.53, | (-20.05, | (-53.05, | (-26.77, | (-82.40, | (-47.40, | (-53.83, |
| Q3 | -16.38) | -24.60) | 26.58) | -4.83) | 3.53) | -31.04) | -2.91) | -12.69) |
| Minimum; Maximum | -73.3; -7.7 | -91.9; 112.0 | -95.7; 44.4 | -95.7; 112.0 | -70.2; 37.0 | -84.0; -16.5 | -53.8; 6.9 | -84.0; 37.0 |

ANCOVA: analysis of covariance; Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; n/a: not applicable; PBO: placebo; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation; TIBC: total iron binding capacity; TSAT: transferrin saturation; vs.: versus
p-values vs. baseline: paired t-test with pre-treatment average Hb value. p-values vs. placebo: test of treatment group difference based on ANCOVA model.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-19 より引用

7) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までに赤血球輸血又は ESA 製剤による救済治療が必要となった被験者の割合

主要有効性評価期間中に，赤血球輸血又は ESA 製剤による救済治療を受けた被験者はいなかった．

用量調節維持期間中，1 件以上の重篤な有害事象により治験薬投与を中止した後に，51 名中 3 名（5.9%）が赤血球輸血を，51 名中 3 名（5.9%）が ESA 製剤による救済治療を受けた．

8) ベースラインから用量調節維持期間終了時（Week 16）までの治験薬の用量調節の回数

MITT 集団における治験薬の用量調節の要約を投与群ごとに表 2.7.6.20－17 に，来院ごとの治験薬の用量調節を投与群ごとに表 2.7.6.20－18 に示した．

16 週の治療期間中，MT-6548 150 mg 群又は 300 mg 群のほとんどの被験者（150 mg 群；91.7%，300 mg 群；100.0%）で，用量調節の回数は 2 回以下であった．一方，MT-6548 600 mg 群では，53.8%の被験者が 16 週の治療期間中に 3 回以上の用量調節を行った．全投与群の被験者のうち 5 名は，主要有効性評価期間又は用量調節維持期間のいずれにおいても用量調節を行わなかった．

(a) 主要有効性評価期間

6 週間の主要有効性評価期間中は，治験薬の増量は不可であった．Hb 値が急速に上昇した又は Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合は，減量又は休薬が可能であった．治験実施計画書の規定に基づき治験薬を減量した被験者の割合は，MT-6548 150 mg 群，300 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 0.0%，25.0%及び 69.2%であった．治験薬の休薬を必要とした被験者はいなかった．

(b) 用量調節維持期間

10 週間の用量調節維持期間中に，すべての用量群で治験薬の用量は変更（増量及び減量を含む）された（表 2.7.6.20－17 及び表 2.7.6.20－18）．

表 2.7.6.20－17　治験薬の用量調節の要約（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dose adjustments from baseline to Week 16** | | | | | | | | |
| 0 dose adjustments | 3 (25.0) | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 6 (16.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| 1 dose adjustment | 5 (41.7) | 7 (58.3) | 1 (7.7) | 13 (35.1) | 3 (60.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 5 (35.7) |
| 2 dose adjustments | 3 (25.0) | 4 (33.3) | 3 (23.1) | 10 (27.0) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 4 (28.6) |
| ≥3 dose adjustments | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 7 (53.8) | 8 (21.6) | 1 (20.0) | 2 (50.0) | 1 (20.0) | 4 (28.6) |
| **Dose adjustments during the primary efficacy period** | | | | | | | | |
| 0 dose adjustments | 12 (100.0) | 9 (75.0) | 4 (30.8) | 25 (67.6) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) |
| 1 dose adjustment | 0 (0.0 | 3 (25.0) | 8 (61.5) | 11 (29.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 2 dose adjustments | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ≥3 dose adjustments | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Dose adjustments during the dose adjustment and maintenance period*** | | | | | | | | |
| 0 dose adjustments | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 4 (30.8) | 9 (24.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| 1 dose adjustment | 5 (41.7) | 8 (66.7) | 1 (7.7) | 14 (37.8) | 3 (60.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 5 (35.7) |
| 2 dose adjustments | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 5 (38.5) | 10 (27.0) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 4 (28.6) |
| ≥3 dose adjustments | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 4 (10.8) | 1 (20.0) | 2 (50.0) | 1 (20.0) | 4 (28.6) |
| **Type of dose adjustment during the primary efficacy period** | | | | | | | | |
| No change | 12 (100.0) | 9 (75.0) | 4 (30.8) | 25 (67.6) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) |
| Increase | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 3 (25.0) 3 | 9 (69.2) 10 | 12 (32.4) 13 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupt | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Type of dose adjustment during the dose adjustment and maintenance period*** | | | | | | | | |
| No change | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 4 (30.8) | 9 (24.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Increase | 9 (75.0) 12 | 5 (41.7) 6 | 3 (23.1) 3 | 17 (45.9) 21 | 5 (100.0) 7 | 4 (100.0) 5 | 1 (20.0) 1 | 10 (71.4) 13 |
| Decrease | 1 (8.3) 1 | 3 (25.0) 4 | 8 (61.5) 14 | 12 (32.4) 19 | 1 (20.0) 1 | 3 (75.0) 4 | 4 (80.0) 7 | 8 (57.1) 12 |

表 2.7.6.20－17　治験薬の用量調節の要約（MITT 集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Interrupt | 1 (8.3) 1 | 2 (16.7) 2 | 3 (23.1) 3 | 6 (16.2) 6 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects within the population. # = number of events reporting in the specific category.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-21 より引用

表 2.7.6.20－18　来院ごとの治験薬の用量調節（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Baseline to Week 2** | | | | | | | | |
| No change | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 13 (100.0) | 37 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) |
| Increase | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupt | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 2 to Week 4** | | | | | | | | |
| No change | 12 (100.0) | 10 (83.3) | 6 (46.2) | 28 (75.7) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) |
| Increase | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 7 (53.8) | 9 (24.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupt | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 4 to Week 6** | | | | | | | | |
| No change | 12 (100.0) | 11 (91.7) | 10 (76.9) | 33 (89.2) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) |
| Increase | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 3 (23.1) | 4 (10.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupt | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.20－18　来院ごとの治験薬の用量調節（MITT 集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 6 to Week 8** | | | | | | | | |
| No change | 4 (33.3) | 5 (41.7) | 5 (38.5) | 14 (37.8) | 0 (0.0) | 2 (50.0) | 5 (100.0) | 7 (50.0) |
| Increase | 8 (66.7) | 4 (33.3) | 3 (23.1) | 15 (40.5) | 5 (100.0) | 2 (50.0) | 0 (0.0) | 7 (50.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 5 (38.5) | 7 (18.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupt | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 8 to Week 10** | | | | | | | | |
| No change | 10 (83.3) | 9 (75.0) | 8 (61.5) | 27 (73.0) | 5 (100.0) | 3 (75.0) | 1 (20.0) | 9 (64.3) |
| Increase | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 2 (5.4) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| Decrease | 1 (8.3) | 2 (16.7) | 5 (38.5) | 8 (21.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (80.0) | 4 (28.6) |
| Interrupt | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 10 to Week 12** | | | | | | | | |
| No change | 10 (83.3) | 11 (91.7) | 9 (69.2) | 30 (81.1) | 4 (80.0) | 1 (25.0) | 3 (60.0) | 8 (57.1) |
| Increase | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 2 (5.4) | 1 (20.0) | 2 (50.0) | 1 (20.0) | 4 (28.6) |
| Decrease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Interrupt | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 2 (5.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 12 to Week 14** | | | | | | | | |
| No change | 9 (75.0) | 11 (91.7) | 9 (69.2) | 29 (78.4) | 4 (80.0) | 3 (75.0) | 4 (80.0) | 11 (78.6) |
| Increase | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 2 (5.4) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 3 (21.4) |
| Interrupt | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 3 (8.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 14 to Week 16** | | | | | | | | |
| No change | 10 (83.3) | 11 (91.7) | 11 (84.6) | 32 (86.5) | 4 (80.0) | 2 (50.0) | 2 (40.0) | 8 (57.1) |
| Increase | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| Decrease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 2 (50.0) | 1 (20.0) | 3 (21.4) |
| Interrupt | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
The interval will be inclusive the earlier week, but not for the later week for the intervals. For example: Week 2 to Week 4, starting from Week 2 and ending before Week 4.
Percentages are based on the number of subjects within the population.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-22 より引用

9) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までの鉄充足状態（血清フェリチン値が 50 ng/mL 以上及び TSAT が 20%以上と定義された）の維持

MITT 集団における，主要有効性評価期間の鉄充足状態の維持を表 2.7.6.20－19 に要約した．

ベースラインから主要有効性評価期間の Week 6 まで，鉄充足状態（血清フェリチン値が 50 ng/mL 以上及び TSAT が 20%以上）を維持していた被験者は，MT-6548 群で 37 名中 15 名（40.5%），プラセボ群で 14 名中 9 名（64.3%）であった．ベースラインから Week 16 まで，治験実施計画書で規定された鉄充足状態を維持していた被験者は，MT-6548 群で 37 名中 12 名（32.4%），プラセボ-実薬群で 14 名中 2 名（14.3%）であった．これらの結果は，MT-6548 群で[redacted]が低下したこと（表 2.7.6.20－16）と一致しており，[redacted]の[redacted]を反映している可能性がある．

表 2.7.6.20－19　鉄充足状態の維持（MITT 集団）

| Time Period | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | |
| Iron sufficiency maintained | 7 (58.3) | 4 (33.3) | 4 (30.8) | 15 (40.5) | 4 (80.0) | 3 (75.0) | 2 (40.0) | 9 (64.3) |
| Iron sufficiency not maintained | 5 (41.7) | 8 (66.7) | 9 (69.2) | 22 (59.5) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 3 (60.0) | 5 (35.7) |
| **Baseline to Week 16** | | | | | | | | |
| Iron sufficiency maintained | 6 (50.0) | 2 (16.7) | 4 (30.8) | 12 (32.4) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) |
| Iron sufficiency not maintained | 6 (50.0) | 10 (83.3) | 9 (69.2) | 25 (67.6) | 4 (80.0) | 3 (75.0) | 5 (100.0) | 12 (85.7) |
| **Fisher's Exact Test for Iron Sufficiency Maintenance During the Primary Efficacy Period:** | | | | | | | | |
| Vadadustat 150 mg vs. Placebo: p=0.0895 | | | | | | | | |
| Vadadustat 300 mg vs. Placebo: p=1.0000 | | | | | | | | |
| Vadadustat 600 mg vs. Placebo: p=0.3845 | | | | | | | | |

Hb: Hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo; TSAT: transferrin saturation; vs.: versus

Maintenance of iron sufficiency is defined as maintaining ferritin ≥50 ng/mL and TSAT ≥20%. The interval will be inclusive the later week, but not for the earlier week for the intervals. For example: Week 2 to Week 4, starting after Week 2 and ending at Week 4.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—1 Table-23 より引用

### 2.7.6.20.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団における，投与群ごとの有害事象の要約を表 2.7.6.20－20 に示した．

(a)　主要有効性評価期間

主要有効性評価期間中，少なくとも 1 件の有害事象を報告した被験者は，MT-6548 150 mg 群｛33.3%（4／12 名）｝又はプラセボ群｛35.7%（5／14 名）｝と比較して，MT-6548 300 mg 群｛58.3%（7／12 名）｝又は 600 mg 群｛53.8%（7／13 名）｝で多かった．有害事象の発現割合は，プラセボ 1 錠の投与を受けた被験者｛0%（0／5 名）｝と比較して，プラセボ 2 錠の投与を受けた被験者｛50.0%（2／4 名）｝及びプラセボ 4 錠の投与を受けた被験者｛60.0%（3／5 名）｝で高かった．

主要有効性評価期間に報告された有害事象のうち 2 件を除く事象は，程度が軽度であった．中等度の有害事象は，MT-6548 300 mg 群の 2.7%（1／37 名），プラセボ群の 7.1%（1／14 名）で認められた．

ほとんどの有害事象は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された．主要有効性評価期間中，治験薬との関連ありと判断された有害事象を少なくとも 1 件認めた被験者は，MT-6548 150 mg 群｛8.3%（1／12 名）｝又はプラセボ群｛0%（0／14 名）｝と比較して，MT-6548 300 mg 群｛25.0%（3／12 名）｝又は 600 mg 群｛23.1%（3／13 名）｝で多かった．

治験中止に至った有害事象，重篤な有害事象，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象，治験中止に至った重篤な有害事象及び死亡は，MT-6548 の 3 つの用量群及びプラセボ群のいずれにおいても認められなかった．

(b)　用量調節維持期間

MT-6548 群の中で，有害事象の発現割合は 600 mg 群｛46.2%（6／13 名）｝と比較して，150 mg 群｛75.0%（9／12 名）｝及び 300 mg 群｛83.3%（10／12 名）｝で高かった．最も重い程度が軽度，中等度，高度の有害事象を報告した被験者の割合は，それぞれ 59.5%（22／37 名），27.0%（10／37 名），8.1%（3／37 名）であった．治験薬との関連ありと判断された有害事象は，MT-6548 の 3 つの用量群全体の 8.1%（3／37 名）で計 4 件認められた．治験薬との関連ありと判断された有害事象の程度は，4 件中 3 件が軽度，1 件が高度であった．MT-6548 群で，治験中止に至った有害事象を 1 件以上認めた被験者の割合は 8.1%（3／37 名），重篤な有害事象を 1 件以上認めた被験者の割合は 18.9%（7／37 名），治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象を 1 件以上認めた被験者の割合は 2.7%（1／37 名），治験中止に至った重篤な有害事象を 1 件以上認めた被験者の割合は 8.1%（3／37 名）であった．死亡は報告されなかった．

用量調節維持期間開始時にプラセボからMT-6548投与に切り替えた被験者について，有害事象の発現割合は各用量群で同程度であった｛プラセボ-実薬150 mg群；60.0%（3／5名），プラセボ-実薬300 mg群；75.0%（3／4名），プラセボ-実薬600 mg群；60.0%（3／5名）｝．プラセボ-実薬群全体で，最も重い程度が軽度，中等度，高度の有害事象は，それぞれ42.9%（6／14名），21.4%（3／14名），7.1%（1／14名）の被験者で認められた．治験薬との関連ありと判断された有害事象は7.1%（1／14名）で認められ，この事象の程度は軽度であった．プラセボ-実薬群全体で，治験中止に至った有害事象を1件以上認めた被験者の割合は7.1%（1／14名），重篤な有害事象を1件以上認めた被験者の割合 28.6%（4／14名），治験中止に至った重篤な有害事象を1件以上認めた被験者の割合は7.1%（1／14名）であった．治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象は報告されず，死亡の報告もなかった．

表 2.7.6.20－20　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) [#] | VADA 300 mg (N=12) n (%) [#] | VADA 600 mg (N=13) n (%) [#] | VADA Total (N=37) n (%) [#] | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) [#] | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) [#] | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) [#] | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) [#] | Total (N=51) n (%) [#] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | |
| **TEAEs** | | | | | | | | | |
| Any | 4 (33.3) 4 | 7 (58.3) 13 | 7 (53.8) 8 | 18 (48.6) 25 | 0 (0.0) 0 | 2 (50.0) 2 | 3 (60.0) 4 | 5 (35.7) 6 | 23 (45.1) 31 |
| Mild | 4 (33.3) 4 | 6 (50.0) 12 | 7 (53.8) 8 | 17 (45.9) 24 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 3 (60.0) 4 | 4 (28.6) 5 | 21 (41.2) 29 |
| Moderate | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 2 |
| Severe | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Drug-related TEAEs** | | | | | | | | | |
| Any | 1 (8.3) 1 | 3 (25.0) 4 | 3 (23.1) 3 | 7 (18.9) 8 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 7 (13.7) 8 |
| Mild | 1 (8.3) 1 | 3 (25.0) 4 | 3 (23.1) 3 | 7 (18.9) 8 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 7 (13.7) 8 |
| Moderate | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Severe | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **TEAEs leading to withdrawal** | | | | | | | | | |
| Any | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Mild | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Moderate | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Severe | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Any serious TEAEs** | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Any drug-related serious TEAEs** | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Any serious TEAEs leading to withdrawal** | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Deaths** | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |

表 2.7.6.20－20　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | | | |
| **TEAEs** | | | | | | | | | |
| Any | 9 (75.0) 23 | 10 (83.3) 32 | 6 (46.2) 12 | 25 (67.6) 67 | 3 (60.0) 3 | 3 (75.0) 5 | 3 (60.0) 7 | 9 (64.3) 15 | 34 (66.7) 82 |
| Mild | 7 (58.3) 16 | 10 (83.3) 25 | 5 (38.5) 8 | 22 (59.5) 49 | 2 (40.0) 2 | 2 (50.0) 4 | 2 (40.0) 4 | 6 (42.9) 10 | 28 (54.9) 59 |
| Moderate | 5 (41.7) 7 | 3 (25.0) 5 | 2 (15.4) 2 | 10 (27.0) 14 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 2 (40.0) 3 | 3 (21.4) 4 | 13 (25.5) 18 |
| Severe | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 1 (7.7) 2 | 3 (8.1) 4 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 4 (7.8) 5 |
| **Drug-related TEAEs** | | | | | | | | | |
| Any | 2 (16.7) 3 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 3 (8.1) 4 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 4 (7.8) 5 |
| Mild | 2 (16.7) 3 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 3 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 3 (5.9) 4 |
| Moderate | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Severe | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **TEAEs leading to withdrawal** | | | | | | | | | |
| Any | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 1 (7.7) 2 | 3 (8.1) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 4 (7.8) 5 |
| Mild | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Moderate | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Severe | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 1 (7.7) 2 | 3 (8.1) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 4 |
| **Any serious TEAEs** | 0 (0.0) 0 | 5 (41.7) 5 | 2 (15.4) 3 | 7 (18.9) 8 | 1 (20.0) 1 | 1 (25.0) 1 | 2 (40.0) 3 | 4 (28.6) 5 | 11 (21.6) 13 |
| **Any drug-related serious TEAEs** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Any serious TEAEs leading to withdrawal** | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 1 (7.7) 2 | 3 (8.1) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 4 (7.8) 5 |
| **Deaths** | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |

N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least 1 in the specific category; PBO: placebo; TEAE: treatment-emergent adverse event; #: number of events reporting in the specific category

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—1 Table-28 より引用

2)　有害事象の表示

主要有効性評価期間の SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.20－21 に，用量調節維持期間の SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.20－22 に示した．

(a)　主要有効性評価期間

MT-6548 群で 10%以上の被験者に認められた有害事象（SOC）は，血管障害｛16.2%（6／37 名)｝，胃腸障害｛13.5%（5／37 名)｝及び感染症および寄生虫症｛13.5%（5／37 名)｝であった．プラセボ群では，10%以上の被験者に認められた有害事象（SOC）はなかった．

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間中，MT-6548 群及びプラセボ-実薬群で 10%以上の被験者に認められた有害事象（SOC）は，胃腸障害｛25.5%（13／51 名)｝，感染症および寄生虫症｛23.5%（12／51 名)｝，腎および尿路障害｛15.7%（8／51 名)｝，傷害，中毒および処置合併症｛11.8%（6／51 名)｝であった．

主要有効性評価期間及び用量調節維持期間に，いずれかの用量群で 10%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.6.20－23 に示した．

(a)　主要有効性評価期間

主要有効性評価期間中，MT-6548 のいずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた有害事象（PT）は，300 mg 群の高血圧｛25.0%（3／12 名)｝，300 mg 群の悪心｛16.7%（2／12 名)｝及び 600 mg 群の高血圧｛15.4%（2／13 名)｝であった．プラセボ群では，10%以上の被験者に認められた有害事象（PT）はなかった．

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間中，MT-6548 のいずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた有害事象（PT）は，300 mg 群の動静脈シャント手術｛25.0%（3／12 名)｝，300 mg 群の便秘｛16.7%（2／12 名)｝及び 150 mg 群の挫傷｛16.7%（2／12 名)｝であった．プラセボ群では，10%以上の被験者に認められた有害事象（PT）はなかった．

表 2.7.6.20－21　主要有効性評価期間の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）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=12)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=12)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=13)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=37)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=4)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=14)<br>n (%) # | Total<br>(N=51)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Any TEAEs** | | 4 (33.3) 4 | 7 (58.3) 13 | 7 (53.8) 8 | 18 (48.6) 25 | 0 (0.0) 0 | 2 (50.0) 2 | 3 (60.0) 4 | 5 (35.7) 6 | 23 (45.1) 31 |
| **Eye disorders** | **眼障害** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Conjunctival hemorrhage | 結膜出血 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 1 (8.3) 1 | 3 (25.0) 4 | 1 (7.7) 1 | 5 (13.5) 6 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 5 (9.8) 6 |
| Dental caries | 齲歯 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Nausea | 悪心 | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 1 (7.7) 1 | 3 (8.1) 3 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 3 |
| Periodontal disease | 歯周病 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Vomiting | 嘔吐 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **General disorders & administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | 1 (8.3) 1 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 3 (5.9) 3 |
| Oedema due to renal disease | 腎疾患による浮腫 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 2 |
| Oedema peripheral | 末梢性浮腫 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Infections & infestations** | **感染症および寄生虫症** | 1 (8.3) 1 | 2 (16.7) 2 | 2 (15.4) 2 | 5 (13.5) 5 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.5) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 6 (11.8) 6 |
| Angular cheilitis | 口角口唇炎 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Influenza | インフルエンザ | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| UTI | 尿路感染 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Viral URTI | ウイルス性上気道感染 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 2 |
| **Injury, poisoning & procedural complications** | **傷害，中毒および処置合併症** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 2 | 1 (7.1) 2 | 1 (2.0) 2 |
| Contusion | 挫傷 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Fall | 転倒 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| **Investigations** | **臨床検査** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| AST increased | AST増加 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |

表 2.7.6.20－21　主要有効性評価期間の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）（続き）

| SOC/ Preferred Term | 器官別大分類 基本語 | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Metabolism &nutrition disorders** | **代謝および栄養障害** | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 3 (5.9) 3 |
| Dehydration | 脱水 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Hyperkalemia | 高カリウム血症 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Metabolic acidosis | 代謝性アシドーシス | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Musculoskeletal & connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Back pain | 背部痛 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Renal & urinary disorders** | **腎および尿路障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Renal impairment | 腎機能障害 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Reproductive system & breast disorders** | **生殖系および乳房障害** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Uterine prolapse | 子宮脱 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | 1 (8.3) 1 | 3 (25.0) 3 | 2 (15.4) 2 | 6 (16.2) 6 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 6 (11.8) 6 |
| Hypertension | 高血圧 | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 2 (15.4) 2 | 5 (13.5) 5 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 5 (9.8) 5 |
| Orthostatic hypotension | 起立性低血圧 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |

AE: adverse event; AST: aspartate transaminase; GI: gastrointestinal; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least 1 TEAE in the specific category; PBO: placebo; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; URTI: upper respiratory tract infection; UTI: urinary tract infection; #: number of events reporting in the specific category

*All subjects in the PBO to VADA treatment groups received placebo during the primary efficacy period, but after 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―1 Table-29 より引用（一部改変）

表 2.7.6.20－22　用量調節維持期間の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）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=12)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=12)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=13)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=37)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=4)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=14)<br>n (%) # | Total<br>(N=51)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Any TEAEs** | | 9 (75.0) 23 | 10 (83.3) 32 | 6 (46.2) 12 | 25 (67.6) 67 | 3 (60.0) 3 | 3 (75.0) 5 | 3 (60.0) 7 | 9 (64.3) 15 | 34 (66.7) 82 |
| **Endocrine disorders** | **内分泌障害** | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| Hypothyroidism | 甲状腺機能低下症 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Parathyroid gland enlargement | 副甲状腺肥大 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **GI Disorders** | **胃腸障害** | 3 (25.0) 4 | 5 (41.7) 7 | 1 (7.7) 2 | 9 (24.3) 13 | 1 (20.0) 1 | 1 (25.0) 1 | 2 (40.0) 3 | 4 (28.6) 5 | 13 (25.5) 18 |
| Abdominal distension | 腹部膨満 | 1 (8.3) 1 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| Abdominal pain | 腹痛 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Constipation | 便秘 | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 3 (5.9) 3 |
| Dental caries | 齲歯 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Diarrhea | 下痢 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 1 (7.7) 2 | 2 (5.4) 3 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 3 (5.9) 4 |
| Duodenal ulcer hemorrhage | 出血性十二指腸潰瘍 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Enterocolitis | 腸炎 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| GERD | 胃食道逆流性疾患 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Stomatitis | 口内炎 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Tooth loss | 歯の脱落 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Vomiting | 嘔吐 | 1 (8.3) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 2 |
| **General disorders & administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 2 |
| Edema due to renal disease | 腎疾患による浮腫 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Edema peripheral | 末梢性浮腫 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Hepatobiliary disorders** | **肝胆道系障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |

表 2.7.6.20－22　用量調節維持期間の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）（続き）

| SOC/ Preferred Term | 器官別大分類 基本語 | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Infections & infestations** | **感染症および寄生虫症** | 2 (16.7) 3 | 3 (25.0) 4 | 3 (23.1) 3 | 8 (21.6) 10 | 1 (20.0) 1 | 2 (50.0) 2 | 1 (20.0) 1 | 4 (28.6) 4 | 12 (23.5) 14 |
| Cystitis | 膀胱炎 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Herpes simplex | 単純ヘルペス | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Herpes zoster | 帯状疱疹 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Influenza | インフルエンザ | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 2 |
| Lung infection | 肺感染 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Otitis externa | 外耳炎 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Paronychia | 爪囲炎 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| URTI | 上気道感染 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| URTI bacterial | 細菌性上気道感染 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Viral URTI | ウイルス性上気道感染 | 1 (8.3) 1 | 1 (8.3) 1 | 1 (7.7) 1 | 3 (8.1) 3 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 4 (7.8) 4 |
| **Injury, poisoning & procedural complications** | **傷害，中毒および処置合併症** | 3 (25.0) 7 | 1 (8.3) 2 | 1 (7.7) 1 | 5 (13.5) 10 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 6 (11.8) 11 |
| Contusion | 挫傷 | 2 (16.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| Face injury | 顔面損傷 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Fall | 転倒 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Injury | 損傷 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Laceration | 裂傷 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Spinal compression fracture | 脊椎圧迫骨折 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 2 |
| Sternal fracture | 胸骨骨折 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Tooth fracture | 歯牙破折 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Wound | 創傷 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **代謝および栄養障害** | 3 (25.0) 3 | 1 (8.3) 1 | 1 (7.7) 1 | 5 (13.5) 5 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 5 (9.8) 5 |
| Dehydration | 脱水 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Hyperkalemia | 高カリウム血症 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 1 (7.7) 1 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| Hyperphosphatemia | 高リン酸塩血症 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Hypoglycemia | 低血糖 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |

表 2.7.6.20－22　用量調節維持期間の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）（続き）

| SOC/ Preferred Term | 器官別大分類 基本語 | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Musculoskeletal & connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | 1 (8.3) 2 | 1 (8.3) 1 | 1 (7.7) 1 | 3 (8.1) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 4 |
| Back pain | 背部痛 | 1 (8.3) 1 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| Muscle spasms | 筋痙縮 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Pain in extremity | 四肢痛 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 2 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 2 | 2 (3.9) 3 |
| Dizziness | 浮動性めまい | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Headache | 頭痛 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Loss of consciousness | 意識消失 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| Delirium | 譫妄 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| **Renal & urinary disorders** | **腎および尿路障害** | 2 (16.7) 2 | 4 (33.3) 4 | 1 (7.7) 1 | 7 (18.9) 7 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 8 (15.7) 8 |
| Acute kidney injury | 急性腎障害 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Chronic kidney disease | 慢性腎臓病 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Diabetic nephropathy | 糖尿病性腎症 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| End-stage renal disease | 末期腎疾患 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Hypertensive nephropathy | 高血圧性腎症 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Pollakiuria | 頻尿 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Renal impairment | 腎機能障害 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 2 |
| **Reproductive system & breast disorders** | **生殖系および乳房障害** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Benign prostatic hyperplasia | 良性前立腺肥大症 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |

表 2.7.6.20－22　用量調節維持期間の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）（続き）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=12)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=12)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=13)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=37)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=4)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=14)<br>n (%) # | Total<br>(N=51)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Respiratory, thoracic & mediastinal disorders** | **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 4 | 1 (7.7) 1 | 3 (8.1) 5 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 4 (7.8) 6 |
| Asthma | 喘息 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Hemoptysis | 喀血 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 2 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 2 |
| Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Pulmonary hypertension | 肺高血圧症 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Reflux laryngitis | 逆流性喉頭炎 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Skin & subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | 1 (8.3) 1 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| Eczema | 湿疹 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Eczema asteatotic | 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Surgical & medical procedures** | **外科および内科処置** | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 0 (0.0) 0 | 3 (8.1) 3 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 3 |
| Arteriovenous shunt operation | 動静脈シャント手術 | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 0 (0.0) 0 | 3 (8.1) 3 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 3 |

AE: adverse event; GI: gastrointestinal; GERD: gastroesophageal reflux disease; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least 1 TEAE in the specific category; PBO: placebo; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; URTI: upper respiratory tract infection; #: number of events reporting in the specific category

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1—1 Table-30 より引用（一部改変）

表 2.7.6.20－23　いずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| SOC/ Preferred Term | 器官別大分類 基本語 | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | |
| **Any TEAEs** | | 0 (0.0) 0 | 4 (33.5) 5 | 3 (23.1) 3 | 7 (18.9) 8 | 0 (0.0) 0 | 7 (13.7) 8 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 1 (7.7) 1 | 3 (8.1) 3 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 3 |
| Nausea | 悪心 | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 1 (7.7) 1 | 3 (8.1) 3 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 3 |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 2 (15.4) 2 | 5 (13.5) 5 | 0 (0.0) 0 | 5 (9.8) 5 |
| Hypertension | 高血圧 | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 2 (15.4) 2 | 5 (13.5) 5 | 0 (0.0) 0 | 5 (9.8) 5 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | |
| **Any TEAEs** | | 2 (16.7) 2 | 5 (41.7) 5 | 0 (0.0) 0 | 7 (18.9) 7 | 1 (7.1) 1 | 8 (15.7) 8 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 1 (7.1) 1 | 3 (5.9) 3 |
| Constipation | 便秘 | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 1 (7.1) 1 | 3 (5.9) 3 |
| **Injury, poisoning & procedural complications** | **傷害，中毒および処置合併症** | 2 (16.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| Contusion | 挫傷 | 2 (16.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| **Surgical & medical procedures** | **外科および内科処置** | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 0 (0.0) 0 | 3 (8.1) 3 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 3 |
| Arteriovenous shunt operation | 動静脈シャント手術 | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 0 (0.0) 0 | 3 (8.1) 3 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 3 |

AE: adverse event; GI: gastrointestinal; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least 1 in the specific category; PBO: placebo; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; #: number of events reporting in the specific category

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―1 Table-32 より引用（一部改変）

3)　副作用

治験薬との関連ありと判断された有害事象を，投与群ごとに SOC 及び PT 別に表 2.7.6.20－24 に示した．

(a)　主要有効性評価期間：

治験薬との関連ありと判断された有害事象（SOC）は，胃腸障害，臨床検査及び血管障害であった．治験薬との関連ありと判断された有害事象は，MT-6548 群の 18.9%（7／37 名）で計 8 件認められた．これらの事象は，150 mg 群の 8.3%（1／12 名）（嘔吐），300 mg 群の 25.0%（3／12 名）（悪心，悪心及び高血圧，高血圧が各 1 名ずつ），600 mg 群の 23.1%（3／13 名）｛高血圧が 2 名，Week 4 の AST 増加（45 U/L；正常範囲は 10～40 U/L）が 1 名｝で認められた．AST 増加を認めた被験者の Week 4 の ALT は 25 U/L（正常範囲は 5～40 U/L）及びビリルビンは 0.4 mg/dL（正常範囲は 0.3～1.2 mg/dL）であった．MT-6548 群で認められた治験薬との関連ありと判断された有害事象はすべて，程度は軽度であった．主要有効性評価期間中，プラセボ群で治験薬との関連ありと判断された有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.20－24　器官別大分類及び基本語別副作用（安全性解析対象集団）

| SOC/ Preferred Term | 器官別大分類 基本語 | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | | |
| **Any drug-related TEAE** | | 1 (8.3) 2 | 3 (25.0) 4 | 3 (23.1) 3 | 7 (18.9) 8 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 7 (13.7) 8 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 1 (8.3) 1 | 2 (16.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 3 (8.1) 3 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 3 |
| Nausea | 悪心 | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| Vomiting | 嘔吐 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Investigations** | **臨床検査** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| AST increased | AST増加 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 2 (15.4) 2 | 4 (10.8) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 4 (7.8) 4 |
| Hypertension | 高血圧 | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 2 (15.4) 2 | 4 (10.8) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 4 (7.8) 4 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | | | | |
| **Any drug-related TEAE** | | 2 (16.7) 3 | 1 (8.3) 2 | 0 (0.0) 0 | 3 (8.1) 4 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 4 (7.8) 5 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 1 (8.3) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 3 |
| Diarrhea | 下痢 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Vomiting | 嘔吐 | 1 (8.3) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 2 |
| **Hepatobiliary disorders** | **肝胆道系障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Renal & urinary disorders** | **腎および尿路障害** | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Pollakiuria | 頻尿 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |

AE: adverse event; AST: aspartate transaminase; GI: gastrointestinal; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least 1 TEAE in the specific category; PBO: placebo; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; #: number of events reporting in the specific category

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―1 Table-33 より引用（一部改変）

4)　程度別有害事象

程度（軽度，中等度又は高度）別有害事象を期間ごとに表 2.7.6.20－25 に示した．

(a)　主要有効性評価期間

各被験者及び各有害事象について，最も重い程度を集計に用いた．主要有効性評価期間中，MT-6548 群では 300 mg 群の 1 名以外で認められた有害事象は軽度であった．300 mg 群の 1 名は，Day 29 に中等度の末梢性浮腫を認めた．プラセボ群では，1 名が Day 18 に中等度の子宮脱を認めた．主要有効性評価期間中，治験担当医師により高度と判断された有害事象を認めた被験者はいなかった．

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間中，MT-6548 群の 66.7%（34／51 名）で計 82 件の有害事象が認められた．有害事象の程度は，治験担当医師により 82 件中 59 件が軽度，18 件が中等度，5 件が高度と判断された．中等度の有害事象 18 件の中で，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された事象はなかった．高度の有害事象 5 件（PT）は，末期腎疾患，肝機能異常，急性腎障害，肺感染及び脊椎圧迫骨折であった．これらのうち，肝機能異常のみ治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された．

表 2.7.6.20－25　程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| Study Period/SOC/ Preferred Term/ Severity | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | |
| **Any TEAE:** | | | | | | | | | |
| Any | 4 (33.3) 4 | 7 (58.3) 13 | 7 (53.8) 8 | 18 (48.6) 25 | 0 (0.0) 0 | 2 (50.0) 2 | 3 (60.0) 4 | 5 (35.7) 6 | 23 (45.1) 31 |
| Mild | 4 (33.3) 4 | 6 (50.0) 12 | 7 (53.8) 8 | 17 (45.9) 24 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 3 (60.0) 4 | 4 (28.6) 5 | 21 (41.2) 29 |
| Moderate | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 2 |
| Severe | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | | | |
| **Any TEAE:** | | | | | | | | | |
| Any | 9 (75.0) 23 | 10 (83.3) 32 | 6 (46.2) 12 | 25 (67.6) 67 | 3 (60.0) 3 | 3 (75.0) 5 | 3 (60.0) 7 | 9 (64.3) 15 | 34 (66.7) 82 |
| Mild | 7 (58.3) 16 | 10 (83.3) 25 | 5 (38.5) 8 | 22 (59.5) 49 | 2 (40.0) 2 | 2 (50.0) 4 | 2 (40.0) 4 | 6 (42.9) 10 | 28 (54.9) 59 |
| Moderate | 5 (41.7) 7 | 3 (25.0) 5 | 2 (15.4) 2 | 10 (27.0) 14 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 2 (40.0) 3 | 3 (21.4) 4 | 13 (25.5) 18 |
| Severe | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 1 (7.7) 2 | 3 (8.1) 4 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 4 (7.8) 5 |

AE: adverse event; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least 1 in the specific category; PBO: placebo; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; #: number of events reporting in the specific category

AE terms are based on Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v 20.0. For each subject and each AE, the worst severity recorded was attributed and used in the by-severity summaries.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—1 Table-34 より引用

5)　死亡，その他の重篤な有害事象

治験中に死亡に至った有害事象は報告されなかった．また，他の何らかの原因による死亡も報告されなかった．

各期間及び治験期間全体で，治験薬投与後に発現した重篤な有害事象及び治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.20－26 及び表 2.7.6.20－27 にそれぞれ要約した．

(a)　主要有効性評価期間

主要有効性評価期間中，MT-6548 の 3 つの投与群及びプラセボ群で重篤な有害事象は報告されなかった．

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間中，被験者の 21.6%（11／51 名）で計 13 件の重篤な有害事象が認められた．このうち 6 件は，CKD の進行に関連する事象（急性腎障害，末期腎疾患，腎機能障害，動静脈シャント手術）であった．残りの 7 件（出血性十二指腸潰瘍，肝機能異常，インフルエンザ，肺感染，脊椎圧迫骨折，喘息，間質性肺疾患）の分類は，ばらばらであった．治験担当医師により，13 件中 12 件は治験薬との関連なし，1 件（肝機能異常）は治験薬との関連ありと判断された．肝機能異常を認めた被験者の ALT は最大で基準値上限の 3.2 倍，AST は最大で基準値上限の 2.9 倍を示し，ビリルビンは上昇しなかった．治験薬の中止後，被験者は完全に回復した．交絡因子は存在した（併用被疑薬，アルコールの摂取）．

重篤な有害事象は，MT-6548 群の 18.9%（7／37 名）で計 8 件認められた．150 mg 群では重篤な有害事象は報告されなかったが，300 mg 群では 41.7%（5／12 名）の被験者で各 1 件，600 mg 群では 15.4%（2／13 名）の被験者で計 3 件の重篤な有害事象が認められた．

MT-6548 群で認められた重篤な有害事象とその発現割合は，肝機能異常｛2.7%（1／37 名)｝，肺感染｛2.7%（1／37 名)｝，間質性肺疾患｛2.7%（1／37 名)｝，急性腎障害｛2.7%（1／37 名)｝，末期腎疾患｛2.7%（1／37 名)｝及び動静脈シャント手術｛8.1%（3／37 名)｝であった．

用量調節維持期間中，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象が 1 件認められた．この被験者は，63 歳の男性で，MT-6548 300 mg 群に割付けられた．高度の肝機能異常を認め，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断され，治験薬の中止が必要であった．治験薬の中止後，被験者は完全に回復した．

用量調節維持期間にプラセボから MT-6548 に切り替えたプラセボ-実薬群で，1 件以上の重篤な有害事象を認めた被験者の割合は 28.6%（4／14 名）であった．重篤な有害事象は，プラセボ-実薬 150 mg 群の 20.0%（1／5 名）で 1 件，プラセボ-実薬 300 mg 群の 25.0%（1／4 名）で 1 件，プラセボ-実薬 600 mg 群の 40.0%（2／5 名）で 3 件認められた．

プラセボ-実薬群で認められた重篤な有害事象とその発現割合は，出血性十二指腸潰瘍，インフルエンザ，脊椎圧迫骨折，腎機能障害及び喘息が各 7.1%（1／14 名）であった．

治験中に報告された重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.20－28 に示した．

表 2.7.6.20－26　器官別大分類別及び基本語別重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| **SOC/** Preferred Term | **器官別大分類** 基本語 | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | | |
| **Any treatment-emergent SAE** | | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | | | | |
| **Any treatment-emergent SAE** | | 0 (0.0) 0 | 5 (41.7) 5 | 2 (15.4) 3 | 7 (18.9) 8 | 1 (20.0) 1 | 1 (25.0) 1 | 2 (40.0) 3 | 4 (28.6) 5 | 11 (21.6) 13 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Duodenal ulcer hemorrhage | 出血性十二指腸潰瘍 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| **Hepatobiliary disorders** | **肝胆道系障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Infections & infestations** | **感染症および寄生虫症** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 2 |
| Influenza | インフルエンザ | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (25.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Lung infection | 肺感染 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Injury, poisoning & procedural complications** | **傷害，中毒および処置合併症** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Spinal compression fracture | 脊椎圧迫骨折 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| **Renal & urinary disorders** | **腎および尿路障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 1 (7.7) 1 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 3 (5.9) 3 |
| Acute kidney injury | 急性腎障害 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| End-stage renal disease | 末期腎疾患 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Renal impairment | 腎機能障害 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |

表 2.7.6.20－26　器官別大分類別及び基本語別重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=12)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=12)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=13)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=37)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=4)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=14)<br>n (%) # | Total<br>(N=51)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Respiratory,thoracic & mediastinal disorders** | **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 2 (3.9) 2 |
| Asthma | 喘息 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |
| Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Surgical & medical procedures** | **外科および内科処置** | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 0 (0.0) 0 | 3 (8.1) 3 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 3 |
| Arteriovenous shunt procedure | 動静脈シャント手術 | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 0 (0.0) 0 | 3 (8.1) 3 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.9) 3 |

AE: adverse event; GI: gastrointestinal; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least 1 TEAE in the specific category; PBO: placebo; SAE: serious adverse event; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; #: number of events reporting in the specific category

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―1 Table-35 より引用（一部改変）

表 2.7.6.20－27　器官別大分類別及び基本語別重篤な副作用（安全性解析対象集団）

| **SOC/** Preferred Term | **器官別大分類** 基本語 | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | | |
| **Any drug-related Treatment-Emergent SAEs** | | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | | | | |
| **Any drug-related Treatment-Emergent SAEs** | | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Hepatobiliary disorders** | **肝胆道系障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |

AE: adverse event; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least 1 TEAE in the specific category; PBO: placebo; SOC: system organ class; SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event; #: number of events reporting in the specific category

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―1 Table-36 より引用（一部改変）

表 2.7.6.20－28　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| Subject Number Age/Gender | Group/ Period (I/II) | Preferred Term 基本語 | Related Yes/No | Severity | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **21007-003 82/Male** | 300 mg II | End-stage renal disease 末期腎疾患 | No | Severe | Drug withdrawn | Recovered/ resolved with sequelae |
| **21016-002 63/Male** | 300 mg II | Arteriovenous shunt operation 動静脈シャント手術 | No | Mild | Dose not changed | Recovered/ resolved |
| **21016-003 64/Female** | 300 mg II | Arteriovenous shunt operation 動静脈シャント手術 | No | Mild | Dose not changed | Recovered/ resolved |
| **21041-006 63/Male** | 300 mg II | Hepatic function abnormal 肝機能異常 | Yes | Severe | Drug withdrawn | Recovered/ resolved |
| **21041-007 71/Female** | 300 mg II | Arteriovenous shunt operation 動静脈シャント手術 | No | Moderate | Not applicable | Recovered/ resolved |
| **21001-002 85/Male** | 600 mg II | Interstitial lung disease 間質性肺疾患 | No | Mild | Dose not changed | Recovered/ resolved |
| **21029-006 79/Male** | 600 mg II | Acute kidney injury 急性腎障害 | No | Severe | Drug withdrawn | Recovered/ resolved |
| | 600 mg II | Lung infection 肺感染 | No | Severe | Drug withdrawn | Recovered/ resolved |
| **21030-005 78/Female** | PBO to 150 mg II | Spinal compression fracture 脊椎圧迫骨折 | No | Severe | Dose not changed | Recovering/ resolving |
| **21014-005 89/Male** | PBO to 300 mg II | Influenza インフルエンザ | No | Moderate | Dose not changed | Recovered/ resolved |
| **21014-003 75/Male** | PBO to 600 mg II | Asthma 喘息 | No | Moderate | Dose not changed | Recovered/ resolved |
| **21029-001 69/Female** | PBO to 600 mg II | Renal impairment 腎機能障害 | No | Moderate | Drug withdrawn | Recovering/ resolving |
| | | Duodenal ulcer hemorrhage 出血性十二指腸潰瘍 | No | Moderate | Not applicable | Recovered/ resolved |

Hb: hemoglobin; PBO: placebo; SAE: serious adverse event
Period I = primary efficacy period, Period II = dose adjustment and maintenance period
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat (Period II) and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
**The investigator's assessment of relationship to study drug.
vadadustat: MT-6548
MedDRA, MedDRA/J version: 20.0
5.3.5.1―1 Table-37 より引用（一部改変）

6) その他の重要な有害事象

主要有効性評価期間及び用量調節維持期間に認められた中止に至った有害事象を,

SOC 及び PT 別に表 2.7.6.20－29 に要約した．

主要有効性評価期間中，中止に至った有害事象は認められなかった．

用量調節維持期間中，中止に至った有害事象は被験者全体の 7.8%（4／51 名）で認められた．

中止に至った有害事象は，MT-6548 群の 8.1%（3／37 名）で 4 件，各用量群では MT-6548 300 mg 群の 16.7%（2／12 名）で 2 件，600 mg 群の 7.7%（1／13 名）で 2 件認められた．中止に至った有害事象（PT）は，肝機能異常，末期腎疾患，肺感染及び急性腎障害であった．

用量調節維持期間にプラセボから MT-6548 に切り替えた被験者では，中止に至った有害事象として 7.1%（1／14 名）で腎機能障害が認められ，これはプラセボ-実薬 600 mg 群の被験者であった．

治験中止に至った有害事象の詳細を表 2.7.6.20－30 に示した．

表 2.7.6.20－29　器官別大分類別及び基本語別中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

| **SOC/** Preferred Term | **器官別大分類** 基本語 | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | | |
| **Any drug-related TEAE** | | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | | | | |
| **Any TEAE leading to discontinuation** | | 0 (0.0) 0 | 2 (16.7) 2 | 1 (7.7) 2 | 3 (8.1) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 4 (7.8) 5 |
| **Hepatobiliary disorders** | **肝胆道系障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Infections & infestations** | **感染症および寄生虫症** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Lung infection | 肺感染 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Renal & urinary disorders** | **腎および尿路障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 1 (7.7) 1 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 3 (5.9) 3 |
| Acute kidney injury | 急性腎障害 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.7) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| End-stage renal disease | 末期腎疾患 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Renal impairment | 腎機能障害 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.0) 1 |

AE: adverse event; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least 1 TEAE in the specific category; PBO: placebo; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; #: number of events reporting in the specific category

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―1 Table-38 より引用（一部改変）

表 2.7.6.20－30　治験中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

| Subject Number Age/Gender | Group/ Period (I/II) | Preferred Term 基本語 | Serious (Yes/No) | Relationship Yes/No | Severity | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **21041-006 63/Male** | 300 mg II | Hepatic function abnormal 肝機能異常 | Yes | Yes | Severe | Recovered/ resolved |
| **21007-003 82/Male** | 300 mg II | End-stage renal disease 末期腎疾患 | Yes | No | Severe | Recovered/ resolved with sequelae |
| **21029-001 69/Female** | Placebo to 600 mg II | Renal impairment 腎機能障害 | Yes | No | Moderate | Recovering/ Resolving |
| **21029-006 79/Male** | 600 mg II | Acute kidney injury 急性腎障害 | Yes | No | Severe | Recovered/ resolved |
| | | Lung infection 肺感染 | Yes | No | Severe | Recovered/ resolved |

Period I = primary efficacy period, Period II = dose adjustment and maintenance period
TEAE = treatment-emergent adverse event
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat (Period II) and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
vadadustat: MT-6548
MedDRA, MedDRA/J version: 20.0
5.3.5.1―1 Table-39 より引用（一部改変）

7)　注目すべき有害事象

主要有効性評価期間中及び用量調節維持期間中に認められた注目すべき有害事象を，投与群ごとに表 2.7.6.20－31 に要約した．注目すべき有害事象は，以下とした．

- PT「高カリウム血症」又は「血中カリウム増加」
- PT「高尿酸血症」又は「血中尿酸増加」
- PT「高血圧」，「血圧上昇」，「収縮期血圧上昇」，「拡張期血圧上昇」，「外来血圧上昇」，「コントロール不良の血圧」，「進行性高血圧」，「本態性高血圧症」，「拡張期高血圧」，「収縮期高血圧」又は「悪性高血圧」
- MedDRA 標準検索式（以下，SMQ）「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」，「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」又は「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」
- SMQ「虚血性心疾患」
- SMQ「中枢神経系出血および脳血管性疾患」
- SMQ「塞栓および血栓」
- SMQ「心不全」
- SMQ「網膜障害」

(a)　主要有効性評価期間

主要有効性評価期間中，注目すべき有害事象は MT-6548 群の 21.6%（8／37 名）で，被験者 8 名に各 1 件認められた．プラセボ群では，注目すべき有害事象は認められなか

った．

高血圧は，MT-6548 300 mg 群の 25.0%（3／12 名），MT-6548 600 mg 群の 15.4%（2／13 名）で認められた．その他に認められた注目すべき有害事象とその発現割合は，MT-6548 300 mg で高カリウム血症｛8.3%（1／12 名）｝及び末梢性浮腫｛8.3%（1／12 名）｝，MT-6548 600 mg で AST 増加｛7.1%（1／13 名）｝であった．

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間中，MT-6548 群で注目すべき有害事象を認めた被験者の割合は 10.8%（4／37 名）で，4 名に各 1 件の注目すべき有害事象が認められた．認められた事象とその発現割合は，MT-6548 300 mg で末梢性浮腫｛8.3%（1／12 名）｝，肝機能異常｛8.3%（1／12 名）｝及び高カリウム血症｛8.3%（1／12 名）｝，MT-6548 600 mg で高カリウム血症｛7.7%（1／13 名）｝であった．

プラセボから MT-6548 に切り替えた被験者では，用量調節維持期間中に注目すべき有害事象は認められなかった．

注目すべき有害事象の詳細を表 2.7.6.20－32 に示した．

表 2.7.6.20－31　器官別大分類別及び基本語別注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

| **SOC/** Preferred Term | **器官別大分類** 基本語 | VADA 150 mg (N=12) n (%) # | VADA 300 mg (N=12) n (%) # | VADA 600 mg (N=13) n (%) # | VADA Total (N=37) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # | Total (N=51) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | | |
| **TEAEs of interest** | | 0 (0.0) 0 | 5 (41.7) 5 | 3 (23.1) 3 | 8 (21.6) 8 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 8 (15.7) 8 |
| **General disorders & administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Edema peripheral | 末梢性浮腫 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Investigations** | **臨床検査** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| AST increased | AST増加 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (7.1) 1 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Metabolism & nutrition disorders** | **代謝および栄養障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Hyperkalemia | 高カリウム血症 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 2 (15.4) 2 | 5 (13.5) 5 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 5 (9.8) 5 |
| Hypertension | 高血圧 | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 2 (15.4) 2 | 5 (13.5) 5 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 5 (9.8) 5 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | | | | |
| **TEAEs of interest** | | 0 (0.0) 0 | 3 (25.0) 3 | 1 (7.7) 1 | 4 (10.8) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 4 (7.8) 4 |
| **General disorders & administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Edema peripheral | 末梢性浮腫 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Hepatobiliary disorders** | **肝胆道系障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.0) 1 |
| **Metabolism & nutrition disorders** | **代謝および栄養障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 1(7.7) 1 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |
| Hyperkalemia | 高カリウム血症 | 0 (0.0) 0 | 1 (8.3) 1 | 1 (7.7) 1 | 2 (5.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.9) 2 |

AE: adverse event; AST: aspartate transaminase; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least 1 TEAE in the specific category; PBO: placebo; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event; #: number of events reporting in the specific category

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―1 Table-40 より引用（一部改変）

表 2.7.6.20－32　注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

| Subject Number Age/Gender | Group/ Period (I/II) | Preferred Term 基本語 | Serious (Yes/No) | Relationship Yes/No | Severity | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **21013-001 35/Male** | 300 mg I | Hypertension 高血圧 | No | No | Mild | Recovered/ resolved |
| **21016-002 63/Male** | 300 mg I | Hypertension 高血圧 | No | Yes | Mild | Recovered/ resolved |
| **21016-003 64/Female** | 300 mg II | Hyperkalemia 高カリウム血症 | No | No | Mild | Recovered/ resolved |
| **21029-004 76/Male** | 300 mg I | Hypertension 高血圧 | No | Yes | Mild | Recovered/ resolved |
| | 300 mg II | Edema peripheral 末梢性浮腫 | No | No | Mild | Not recovered |
| **21029-007 69/Female** | 300 mg I | Edema peripheral 末梢性浮腫 | No | No | Moderate | Recovered/ resolved |
| **21041-006 63/Male** | 300 mg I | Hyperkalemia 高カリウム血症 | No | No | Mild | Not recovered |
| | 300 mg II | Hepatic function abnormal 肝機能異常 | Yes | Yes | Severe | Recovered/ resolved |
| **21001-002 85/Male** | 600 mg II | Hyperkalemia 高カリウム血症 | No | No | Mild | Not recovered |
| **21002-001 72/Female** | 600 mg I | AST increased AST増加 | No | Yes | Mild | Recovered/ resolved |
| **21029-002 82/Male** | 600 mg I | Hypertension 高血圧 | No | Yes | Mild | Recovered/ resolved |
| **21029-006 79/Male** | 600 mg I | Hypertension 高血圧 | No | Yes | Mild | Recovered/ resolved |

AST: aspartate aminotransferase
Period I = primary efficacy period, Period II = dose adjustment and maintenance period
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat (Period II) and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
vadadustat: MT-6548
MedDRA, MedDRA/J version: 20.0
5.3.5.1―1 Table-41 より引用（一部改変）

(2)　臨床検査値

1)　血液学的検査

ベースラインから Week 16 までの血液学的検査で，検査値の基準値下限未満への低下又は基準値上限を超える上昇を認めた被験者数を MT-6548 群とプラセボ群で比較した結果を表 2.7.6.20－33 に示した．

MT-6548 群で，Week 16 までの各血液学的検査で検査値の基準値下限未満への低下又は基準値上限を超える上昇を認めた被験者数は，プラセボ群との比較において統計学的な有意差は認められなかった．

表 2.7.6.20－33　ベースラインから Week 16 までの血液学的検査項目の変動（安全性解析対象集団）

| Variable | Treatment-emergent Low | | | Treatment-emergent High | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Total Vada (N=37) n (%) | Total Placebo* (n=14) n (%) | Fisher Exact p-value | Total Vada (n=37) n (%) | Total Placebo* (n=14) n (%) | Fisher Exact p-value |
| RBC distribution width (%) | 0 | 0 | - | 5 (13.5) | 1 (7.1) | 1.0000 |
| WBC ($10^3$/μL) | 0 | 2 (14.3) | 0.0714 | 1 (2.7) | 0 | 1.0000 |
| Neutrophils ($10^3$/μL) | 0 | 1 (7.1) | 0.2745 | 1 (2.7) | 0 | 1.0000 |
| Lymphocytes ($10^3$/μL) | 4 (10.8) | 2 (14.3) | 0.6611 | 0 | 0 | - |
| Monocytes ($10^3$/μL) | 2 (5.4) | 0 | 1.0000 | 0 | 0 | - |
| Eosinophils ($10^3$/μL) | 0 | 0 | - | 0 | 1 (7.1) | 0.2745 |
| Basophil ($10^3$/μL) | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - |
| Platelets ($10^3$/μL) | 0 | 1 (7.1) | 0.2745 | 0 | 0 | - |

N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; RBC: red blood cells; WBC: white blood cells
Emergent low = below normal limits; Emergent High = above normal limits.
Percentages will be calculated using each treatment number as the denominator.
Numbers for shifting to low = number of subjects with normal or high value at baseline.
Numbers for shifting to high = number of subjects with normal or low value at baseline.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-43 より引用

2)　血液生化学検査

ベースラインから Week 16 までの血液生化学検査で，検査値の基準値下限未満への低下又は基準値上限を超える上昇を認めた被験者数を，MT-6548 群とプラセボ群で比較した結果を表 2.7.6.20－34 に示した．

MT-6548 群で，Week 16 までの血液生化学検査で検査値の基準値下限未満への低下又は基準値上限を超える上昇を認めた被験者数は，プラセボ群との比較において統計学的な有意差は認められなかった．しかし，コレステロール値は MT-6548 群と比較してプラセボ群で低下する傾向がわずかに認められた（p=0.0579）．

表 2.7.6.20－34　ベースラインから Week 16 までの血液生化学検査項目の変動（安全性解析対象集団）

| Variable | Treatment-Emergent Low | | | Treatment-Emergent High | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Total Vada (N=37) n (%) | Total Placebo* (n=14) n (%) | Fisher Exact p-value | Total Vada (n=37) n (%) | Total Placebo* (n=14) n (%) | Fisher Exact p-value |
| Sodium | 0 | 1 (7.1) | 0.2745 | 0 | 0 | |
| Potassium | 0 | 0 | | 6 (16.2) | 1 (7.1) | 0.6574 |
| Bicarbonate | 4 (10.8) | 3 (21.4) | 0.3763 | 0 | 0 | |
| Chloride | 0 | 0 | | 1 (2.7) | 1 (7.1) | 0.4776 |
| Calcium | 4 (10.8) | 4 (28.6) | 0.1922 | 0 | 0 | |
| Phosphate | 0 | 0 | | 8 (21.6) | 2 (14.3) | 0.7067 |
| Glucose | 0 | 0 | | 5(13.5) | 1 (7.1) | 1.0000 |
| Creatinine | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - |
| BUN | 0 | 0 | - | 1 (2.7) | 0 | 1.0000 |
| Creatinine kinase | 0 | 0 | - | 2 (5.4) | 1 (7.1) | 1.0000 |
| Uric acid | 0 | 0 | - | 1 (2.7) | 2 (14.3) | 0.1792 |
| Albumin | 3 (8.1) | 3 (21.4) | 0.3274 | 0 | 0 | - |
| Protein | 3 (8.1) | 2 (14.3) | 0.6064 | 0 | 0 | - |
| Bilirubin | 2 (5.4) | 1 (7.1) | 1.0000 | 0 | 0 | - |
| Alkaline phosphatase | 0 | 0 | - | 1 (2.7) | 0 | 1.0000 |
| Alanine aminotransferase | 1 (2.7) | 0 | 1.0000 | 1 (2.7) | 0 | 1.0000 |
| Aspartate aminotransferase | 4 (10.8) | 1 (7.1) | 1.0000 | 1 (2.7) | 0 | 1.0000 |
| Lactate dehydrogenase | 0 | 0 | - | 2 (5.4) | 0 | 1.0000 |
| Cholesterol | 1 (2.7) | 3 (21.4) | 0.0579 | 0 | 0 | - |

BUN: blood urea nitrogen; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation;
Emergent low = below normal limits; Emergent High = above normal limits.
Percentages will be calculated using each treatment number as the denominator.
Numbers for shifting to low = number of subjects with normal or high value at baseline.
Numbers for shifting to high = number of subjects with normal or low value at baseline.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-44 より引用

3)　Hb 値の上昇

MITT 集団において，Hb 値が 13 g/dL 超となった被験者の割合を治験期間ごとに表 2.7.6.20－35 に要約した．

MT-6548 群で，主要有効性評価期間中に Hb 値が 13 g/dL 超となった被験者はいなかった．また，16 週間の治験薬投与期間中に Hb 値が 2 回以上 13 g/dL 超となった被験者

はいなかった．しかし，MT-6548 群で，用量調節維持期間中に Hb 値が 13 g/dL 超となった被験者は 2 名認められ，その発現割合は MT-6548 150 mg 群で 8.3%（1／12 名），600 mg 群で 7.7%（1／13 名）であった．150 mg 群の 1 名は，Week 10 から Week 12 の期間で Hb 値 13.1 g/dL となり，600 mg 群の 1 名は，Week 8 から Week 10 の期間で Hb 値 13.1 g/dL となった．加えて，Hb 値が 13 g/dL 超となった被験者の割合はプラセボ-実薬 600 mg 群で 20.0%（1／5 名）であり，この 1 名は Week 12 から Week 14 の期間で Hb 値 13.1 g/dL であった．重要なこととして，これら 3 名は治験実施計画書の規定に従い MT-6548 の投与を中断して 2 週間以内に Hb 値が 13 g/dL 未満に低下した．

MITT 集団において，Hb 値が 12 g/dL 超 13 g/dL 以下となった被験者の割合を治験期間ごとに表 2.7.6.20－36 に要約した．

16 週間の投与期間中に，Hb 値が 12 g/dL 超 13 g/dL 以下となった被験者の割合は，MT-6548 群で 35.1%（13／37 名），MT-6548 150 mg 群で 8.3%（1／12 名），300 mg 群で 41.7%（5／12 名），600 mg 群で 53.8%（7／13 名）であった．MT-6548 の 3 つの用量群で，Hb 値が 12 g/dL 超 13 g/dL 以下となった頻度は，主要有効性評価期間と比較して用量調節維持期間で高かった．用量調節維持期間中に Hb 値が 12 g/dL 超 13 g/dL 以下となった被験者の割合は，プラセボ-実薬群で 35.7%（5／14 名），プラセボ-実薬 150 mg 群で 20.0%（1／5 名），プラセボ-実薬 300 mg 群で 50.0%（2／4 名），プラセボ-実薬 600 mg 群で 40.0%（2／5 名）であった．

表 2.7.6.20－35　Hb 値が 13 g/dL 超となった被験者の割合（MITT 集団）

| Time Period | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline to Week 16 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 2 (5.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Primary efficacy period (Baseline to Week 6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dose adjustment and maintenance period (Week 7 to Week 16)* | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 2 (5.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Baseline to Week 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 2 to Week 4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 4 to Week 6 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 6 to Week 8 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 8 to Week 10 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 10 to Week 12 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 12 to Week 14 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Week 14 to Week 16 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 16 to Week 18 (Follow-up) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Subject only counted once if they had response in any 2-week period. The interval is inclusive of the later week, but not for the earlier week for the intervals. For example: Week 2 to Week 4, starting after Week 2 and ending at Week 4. Percentages are based on the number of subjects within the population. Primary efficacy period includes dose adjustments based on Week 2, Week 4 Hb values. Dose adjustments based on Week 6 Hb values are counted as Dose Adjustment and Maintenance Period.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-45 より引用

表 2.7.6.20－36　Hb 値が 12 g/dL 超 13 g/dL 以下となった被験者の割合（MITT 集団）

| Time Period | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline to Week 16 | 1 (8.3) | 5 (41.7) | 7 (53.8) | 13 (35.1) | 1 (20.0) | 2 (50.0) | 2 (40.0) | 5 (35.7) |
| Primary efficacy period (Baseline to Week 6) | 0 (0.0) | 3 (25.0) | 5 (38.5) | 8 (21.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dose adjustment and maintenance period (Week 7 to Week 16)* | 1 (8.3) | 5 (41.7) | 7 (53.8) | 13 (35.1) | 1 (20.0) | 2 (50.0) | 2 (40.0) | 5 (35.7) |
| Baseline to Week 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 2 to Week 4 | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 3 (8.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 4 to Week 6 | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 5 (38.5) | 7 (18.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 6 to Week 8 | 0 (0.0) | 3 (25.0) | 4 (30.8) | 7 (18.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 8 to Week 10 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Week 10 to Week 12 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 4 (10.8) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Week 12 to Week 14 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 2 (15.4) | 3 (8.1) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Week 14 to Week 16 | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 1 (7.7) | 3 (8.1) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 3 (21.4) |
| Week 16 to Week 18 (Follow-up) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Subject only counted once if they had response in any 2-week period. The interval will be inclusive the later week, but not for the earlier week for the intervals. For example: Week 2 to Week 4, starting after Week 2 and ending at Week 4. Percentages are based on the number of subjects within the population. Primary efficacy period includes dose adjustments based on Week 2, Week 4 Hb values. Dose adjustments based on Week 6 Hb values are counted as Dose Adjustment and Maintenance Period.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-46 より引用

4)　Hb 値の上昇速度

主要有効性評価期間中の 2 週ごとの Hb 値の平均上昇速度を，投与群ごとに表 2.7.6.20－37 に要約した．

Week 0 から Week 2 では，Hb 値の平均上昇速度は投与量の増加に伴い上昇した．Week 2 から Week 4 では，平均上昇速度は依然 MT-6548 600 mg 群で最も大きく，150 mg 群で最も小さかった．しかし，300 mg 群と 600 mg 群の平均上昇速度は，ほとんど同じであった．Week 4 から Week 6 では，平均上昇速度は 300 mg 群で最も大きく，600 mg 群で最も小さかった．しかし，平均上昇速度の投与群間の差は小さかった．

MITT 集団において，2 週間で 1 g/dL を超える Hb 値上昇を認めた被験者の割合を，試験期間ごとに表 2.7.6.20－38 に要約した．

主要有効性評価期間中，2 週間で 1 g/dL を超える Hb 値上昇は，MT-6548 300 mg 群の 41.7%（5／12 名），600 mg 群の 69.2%（9／13 名）で認められ，150 mg 群では認められなかった．ベースラインから Week 2 では，1 g/dL を超える Hb 値上昇は 300 mg 群及び 600 mg 群で最も多く認められた．Hb 値の評価に基づき 600 mg 群では治験薬が減量されたことに伴い，Week 2 から Week 4 及び Week 4 から Week 6 では 1 g/dL を超える Hb 値の上昇の発現は減少した．

用量調節維持期間中，2 週間で 1 g/dL を超える Hb 値上昇は，MT-6548 150 mg 群，300 mg 群，600 mg 群のそれぞれ 25.0%（3／12 名），16.7%（2／12 名），15.4%（2／131 名）で認められた．これら 1 g/dL を超える Hb 値上昇の多くは，各用量群で Week 6 から Week 8 に認められ，残りの多くは用量調節維持期間の終わり（Week 14 から Week 16）に認められた．Week 16 から Week 18 に 1 g/dL を超える Hb 値上昇を認めた被験者は 600 mg 群の 1 名のみで，その発現割合は 7.7%（1／13 名）であった．

主要有効性評価期間中，プラセボ群において 2 週間で 1 g/dL を超える Hb 値上昇を認めた被験者はいなかった．

用量調節維持期間中，2 週間で 1 g/dL を超える Hb 値上昇は，プラセボ-実薬群の 57.1%（8／14 名），各用量群では，プラセボ-実薬 150 mg 群，プラセボ-実薬 300 mg 群，プラセボ-実薬 600 mg 群のそれぞれ 20.0%（1／5 名），75.0%（3／4 名），80.0%（4／5 名）で認められ，MT-6548 の開始用量が多いほど発現割合は高かった．

全体として，プラセボから MT-6548 に切り替えた後に 2 週間で 1 g/dL 超の Hb 値上昇を認めた被験者のデータは，用量調節維持期間中に治験担当医師が定期的な Hb 値の評価に基づき適切に用量調節を行い，Hb 値が上昇したときは治験薬が減量されたことを示していた．加えて，多くの場合，手順に従い治験薬を減量することにより，さらなる Hb 値の上昇が防がれたことを示していた．

表 2.7.6.20－37　主要有効性評価期間の 2 週ごとの Hb 値上昇速度（MITT 集団）

| Time Period | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | Placebo (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Week 0 to Week 2 (g/dL/week)** | | | | | |
| Mean (SD) | 0.112 (0.1227) | 0.308 (0.2644) | 0.535 (0.3526) | 0.324 (0.3137) | -0.164 (0.2161) |
| Median | 0.10 | 0.35 | 0.55 | 0.30 | -0.15 |
| Q1, Q3 | 0.05, 0.18 | 0.15, 0.43 | 0.35, 0.65 | 0.10, 0.45 | -0.35, 0.00 |
| Min.; Max. | -0.1, 0.3 | -0.2, 0.8 | 0.0, 1.5 | -0.2, 1.5 | -0.6, 0.2 |
| **Week 2 to Week 4 (g/dL/week)** | | | | | |
| Mean (SD) | 0.029 (0.1751) | 0.200 (0.3075) | 0.254 (0.2810) | 0.164 (0.2720) | -0.093 (0.1880) |
| Median | 0.00 | 0.20 | 0.20 | 0.15 | -0.08 |
| Q1, Q3 | -0.13, 0.10 | 0.10, 0.23 | 0.10, 0.40 | 0.00, 0.25 | -0.15, 0.00 |
| Min.; Max. | -0.2, 0.4 | -0.3, 1.0 | -0.2, 0.8 | -0.3, 1.0 | -0.6, 0.2 |
| **Week 4 to Week 6 (g/dL/week)** | | | | | |
| Mean (SD) | 0.075 (0.3026) | 0.083 (0.3531) | 0.042 (0.3061) | 0.066 (0.3125) | 0.029 (0.2502) |
| Median | 0.17 | 0.08 | 0.00 | 0.05 | -0.03 |
| Q1, Q3 | -0.17, 0.27 | -0.10, 0.23 | -0.15, 0.35 | -0.15, 0.25 | -0.15, 0.05 |
| Min.; Max. | -0.4, 0.5 | -0.5, 0.8 | -0.4, 0.5 | -0.5, 0.8 | -0.3, 0.5 |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation
Rate of Increase in Hb = (Hb of current visit - Hb of previous visit)/2 (weeks)
VADA: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-47 より引用

表 2.7.6.20－38　2 週間で 1 g/dL 超の Hb 値上昇を認めた被験者の割合（MITT 集団）

| Time Period | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline to Week 16 | 3 (25.0) | 6 (50.0) | 10 (76.9) | 19 (51.4) | 1 (20.0) | 3 (75.0) | 4 (80.0) | 8 (57.1) |
| Primary efficacy period (Baseline to Week 6) | 0 (0.0) | 5 (41.7) | 9 (69.2) | 14 (37.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dose adjustment and maintenance period (Week 7 to Week 16)* | 3 (25.0) | 2 (16.7) | 2 (15.4) | 7 (18.9) | 1 (20.0) | 3 (75.0) | 4 (80.0) | 8 (57.1) |
| Baseline to Week 2 | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 7 (53.8) | 9 (24.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 2 to Week 4 | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 3 (8.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 4 to Week 6 | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 1 (7.7) | 3 (8.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 6 to Week 8 | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 4 (10.8) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 4 (80.0) | 5 (35.7) |
| Week 8 to Week 10 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Week 10 to Week 12 | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) |
| Week 12 to Week 14 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Week 14 to Week 16 | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 2 (5.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 16 to Week 18 (Follow-up) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Subject only counted once if they had response in any 2-week period. The interval was inclusive the later week, but not for the earlier week for the intervals. For example: Week 2 to Week 4, starting after Week 2 and ending at Week 4. Percentages are based on the number of subjects within the population. Primary efficacy period includes dose adjustments based on Week 2, Week 4 Hb values. Dose adjustments based on Week 6 Hb values are counted as Dose Adjustment and Maintenance Period.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―1 Table-48 より引用

5)　その他の臨床検査値パラメータ

主要有効性評価期間，用量調節維持期間及び全体における有害事象共通用語規準（以下，CTCAE）version 4.0 でグレード 3 以上の臨床検査値異常を，投与群ごとに表 2.7.6.20－39 に要約した．

(a)　主要有効性評価期間

MT-6548 群でグレード 3 以上の異常が認められた臨床検査項目は，グルコース高値｛MT-6548 150 mg 群の 8.3%（1／12 名）｝，カリウム高値｛300 mg 群の 8.3%（1／12 名）｝，ナトリウム低値｛150 mg 群の 8.3%（1／12 名）｝，リンパ球数低値｛600 mg 群の 7.7%（1／13 名）｝であった．また，プラセボ群でグレード 3 以上の異常が認められた臨床検査項目は，グルコース高値｛7.1%（1／14 名）｝であった．

(b)　用量調節維持期間

10 週間の用量調節維持期間中に，グレード 3 以上の臨床検査値異常は 9 件認められた．このうち 8 件は MT-6548 群で認められ，1 件はプラセボ-実薬 600 mg 群で認められたリンパ球数低値であった．

MT-6548 群では，カリウム高値が 10.8%（4／37 名）で認められた．4 名の内訳は，600 mg 群の 2 名，150 mg 群及び 300 mg の各 1 名であった．加えて，グルコース高値｛MT-6548 150 mg 群の 8.3%（1／12 名）｝，リン酸塩低値｛MT-6548 150 mg 群の 8.3%（1／12 名）｝，ナトリウム低値｛MT-6548 150 mg 群の 8.3%（1／12 名）｝，リンパ球数低値｛MT-6548 300 mg 群の 8.3%（1／12 名）｝が認められた．

肝機能検査値異常を認めた被験者の割合を，投与群ごとに表 2.7.6.20－40 に要約した．

ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上又は 3 倍未満，ビリルビンが基準値上限の 3 倍以上，AST が基準値上限の 3 倍以上となった被験者はいなかった．その他の表 2.7.6.20－40 に示した肝機能検査値異常は，用量調節維持期間中の Weeks 12, Week 14 及び Week 16 で認められた．肝機能検査値異常は 2 名に認められ，その内訳は MT-6548 300 mg 群及び 600 mg 群の各 1 名であった．2 名の肝機能検査値異常は，完全に回復した．

表 2.7.6.20－39　有害事象共通用語規準グレード 3 以上の臨床検査値異常を認めた被験者の割合（安全性解析対象集団）

| Laboratory Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) | Total (N=51) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | |
| Glucose (High) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 2 (3.9) |
| Potassium (High) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| Sodium (Low) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| Lymphocytes (Low) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period*** | | | | | | | | | |
| Glucose (High) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| Phosphate (Low) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| Potassium (High) | 1 (8.3) | 1 (8.3) | 2 (15.4) | 4 (10.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (7.8) |
| Sodium (Low) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| Lymphocytes (Low) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (2.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) | 2 (3.9) |

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with non-missing; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects within the population.
CTCAE Grade 3 thresholds: Glucose (high) >250 to 500 mg/dL; potassium (high) >6.0 to 7.0 mmol/L; sodium (low) <130 to 120 mmol/L; lymphocytes (low) <500 to 200/$mm^3$; phosphate (low) <2.0 to 1.0 mg/dL.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―1 Table-49 より引用

表 2.7.6.20－40　肝機能検査値異常を認めた被験者の割合（安全性解析対象集団）

| Laboratory Parameter | VADA 150 mg (N=12) n (%) | VADA 300 mg (N=12) n (%) | VADA 600 mg (N=13) n (%) | VADA Total (N=37) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) | Total (N=51) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **ALT ≥2× & <3× ULN** | | | | | | | | | |
| Week 14 | 0 (0.00) | 1 (8.33) | 0 (0.00) | 1 (2.70) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.96) |
| **AST ≥2× & <3× ULN** | | | | | | | | | |
| Week 12 | 0 (0.00) | 1 (8.33) | 0 (0.00) | 1 (2.70) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.96) |
| Week 16 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (7.69) | 1 (2.70) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.96) |
| **Bilirubin ≥2× & <3× ULN** | | | | | None | | | | |
| **ALT ≥3× ULN** | | | | | | | | | |
| Week 12 | 0 (0.00) | 1 (8.33) | 0 (0.00) | 1 (2.70) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (1.96) |
| **AST ≥3× ULN** | | | | | None | | | | |
| **Bilirubin ≥3×** | | | | | None | | | | |

ALT: alanine aminotransferase; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with non-missing; PBO = placebo, ULN: upper limit of normal
Percentages are based on the number of subjects within the population.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—1 Table-50 より引用

(3)　バイタルサイン（血圧）

主要有効性評価期間又は用量調節維持期間に，明らかな用量依存性の収縮期血圧又は拡張期血圧の上昇は認められなかった．

主要有効性評価期間又は用量調節維持期間に，明らかな用量依存性の心拍数の上昇は認められなかった．

### 2.7.6.20.2.5　薬物動態

Week 4 の投与前の MT-6548 及び代謝物の血漿中濃度を，PK 解析対象集団（Week 4 の投与前 PK データがある安全性解析対象集団の全被験者）を対象に，全体及び投与量別に表 2.7.6.20－41 に要約した．

投与前の血漿中濃度及び投与量で補正した投与前の血漿中濃度を，MT-6548 については図 2.7.6.20－2 及び図 2.7.6.20－3 に，O-グルクロン酸抱合体については図 2.7.6.20－4 及び図 2.7.6.20－5 に，アシルグルクロン酸抱合体については図 2.7.6.20－6 及び図 2.7.6.20－7 に投与群ごとに示した．

Week 4 の投与前に測定した血漿中 MT-6548 濃度は，投与量の増加に伴い上昇した（表 2.7.6.20－41）．投与量で補正した MT-6548 の 3 つの用量群における血漿中濃度は重なっており（図 2.7.6.20－3），MT-6548 の血漿中濃度は用量に比例して増加することが示唆された．また，Week 4 の投与前の血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度も投与量の増加に伴い上昇した．アシルグルクロン酸抱合体は，MT-6548 150 mg 群の血漿からは検出されなかったが，MT-6548 300 mg 群及び 600 mg 群では検出可能なレベルのアシルグルクロン酸抱合体が認められた．

表 2.7.6.20－41 Week 4 投与前の MT-6548 及び代謝物の血漿中濃度（PK 解析対象集団）

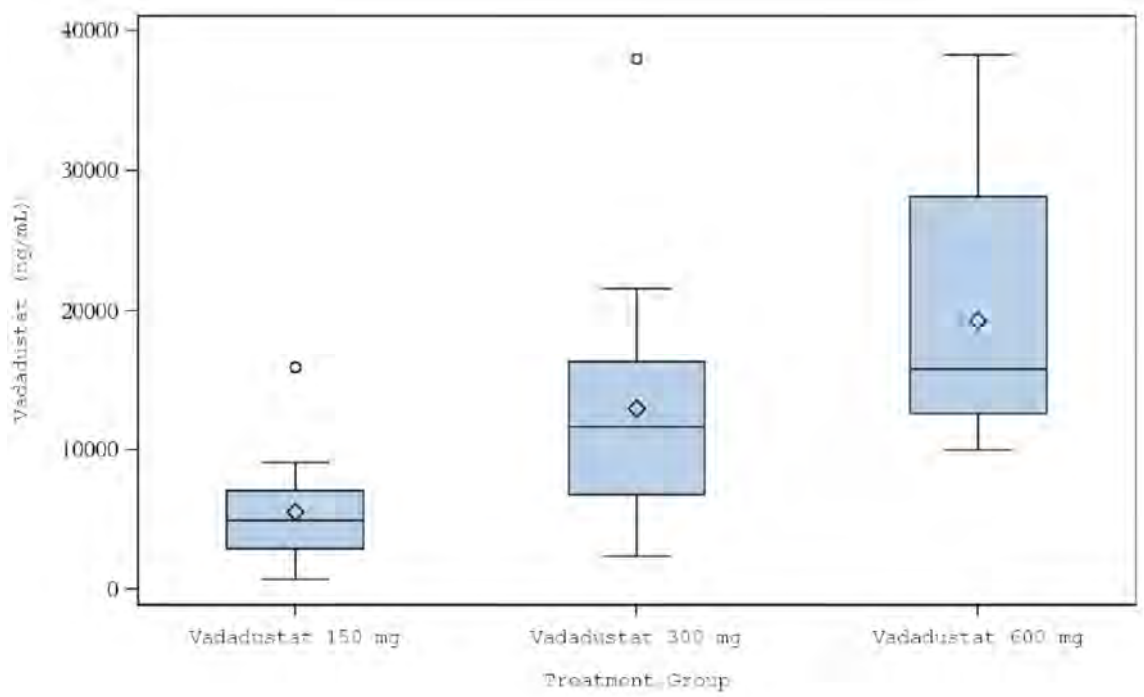
| Compound | Vadadustat 150 mg (N=12) | Vadadustat 300 mg (N=12) | Vadadustat 600 mg (N=13) |
|---|---|---|---|
| **Vadadustat (ng/mL)** | | | |
| Geometric mean | 4032.57 | 10024.48 | 17512.08 |
| (Geometric SD) | (2.54) | (2.18) | (1.56) |
| Geo. CV (%) | 117.36 | 91.34 | 46.85 |
| Mean | 5530.9 | 12955.8 | 19291.5 |
| (SD) | (4168.86) | (9771.65) | (9325.30) |
| SE | 1203.45 | 2820.83 | 2586.37 |
| CV (%) | 75.37 | 75.42 | 48.34 |
| Median | 4905.0 | 11650.0 | 15800.0 |
| (Q1, Q3) | (2920.0, 7075.0) | (6755.0, 16300.0) | (12600.0, 28200.0) |
| Min.; Max. | 696; 15900 | 2400; 38000 | 9990; 38300 |
| ***O*-glucuronide (ng/mL)** | | | |
| Geometric mean | 1978.53 | 8586.36 | 12443.29 |
| (Geometric SD) | (3.73) | (3.09) | (2.26) |
| Geo. CV (%) | 215.81 | 160.33 | 97.37 |
| Mean | 3914.7 | 12358.6 | 16586.2 |
| (SD) | (5772.39) | (7586.73) | (12363.44) |
| SE | 1666.34 | 2190.10 | 3429.00 |
| CV (%) | 147.46 | 61.39 | 74.54 |
| Median | 2270.0 | 13800.0 | 12200.0 |
| (Q1, Q3) | (1490.0, 3655.0) | (6185.0, 17900.0) | (5570.0, 24600.0) |
| Min.; Max. | 126; 21700 | 633; 23900 | 3750; 43100 |
| **Acyl-glucuronide (ng/mL)** | | | |
| Geometric mean | — | 23.400 | 24.888 |
| (Geometric SD) | — | — | (1.995) |
| Geo. CV (%) | — | — | 78.15 |
| Mean | 0.00 | 1.95 | 8.99 |
| (SD) | (0.000) | (6.755) | (16.430) |
| SE | 0.000 | 1.950 | 4.557 |
| CV (%) | — | 346.410 | 182.714 |
| Median | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Q1, Q3 | 0.00, 0.00 | 0.00, 0.00 | 0.00, 10.60 |
| Min.; Max. | 0.0; 0.0 | 0.0; 23.4 | 0.0; 46.0 |
| **Time between prior dose and PK sample collection (hours)** | | | |
| Geometric mean | 25.419 | 26.412 | 25.940 |
| (Geometric SD) | (1.125) | (1.113) | (1.107) |
| Geo. CV (%) | 11.81 | 10.71 | 10.18 |
| Mean | 25.58 | 26.55 | 26.07 |
| (SD) | (2.994) | (2.880) | (2.802) |
| SE | 0.864 | 0.832 | 0.777 |
| CV (%) | 11.704 | 10.848 | 10.750 |
| Median | 26.23 | 26.03 | 25.88 |
| (Q1, Q3) | (23.04, 27.00) | (25.29, 27.67) | (25.00, 27.00) |
| Min.; Max. | 21.0; 30.7 | 22.3; 31.8 | 22.4; 33.8 |

BLQ: below the limit of quantification; CV (%): coefficient of variance; Geo. CV (%): geometric coefficient of variance; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; PK: pharmacokinetic; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation; SE: standard error

Percentages are based on the number of subjects within the population. Concentration contains BLQ values are treated as 0 for all summary statistics except geometric mean and its related parameters.

Vadadustat: MT-6548

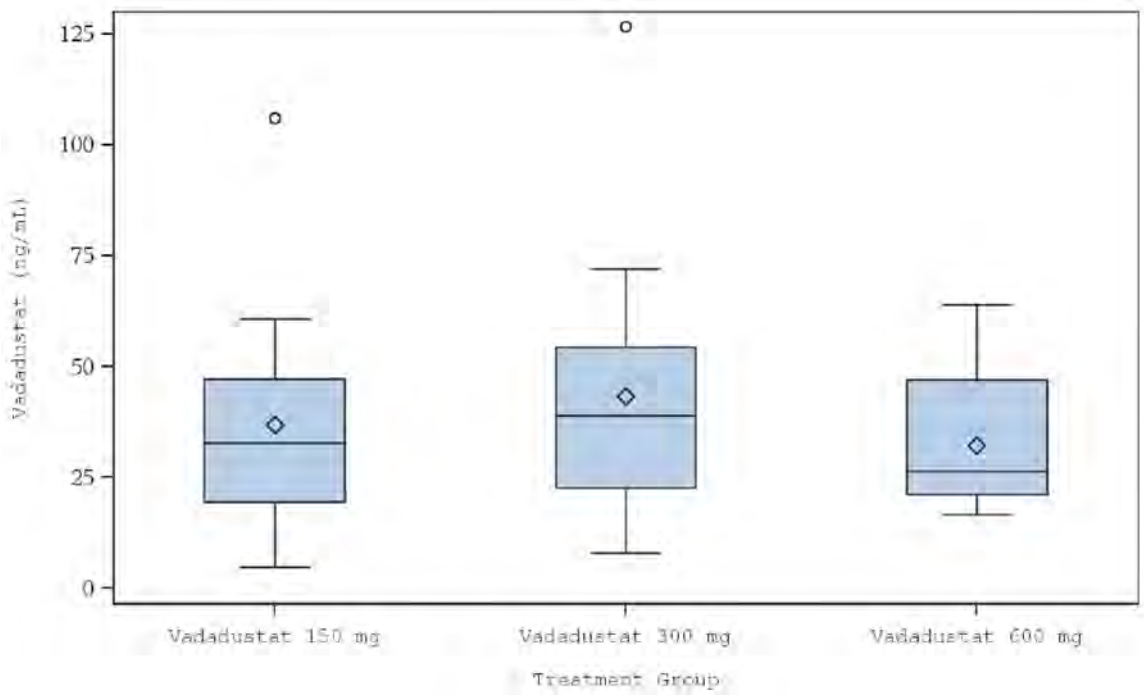
5.3.5.1—1 Table-25 より引用




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

**図 2.7.6.20－2　Week 4 投与前の血漿中 MT-6548 濃度**

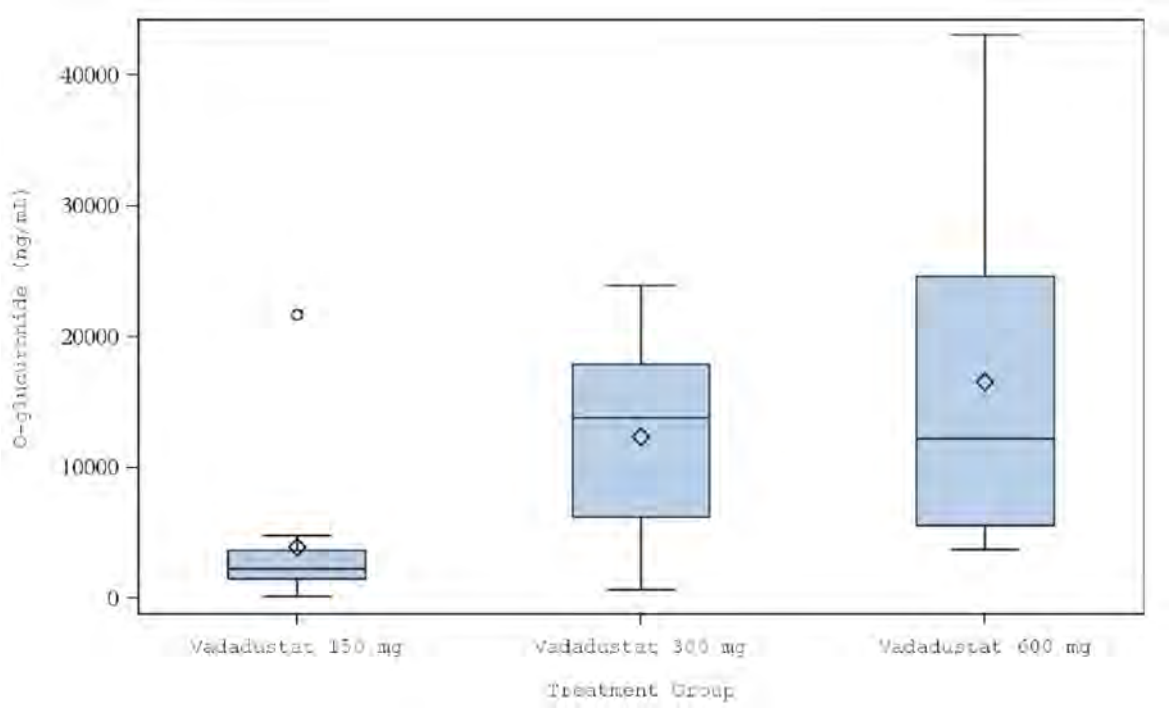
5.3.5.1―1 Figure 6 より引用




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

図 2.7.6.20－3　投与量で補正した，Week 4 投与前の血漿中 MT-6548 濃度

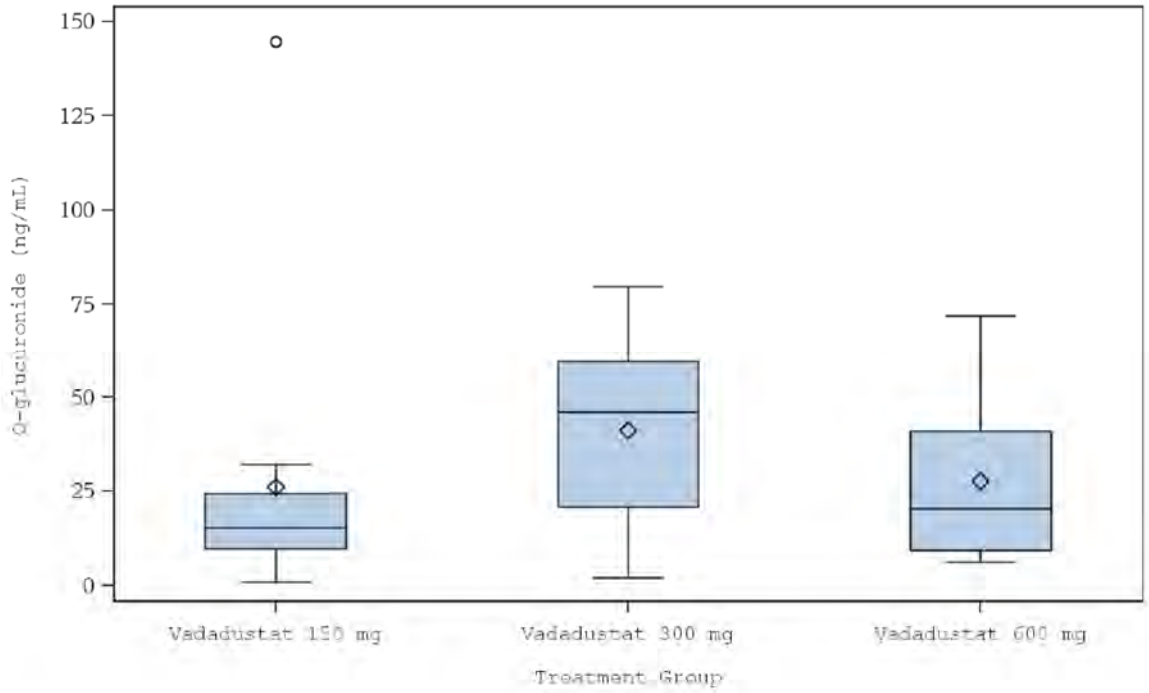
5.3.5.1—1 Figure 7 より引用




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

図 2.7.6.20－4　Week 4 投与前の血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度

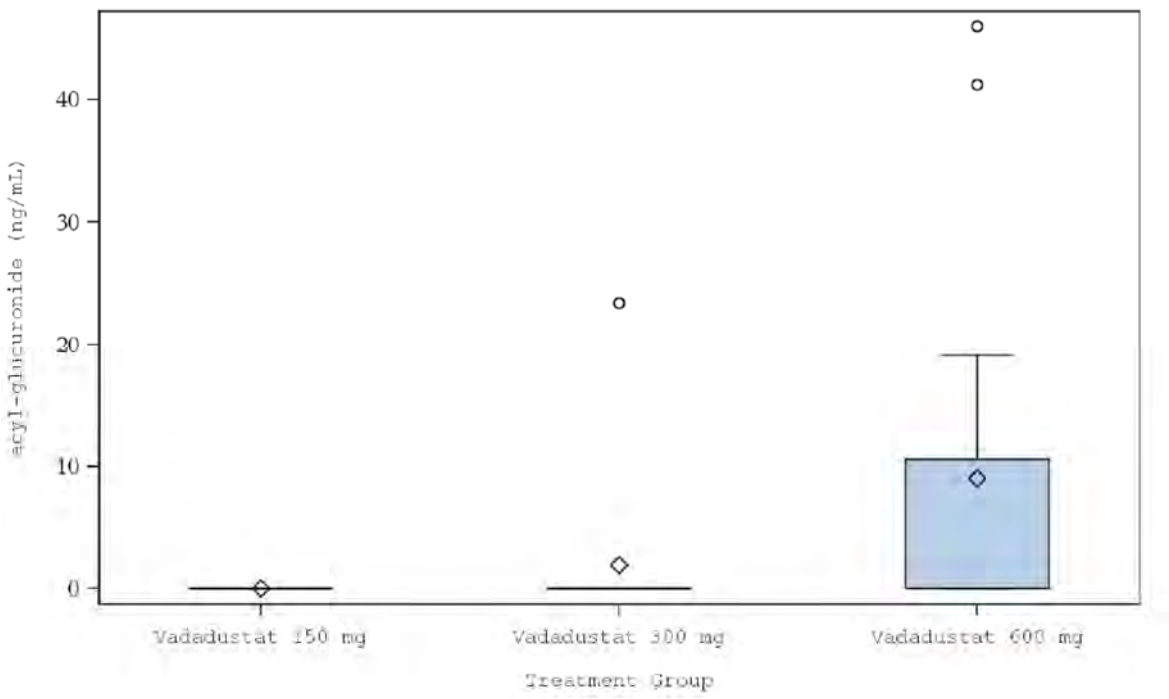
5.3.5.1—1 Figure 8 より引用




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

**図 2.7.6.20－5　投与量で補正した，Week 4 投与前の血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度**

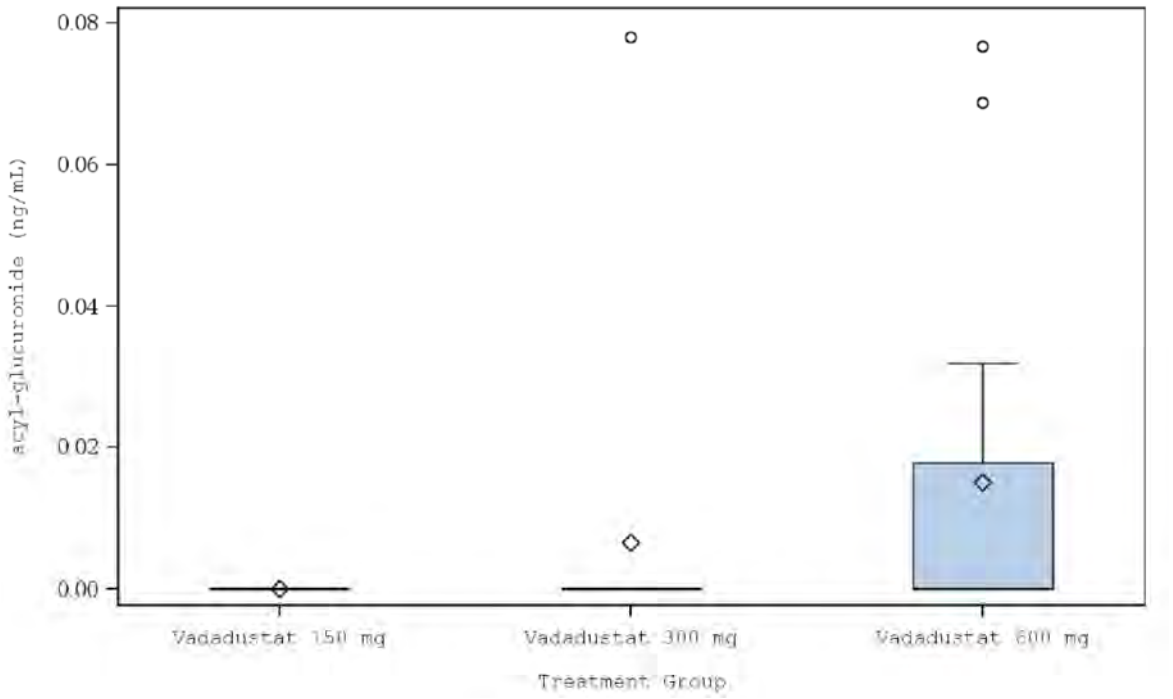
5.3.5.1—1 Figure 9 より引用




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

**図 2.7.6.20－6　Week 4 投与前の血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度**

5.3.5.1—1 Figure 10 より引用




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

**図 2.7.6.20－7　投与量で補正した，Week 4 投与前の血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度**

5.3.5.1—1 Figure 11 より引用

### 2.7.6.20.3 結論

本治験は，プラセボを対照とした 6 週間の二重盲検期間と 10 週間の用量調節維持期間の 2 つの部分から構成された．NDD-CKD に伴う貧血を有する日本人成人被験者に，MT-6548 を 1 日あたり 150 mg，300 mg 又は 600 mg の用量で経口投与したとき，主要有効性評価期間終了時の平均 Hb 値はプラセボ群と比較して統計学的に有意に上昇した（MT-6548 150 mg 群；p=0.0045，300 mg 群；p<0.0001，600 mg 群；p<0.0001）．最初に MT-6548 群にランダム化され 16 週間の投与を完了した被験者の 90.9%は，投与期間終了時の Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内であった．

主要有効性評価期間中, 少なくとも 1 件の有害事象を報告した被験者の割合は, MT-6548 150 mg 群（33.3%）及びプラセボ群（35.7%）と比較して，MT-6548 300 mg 群（58.3%）及び 600 mg 群（53.8%）で高かった．主要有効性評価期間中及び用量調節維持期間中に認められた有害事象の多くは，程度が軽度又は中等度であり，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された．

MT-6548 の投与を受けた被験者のうち 3 名以上に認められた有害事象（PT）は，主要有効性評価期間（MT-6548 群）では高血圧（5 名，13.5%）及び悪心（3 名，8.1%），用量調節維持期間（MT-6548 群及びプラセボ-実薬群）ではウイルス性上気道感染（4 名，7.8%），動静脈シャント手術（3 名，5.9%），便秘（3 名，5.9%）及び下痢（3 名，5.9%）であった．

本治験で得られた MT-6548 に関する PK, 有効性及び安全性プロファイルは, 日本人の NDD-CKD に伴う貧血患者を対象として，第 III 相試験で MT-6548（150～600 mg/日）を更に評価することを支持するものであった．

### 2.7.6.20.4 死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

**被験者識別コード 21001-002（MT-6548 600 mg群）：Interstitial lung disease（間質性肺疾患）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日<br>（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の<br>処置 | 治験薬との<br>因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）<br>報告事象名 | | | | | |
| Interstitial lung disease<br>間質性肺疾患 | Interstitial pneumonia | 軽度 | 2017/04/10<br>（Day 111） | 2017/04/24<br>回復 | 処置なし | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：85 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>食欲減退，高血圧，高尿酸血症，末梢動脈閉塞性疾患，頚動脈狭窄，腰部脊柱管狭窄症，便秘，慢性胃炎，高コレステロール血症，糸球体腎炎 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Furosemide，Esomeprazole Magnesium，Topiroxostat，Rosuvastatin calcium，Eicosapentaenoic acid ethyl ester，Acetylsalicylic acid，Sarpogrelate hydrochloride，Mecobalamin，Glycyrrhiza SPP. Root，Paeonia lactiflora root（Herbal medicine），Sodium ferrous citrate，Cilostazol，Lactulose syrup，Cilnidipine，Calcium polystyrene sulfonate solution，Domperidone，Telmisartan，Lyo-Diamin，Lidocaine hydrochloride，Dimeticone，Flumazenil，Midazolam，Lidocaine，Bifidobacterium NOS | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 600 mg | 2016/12/21（Day 1）- 2017/02/02（Day 44） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 600 mg | 2017/02/03（Day 45）- 2017/04/12（Day 113） |

**経過**

2017 年 3 月 15 日（Day 85）に，被験者は食欲不振のため胸部 CT 検査を受け，肺間質性の異常と腫瘍のような陰影が認められた．2017 年 3 月 28 日（Day 98）に，被験者は呼吸器科の医師により，特発性肺線維症の疑いと診断された．関連する病歴には，10 年を超える喫煙歴があり，喫煙は 2004 年にやめていた．2017 年 4 月 10 日（Day 111）に，被験者は間質性肺炎を発現した．程度は軽度と考えられ，同日精密検査を実施するために入院した．有害事象発現前の治験薬の最終服用日は 2017 年 4 月 10 日（Day 111）であった．被験者は気管支鏡検査を実施した．入院中に，間質性肺炎の治療薬は投与されなかった．治験薬は休薬されず，用量も変更されなかった．被験者は，2017 年 4 月 11 日（Day 112）に退院した．被験者は，2017 年 4 月 12 日（Day 113）に，用量調節維持期間を完了した．間質性肺炎は，2017 年 4 月 24 日（Day 116）に回復した．2017 年 4 月 24 日（Day 125）に，被験者は更に呼吸検査を受けた．そして，肺間質性の異常と腫瘍のような陰影（以前，特発性肺線維症であると考えられた）は間質性肺炎と診断され，悪性のものではなかった．被験者はマイコプラズマ，かび，ちり，アスベスト，鳥タンパク質又は農業からの穀物の粉末の曝露はなかったことが確認された．間質性肺炎の症

状は，安定していた.

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，間質性肺炎は入院を伴ったことから重篤で，治験薬との関連なしと判断した．治験担当医師は，喫煙歴が有害事象の原因となった可能性は低いと考えた.

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

86 歳男性は，間質性肺炎の重篤な有害事象により入院した．本事象は治験薬投与開始 110 日後及び直近の投与同日に発現した．本事象の原因は示されなかった．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと判断した．喫煙に関連した間質性肺疾患には一般に知られているよりも様々なものがあるため，喫煙歴は交絡因子の 1 つであった可能性がある．喫煙との関連を正確に診断するためには，臨床検査，画像検査及び病理検査を組み合わせて検討することが必要であった.

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Nausea（悪心），Diarrhoea（下痢），Hyperkalaemia（高カリウム血症），Diarrhoea（下痢），Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）

**被験者識別コード 21007-003（MT-6548 300 mg群）：End stage renal disease（末期腎疾患）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日<br>（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の<br>処置 | 治験薬との<br>因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）<br>報告事象名 | | | | | |
| End stage renal disease<br>末期腎疾患 | Progression to end-stage renal disease | 高度 | 2017/03/13<br>（Day 90） | 2017/04/14<br>回復したが後遺症あり | 投与中止 | 関連なし |

**背景**

| | | |
|---|---|---|
| 人種：日本人 | 性別：女性 | 登録時年齢：82 歳 |
| 病歴：<br>高血圧，硝子体浮遊物，高脂血症，胃食道逆流性疾患，大動脈解離，大動脈瘤，皮膚そう痒症，慢性気管支炎，白内障，高リン酸塩血症，神経痛，糖尿病 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Amlodipine，Lansoprazole，Pitavastatin，Pranoprofen，Carbocisteine，Betamethasone butyrate propionate，Olmesartan medoxomil，Mucopolysacch-a ride polysulfuric acid ester，Loxoprofen sodium，Paracetamol，Rebamipide，Herbal preparation，Cefcapene pivoxil hydrochloride，Gentamicin sulfate，Carbazochrome sodium sulfonate，Tranexamic acid | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 300 mg | 2016/12/14（Day 1）- 2017/01/25（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 300 mg，450 mg | 2017/01/26（Day 44）- 2017/03/13（Day 90） |

**経過**

2017 年 3 月 8 日（Day 84），被験者は Week 12 の来院にて，BUN 90.6 mg/dL（正常範囲：8.0～22.0 mg/dL），クレアチニン 6.32 mg/dL（正常範囲：0.61～1.04 mg/dL），Hb 値 8.1 g/dL（正常範囲：13.5～17.6 g/dL）であり，倦怠感が認められた．臨床検査の結果から，治験担当医師は被験者に連絡し，2017 年 3 月 13 日（Day 90）の追加来院を予定した．2017 年 3 月 13 日（Day 90），被験者は末期腎疾患（ESRD）への進行を来した．程度は軽度と考えられ，同日入院した．関連する病歴には，慢性腎臓病（CKD）{2016 年 11 月 2 日（Day -42）～}，腎性貧血 {2016 年 11 月 2 日（Day -42）～}，胸部大動脈瘤及び大動脈弓の限局性解離があった．2017 年 3 月 13 日（Day 90）の顕微鏡検査では，強拡大 1 視野（HPF）あたり RBC 1 未満，HPF あたり WBC 5～9，HPF あたり上皮細胞 1 未満，HPF あたり尿細管上皮 5～9 であり，硝子様円柱，顆粒円柱及びろう様円柱のすべてが陽性であった．2017 年 3 月 13 日（Day 90），遊離トリヨードサイロニン（F-T3）1.61 pg/mL（正常範囲：2.49～3.58 pg/mL），遊離サイロキシン（F-T4）0.68 pg/mL（正常範囲：0.71～1.12 pg/mL）であった．また，2017 年 3 月 13 日（Day 90）の尿検査結果は，透明な麦藁色で細菌及び亜硫酸塩は陰性であった．2017 年 3 月 13 日（Day 90）の臨床検査結果は，BUN 107.5 mg/dL（正常範囲：8.0～22.0 mg/dL），Hb 値 7.8 g/dL（正常範囲：13.5～17.5 g/dL）及びクレアチニン 7.95 mg/dL（正常範囲：0.61～1.04 mg/dL）であったことから，治験担当医師は腎機能の急激な悪化及び腎性貧血を呈していると考えた．2017 年 3 月 13 日

（Day 90）の心電図及び胸部X線の結果には臨床的問題は認められなかった．また，血小板数は 58 k/μL（正常範囲：153～339 k/μL）に減少し，被験者は低体温及び詳細不明の「精神障害」を発現した．被験者は RBC 輸血を受けた．2017 年 3 月 15 日（Day 92），意識レベルの低下が認められた．経皮的動脈血酸素飽和度（$SpO_2$）は 83%で，透析が開始された．実施医療機関での臨床検査結果は，Hb 値 7.8 g/dL（正常範囲：13.5～17.5 g/dL），BUN 121.3 mg/dL（正常範囲：8.0～22.0 mg/dL），クレアチニン 9.62 mg/dL（正常範囲：0.61～1.04 mg/dL）及びカリウム 6.5 mEq/L（正常範囲：3.6～5.0 mEq/L）であった．2017 年 3 月 16 日（Day 93），2 L の酸素吸入療法が開始された．$SpO_2$ は 86%であった（室内気吸入下又は酸素吸入下のいずれか不明）．2017 年 3 月 16 日（Day 93）の臨床検査結果は，Hb 値 6.7 g/dL（正常範囲：13.5～17.5 g/dL），BUN 72.6 mg/dL（正常範囲：8.0～22.0 mg/dL），クレアチニン 5.59 mg/dL（正常範囲：0.61～1.04 mg/dL），カリウム 4.4 mEq/L（正常範囲：3.6～5.0 mEq/L），血小板数 35 k/μL（正常範囲：153～339 k/μL）及び体温 35.7°C であった．同日，被験者は再度 RBC 輸血を受けた．2017 年 3 月 17 日（Day 94），酸素補給量は 6 L まで増加され，被験者は再度 RBC 輸血を受けた．2017 年 3 月 17 日（Day 94）の臨床検査結果は，Hb 値 8.5 g/dL（正常範囲：13.5～17.5 g/dL），BUN 59.5 mg/dL（正常範囲：8.0～22.0 mg/dL），クレアチニン 4.05 mg/dL（正常範囲：0.61～1.04 mg/dL），カリウム 3.6 mEq/L（正常範囲：3.6～5.0 mEq/L）及び血小板数 95 k/μL（正常範囲：153～339 k/μL）に改善した．2017 年 3 月 21 日（Day 98）及び 2017 年 3 月 23 日（Day 100），被験者は再度 RBC 輸血を受けた．2017 年 3 月 23 日（Day 100），定期的な透析（週 3 回）のために血液透析用シャントが造設された．実施医療機関での臨床検査結果は，Hb 値 8.6 g/dL（正常範囲：13.5～17.5 g/dL），BUN 62.4 mg/dL（正常範囲：8.0～22.0 mg/dL），クレアチニン 4.33 mg/dL（正常範囲：0.61～1.04 mg/dL），カリウム 3.6 mEq/L（正常範囲：3.6～5.0 mEq/L），血小板数 67 k/μL（正常範囲：153～339 k/μL），体温 36.3°C 及び $SpO_2$ 95%であった．2017 年 3 月 24 日（Day 101），2017 年 3 月 27 日（Day 104），2017 年 3 月 29 日（Day 106），2017 年 3 月 31 日（Day 108），2017 年 4 月 3 日（Day 111），2017 年 4 月 5 日（Day 113），2017 年 4 月 10 日（Day 118）及び 2017 年 4 月 12 日（Day 120），被験者は Epogen（エポエチンアルファ）3000 IU を投与された．その他，詳細不明の「精神障害」に対して，hydroxyzine embonate，ハロペリドール，トラゾドン，抑肝散，リスペリドン，並びに，エスゾピクロン及びラメルテオンが投与された．2017 年 3 月 31 日（Day 108），定期的な透析が開始された．2017 年 4 月 3 日（Day 111）の臨床検査結果は，BUN 46.4 mg/dL（正常範囲：8.0～22.0 mg/dL），クレアチニン 3.58 mg/dL（正常範囲：0.61～1.04 mg/dL），Hb 値 8.0 mg/dL（正常範囲：13.5～17.5 mg/dL）及び血小板数 120 k/μL（正常範囲：153～339 k/μL）であった．2017 年 3 月 13 日（Day 90），ESRD への進行により MT-6548 の投与は永続的に中止され，2017 年 4 月 14 日（Day 122），当該事象は回復したが後遺症（慢性透析）ありと判定された．被験者は同日，治験を中止した．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，ESRD への進行は入院を伴ったこと及び医学的に重要であったことから，重篤と判断した．治験薬との関連はなく，治験薬以外の原因として，高血圧による CKD の増

悪と記載した.

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

82 歳女性は，CKD（2016 年 10 月～）及び 20 年の高血圧歴があり，慢性透析を必要とする ESRD への進行の重篤な有害事象により入院した．本事象は治験薬投与開始 90 日後及び直近の投与 1 日後に発現した．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと判断した．重篤な有害事象報告書に基づくと，治験薬投与により CKD が増悪したという所見はなく，本事象は高血圧により原疾患の CKD が自然進行したものとみられた．治験薬の投与は中止され，被験者は慢性透析（週 3 回）を開始して，本事象は軽快した.

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Nausea（悪心），Tooth loss（歯の脱落），Face injury（顔面損傷），Laceration（裂傷），Haemoptysis（喀血），Hypothyroid-ism（甲状腺機能低下症），Diarrhoea（下痢），Constipation（便秘）

**被験者識別コード 21014-003（MT-6548 600 mg群）：Asthma（喘息）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日<br>（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の<br>処置 | 治験薬との<br>因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）<br>報告事象名 | | | | | |
| Asthma<br>喘息 | Asthmatoid bronchitis | 中等度 | 2017/02/06<br>（Day 66） | 2017/02/24<br>回復 | 処置なし | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：75 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>喘息，糖尿病，脂質異常症，高血圧，アレルギー性鼻炎，脳梗塞，白内障，糖尿病網膜症，慢性副鼻腔炎，高尿酸血症，誤嚥性肺炎，結膜炎 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Voglibose，Rosuvastatin calcium，Clopidogrel bisulfate，Candesartan cilexetil，Esomeprazole，Eicosapentaenoic acid ethyl ester，Allopurinol，Nifedipine，Pranoprofen，Ambroxol hydrochloride，Sodium polystyrene sulfonate，Nifedipine | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 600 mg | 2016/12/03（Day 1）～2017/01/13（Day 42） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 600 mg | 2017/01/14（Day 43）～2017/03/25（Day 113） |

**経過**

2017 年 2 月 6 日（Day 66），被験者は喘息様気管支炎を発現した．程度は中等度と考えられた．また，関連症状である咳嗽及び喀出も発現した．同日に採取された喀痰培養でインフルエンザ菌陽性であった．2017 年 2 月 10 日（Day 70），被験者は Week 10 の予約来院時に食欲不振を発現していた．胸部Ｘ線は陰性，$SpO_2$ 89%及び CRP 5.34（単位及び正常範囲の報告なし）であった．治験担当医師は入院を勧めたが，被験者は拒否した．なお，被験者には，気管支喘息｛2015 年 10 月 31 日（Day -399）～2017 年 2 月 10 日（Day 70）アンブロキソール塩酸塩 30 mg/日（1 日 2 回投与），2017 年 2 月 10 日（Day 70）以降 45 mg/日（1 日 3 回投与）に増量｝の既往歴があった．また，2017 年 2 月 10 日（Day 70），被験者はアミノフィリン 125 mg，塩化カリウムを含む特定不能の炭水化物類 200 mL，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 125 mg，ブロムヘキシン塩酸塩 2 mL 及びサルブタモール硫酸塩 0.5 mL を単回投与された．2017 年 2 月 10 日（Day 70）から，クラリスロマイシン 400 mg/日（1 日 2 回），ツロブテロール 2 mg/日（1 日 1 回），プロピオン酸エステル／サルメテロール 200 µg/日（1 日 2 回）及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩 90 mg/日（1 日 3 回）の投与が新たに追加された．2017 年 2 月 15 日（Day 75），被験者は喘息様気管支炎の増悪により入院した．程度は中等度と考えられた．同日，ツロブテロールの投与中止を含む治療変更が行われ，2017 年 2 月 16 日（Day 76）プロピオン酸エステル／サルメテロールは 500 µg/日（1 日 2 回）に増量，2017 年 2 月 17 日（Day 77）クラリスロマイシンは 200 mg/日（1 日 1 回）に減量された．本事象による

治験薬の用量変更はなかった．2017 年 2 月 16 日（Day 76），被験者は症状未回復のまま退院．2017 年 2 月 23 日（Day 83），クラリスロマイシン及びデキストロメトルファン臭化水素酸塩の投与が中止され，アンブロキソール塩酸塩は当初の投与量 30 mg/日（1 日 2 回）に減量された．2017 年 2 月 24 日（Day 84），プロピオン酸エステル／サルメテロールの投与が中止された．当該事象は，2017 年 2 月 24 日（Day 84）に回復したと考えられた．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，喘息様気管支炎は入院を伴ったことから重篤で，治験薬との関連なしと判断した．医師は，本事象は偶発的な事象（特定不能）であると判断した．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

75 歳男性は，喘息様気管支炎の重篤な有害事象により入院した．本事象は治験薬投与開始 74 日後及び直近の投与 1 日後に発現した．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと判断した．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

なし

**被験者識別コード 21014-005（プラセボ 300 mg群）：Influenza（インフルエンザ）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日<br>（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の<br>処置 | 治験薬との<br>因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）<br>報告事象名 | | | | | |
| Influenza<br>インフルエンザ | Influenza infection | 中等度 | 2017/04/07<br>（Day 54） | 2017/04/27<br>回復 | 処置なし | 関連なし |

**背景**

| | | |
|---|---|---|
| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：89 歳 |
| 病歴：<br>糖尿病，高血圧，脳梗塞，白内障，良性前立腺肥大症，慢性胃炎，骨関節症，変形性脊椎症，坐骨神経痛，心筋虚血 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Voglibose，Cilostazol，Lansoprazole，Tamsulosin，Clopidogrel，Valsartan，Sodium polystyrene sulfonate，Ketoprofen，Vildagliptin | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | プラセボ 300 mg | 2017/02/13（Day 1）～2017/03/27（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 300 mg | 2017/03/28（Day 44）～2017/06/05（Day 113） |

**経過**

2017 年 2 月 13 日（Day 1），被験者のバイタルサインは，体温 35.8°C，血圧 132／60 mmHg，呼吸数 20 回/分及び心拍数 85 拍/分（bpm）であった．

2017 年 4 月 7 日（Day 54），被験者は 38.0°C の発熱を発現し，病院を受診．詳細不明のインフルエンザ検査により，インフルエンザウイルス感染の診断が確定した．2017 年 4 月 7 日（Day 54）から，ザナミビル 10 mg 1 日 2 回（吸入）による治療が開始された．2017 年 4 月 10 日（Day 59）頃，被験者は更に食欲不振を伴うめまい感を発現し，体調不良のため Week 8 の来院ができなかった．2017 年 4 月 14 日（Day 61），ザナミビルの投与は中止された．

2017 年 4 月 15 日（Day 62），被験者は休養及び軽症インフルエンザ感染の治療のために入院した．程度は中等度と考えられた．同日のバイタルサインは体温 35.6°C，血圧 147／60 mmHg，呼吸数 20 回/分及び心拍数 94 bpm で，WBC は 2500（単位及び正常範囲の報告なし）であった．何らかの電解質を含むアミノ酸 500 mL の 1 日 1 回静脈内投与｛2017 年 4 月 15 日（Day 62）～2017 年 4 月 18 日（Day 65）｝，乳酸ナトリウム／塩化カリウム／塩化ナトリウム／塩化カルシウム 500 mL の持続静脈内投与｛2017 年 4 月 15 日（Day 62）～2017 年 4 月 19 日（Day 66）｝及び osmosal 500 mL の 1 日 1 回静脈内投与｛2017 年 4 月 15 日（Day 62）～2017 年 4 月 17 日（Day 64）｝が行われた．なお，日付は不明であるが腎機能低下が認められ，これは脱水による悪化と考えられた．同日の胸部 X 線では肺野に新たな陰影は認められず，腹部 X 線では大腸内のガスが認められたが明らかに異常なガスはなかった．2017 年 4 月 17 日（Day 64），

食欲不振及び回転性めまいの症状は軽快と報告された．脱水及び浮動性めまいは，インフルエンザ感染の症状に起因するものと考えられた．2017 年 4 月 21 日（Day 68），被験者の体温は 36.8°C（ピーク値），その他のバイタルサインは血圧 147／60 mmHg，呼吸数 16 回/分及び心拍数 94 bpm で，WBC は 3300（単位及び正常範囲の報告なし）であった．インフルエンザ感染は 2017 年 4 月 27 日（Day 74）に回復し，被験者は同日退院した．当該事象の回復時の WBC 及びバイタルサインは報告されなかったが, 2017 年 5 月 8 日（Day 85）の被験者の体温は 35.9°C で正常値に戻った．治験薬は休薬されず，インフルエンザ感染による用量変更もなかった．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，インフルエンザ感染は治験薬との関連はなく，治験薬以外の原因として偶発的な事象（詳細な定義なし）によるものと記載した．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

89 歳男性は，インフルエンザ感染の重篤な有害事象により入院した．本事象は治験薬投与開始 53 日後及び直近の投与 1 日後に発現した. 治験依頼者は, 治験担当医師の見解に同意し，被験者の原疾患である慢性腎臓病及び加齢が本事象の交絡因子であった可能性が最も高いと判断した．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと判断した．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

なし

**被験者識別コード 21016-002（MT-6548 300 mg群）：Arteriovenous Shunt operation（動静脈シャント手術）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日（Study Day） | 転帰日 転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT) MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Arteriovenous shunt operation 動静脈シャント手術 | Arteriovenous shunt operation | 軽度 | 2017/04/07（Day 74） | 2017/04/10 回復 | 処置なし | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：63 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>高血圧，脂質異常症，高尿酸血症，腎嚢胞，悪心，腎新生物，不安障害，末梢性ニューロパチー，大腸ポリープ，浮動性めまい，左室肥大，耐糖能障害，肝嚢胞，腎結石症，齲歯，QRS 軸異常，背部痛，葉酸欠乏，慢性胃炎，胃前庭部毛細血管拡張症，裂孔ヘルニア，バレット食道 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Nifedipine，Cilnidipine，Atorvastatin calcium，Sertraline hydrochloride，Etizolam，Mirtazapine，Sodium bicarbonate，Omeprazole，Carvedilol，Azosemide，Precipitated calcium carbonate，Ferric citrate hydrate | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 300 mg | 2017/01/24（Day 1）～2017/03/07（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 300 mg | 2017/03/08（Day 44）～2017/05/16（Day 113） |

**経過**

被験者のクレアチニンが 6.08 mg/dL｛2016 年 12 月 27 日（Day -28）｝から 8.72 mg/dL｛2017 年 3 月 21 日（Day 57）｝に上昇したことから，医師は血液透析導入のために動静脈シャント造設が必要と判断した．2017 年 4 月 4 日（Day 71），クレアチニンは 8.94 mg/dL であった．2017 年 4 月 7 日（Day 74），直近の MT-6548 投与から 1 日後，被験者は入院して動静脈シャント手術を受けた．これは軽度の事象と考えられた．同日に投与された薬剤は，ヘパリンナトリウム 5 mL（単回）及びリドカイン塩酸塩水和物 55 mL（単回）であった．治験薬は休薬されず，動静脈シャント手術による用量変更もなかった．被験者の術後の状態は良好であった．2017 年 4 月 10 日（Day 77），動静脈シャント手術から回復したと考えられ，被験者は同日退院した．2017 年 7 月 4 日（Day 162），被験者にシャント関連の問題はなく，慢性透析には至っていなかった．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，動静脈シャント手術は入院を伴ったことから重篤，治験薬との関連なしと

判断した．治験担当医師は，治験薬以外の原因として，腎機能悪化による透析準備（導入日未定）と記載した．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

動静脈シャント手術は，治験薬との関連はなく，腎機能悪化によるものと判断した．本事象の原因として最も可能性が高いのは，慢性腎臓病の増悪及び既存の高血圧，腎嚢胞及び腎結石であると判断した．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Hypertension（高血圧），Dental caries（齲歯），Periodontal disease（歯周病），Parathyroid gland enlargement（副甲状腺肥大），Renal impairment（腎機能障害）

**被験者識別コード 21016-003（MT-6548 300 mg群）：Arteriovenous Shunt operation（動静脈シャント手術）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日（Study Day） | 転帰日 転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT) MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Arteriovenous shunt operation 動静脈シャント手術 | Arteriovenous shunt operation | 軽度 | 2017/04/21（Day 74） | 2017/04/24 回復 | 処置なし | 関連なし |

**背景**

| | | |
|---|---|---|
| 人種：日本人 | 性別：女性 | 登録時年齢：64 歳 |
| 病歴：<br>乾癬，高血圧，胆石症，骨粗鬆症，QRS 軸異常，膿疱性乾癬，心嚢液貯留，膿疱性乾癬，腎嚢胞，椎間板突出，変形性脊椎症，白内障，ウイルス性上気道感染 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Urea，Etretinate，Lansoprazole，Betamethasone，Alfacalcidol，Clindipine，Irbesartan，Nifedipine，Sodium bicarbonate，Azosemide，Calcium carbonate，Glycerol，Pyridoxal phosphate，Duyungson，Paracetamol，Betamethasone sodium phosphate，Bilastine，Esomeprazole magnesium，Mosapride citrate | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 300 mg | 2017/02/07（Day 1）～2017/03/21（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 300 mg | 2017/03/22（Day 44）～2017/05/30（Day 113） |

**経過**

被験者の推算糸球体ろ過量（eGFR）は 9 mL/min/1.73m$^2$ から低下し，2017 年 1 月 17 日（Day -21）のスクリーニング時 7 mL/min/1.73m$^2$，2017 年 2 月 2 日（Day -4）のベースライン時 6 mL/min/1.73m$^2$ 及び 2017 年 2 月 21 日（Day 15）6 mL/min/1.73m$^2$ であった．2017 年 4 月 21 日（Day 74），直近の MT-6548 投与から 14 日後，被験者は入院して動静脈シャント手術を受けた．これは軽度の事象と考えられた．2017 年 4 月 24 日（Day 77），動静脈シャント手術から回復したと考えられ，術後の状態は良好で被験者は同日退院した．治験薬は休薬されず，高カリウム血症の増悪及び動静脈シャント手術による用量変更もなかった．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，動静脈シャント手術は入院を伴ったことから重篤，治験薬との関連なしと判断した．治験担当医師は，透析準備（導入日未定）のための動静脈シャント手術の治験薬以外の原因として，原疾患の慢性腎臓病（CKD）の増悪及び高血圧の合併と記載した．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

65 歳女性は，動静脈シャント手術のため入院した．本事象は治験薬投与開始 74 日後及び直

近の投与 14 日後に発現した．治験依頼者は，本事象の原因として最も可能性が高いのは，原疾患の CKD の進行及び高血圧の合併であると判断した．本事象は，治験薬との関連なしと判断された．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Metabolic acidosis（代謝性アシドーシス），Angular cheilitis（口角口唇炎），Renal impairment（腎機能障害），Reflux laryngitis（逆流性喉頭炎），Gastroesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患），Otitis externa（外耳炎），Pulmonary hypertension（肺高血圧症），Paronychia（爪囲炎），Hyperkalemia（高カリウム血症）

**被験者識別コード 21029-001（プラセボ 600 mg群）：Renal impairment（腎機能障害），Duodenal ulcer haemorrhage（出血性十二指腸潰瘍）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日（Study Day） | 転帰日 転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT) MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Renal impairment 腎機能障害 | Renal function aggravated | 中等度 | 2017/01/25（Day 91） | 2017/02/06 回復 | 投与中止 | 関連なし |
| Duodenal ulcer haemorrhage 出血性十二指腸潰瘍 | Duodenal ulcer haemorrhage | 中等度 | 2017/01/27（Day 93） | 2017/02/06 回復 | 該当せず | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：女性 | 登録時年齢：69 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>腎摘除，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，脂質異常症，高血圧，糸球体腎炎，脳動脈瘤穿孔，血中乳酸脱水素酵素増加，くも膜下出血，高尿酸血症，食物アレルギー | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Irbesartan，Amlodipine，Febuxostat，Alfacalcidol，Furosemide，Shakuyakukanzoto，Valaciclovir，Vidarabine | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | プラセボ 600 mg | 2016/10/27（Day 1）～2017/12/05（Day 40） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 600 mg | 2017/12/06（Day 41）～2017/01/25（Day 91） |

**経過**

2017 年 1 月 18 日（Day 83），被験者の尿蛋白は 9.34 mg/dL（正常範囲：0.0～0.15 mg/dL）に増加，血清クレアチニン 7.74 mg/dL（正常範囲：0.46～0.79 mg/dL），BUN 76.8 mg/dL（正常範囲 8～20 mg/dL），血清アルブミン 3.1 g/dL（正常範囲：4.1～5.1 g/dL）及び Hb 値 10.3 g/dL（正常範囲：11.6～14.8 g/dL）であった．腎機能悪化の原因は，利尿薬の増量による脱水であった．2017 年 1 月 25 日（Day 91），被験者は中等度の腎機能悪化を来した．これは医学的に重大な事象と考えられた．同日の臨床検査値は，血清クレアチニン 8.89 mg/dL（正常範囲：0.46～0.79 mg/dL），血清アルブミン 3.1 g/dL（正常範囲：4.1～5.1 g/dL），尿タンパク 11.09 mg/dL（正常範囲：0.0～0.15 mg/dL）及び血尿（2+）であった．2017 年 1 月 25 日（Day 91），腎機能悪化により治験薬の投与が中止された．被験者のフロセミドの投与回数は何度も変更されていた．2017 年 1 月 27 日（Day 93），被験者は尿毒症による黒色便及び食欲不振により緊急来院した．Hb 値は 9.9 g/dL（正常範囲：11.6～14.8 g/dL）であった．CT 検査により消化管壁肥厚及び上行結腸壁肥厚が認められた．また上部消化管内視鏡検査により十二指腸炎が認められ，これが黒色便の原因と考えられた．上部消化管内視鏡検査において出血性十二指腸潰瘍はみられなか

ったが，出血性十二指腸潰瘍の中等度の事象は同日から発生したと考えられた．アルゴンビーム凝固焼灼術による内視鏡的止血法が行われた．治験担当医師は被験者のフォローアップは入院せずに可能と考え，被験者にプロトンポンプ阻害薬を処方し，帰宅させた．2017 年 1 月 30 日（Day 96），被験者は腎機能悪化による透析シャント造設のため，予定どおり入院した．2017 年 1 月 30 日（Day 96），シャントは造設されたが透析開始の予定なしと報告された．同日の臨床検査値は，Hb 値 6.3 g/dL（正常範囲：11.6～14.8 g/dL），血清クレアチニン 11.18 mg/dL（正常範囲：0.46～0.79 mg/dL）及び BUN 139.2 mg/dL（正常範囲：8～20 mg/dL）であった．2017 年 1 月 31 日（Day 97），Hb 値 5.5 g/dL（正常範囲：11.6～14.8 g/dL）で被験者は濃厚赤血球 2 単位の輸血を受けた．2017 年 2 月 1 日（Day 98），被験者は iron sucrose 80 mg を静脈内投与された．臨床検査値は，Hb 値 6.6 g/dL（正常範囲：11.6～14.8 g/dL），血清クレアチニン 11.10 mg/dL（正常範囲：0.46～0.79 mg/dL）及び BUN 132.5 mg/dL（正常範囲：8～20 mg/dL）であった．オメプラゾール 40 mg の投与が開始され，出血性十二指腸潰瘍の止血確認及び出血後貧血の治療のために退院は延期された．2017 年 2 月 2 日（Day 99），被験者はクエン酸第一鉄ナトリウム 100 mg を経口投与された．2017 年 2 月 3 日（Day 100），Hb 値は 6.5 g/dL（正常範囲：11.6～14.8 g/dL）であった．食事量は増加し，治験担当医師は止血が達成されたと判断した．同日オメプラゾールは中止され，炭酸水素ナトリウム 1500 mg（1 日 3 回）の経口投与が開始された．2017 年 2 月 6 日（Day 103），血清クレアチニン 10.15 mg/dL（正常範囲：0.46～0.79 mg/dL）及び BUN 103.1 mg/dL（正常範囲：8～20 mg/dL）で，尿毒症の軽減が示された．2017 年 2 月 6 日（Day 103），Hb 値 6.5 g/dL（正常範囲：11.6～14.8 g/dL）で Hb 値の悪化は認められなかった．2017 年 2 月 6 日（Day 103），腎機能悪化及び出血性十二指腸潰瘍は回復し，同日被験者は無事退院した．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，出血性十二指腸潰瘍は治験薬との関連なしと判断し，治験薬以外の原因として精神的なストレスと記載した．

治験担当医師は，腎機能悪化は治験薬との関連なしと判断し，治験薬以外の原因として，引っ越しによる身体的疲労及び精神的なストレスと記載した．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

被験者の既往歴に胃腸障害はなかったことから，治験依頼者は治験担当医師の十二指腸潰瘍の判断に同意した．治験依頼者は，腎機能悪化の原因として最も可能性が高いのは，被験者の既往歴である慢性腎臓病，糸球体腎炎及び右腎摘除（1977 年）であると判断した．胃腸障害の合併症は腎臓病患者ではよくみられ，血中尿素値が高い CKD 患者は上部消化管症状を発現しやすく，生検でびらん性胃炎，潰瘍性食道炎及び十二指腸炎が認められることが多い（Thomas R et al, Gastrointestinal complications in patients with chronic kidney disease -a 5-year retrospective study from a tertiary referral center; 2013）．治験依頼者は，両事象とも治験薬との関連なしと判断した．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Fall（転倒），Contusion（挫傷），Herpes simplex（単純ヘルペス），Oedema due to renal disease（腎疾患による浮腫），Constipation（便秘）

**被験者識別コード 21029-006（MT-6548 600 mg群）：Acute kidney injury（急性腎障害），Lung infection（肺感染）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Acute kidney injury<br>急性腎障害 | Acute on chronic renal failure | 高度 | 2017/02/14（Day 69） | 2017/02/28<br>回復 | 投与中止 | 関連なし |
| Lung infection<br>肺感染 | Pulmonary suppuration | 高度 | 2017/02/14（Day 69） | 2017/03/16<br>回復 | 投与中止 | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：79 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>慢性閉塞性肺疾患，高血圧，慢性膵炎，高尿酸血症，正常眼圧緑内障，脳血栓症，狭心症，白内障，良性前立腺肥大症，変形性関節症，高脂血症，便秘 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Pirenoxine，Camostat Mesliate，Benzbromarone，Ticlopidine Hydrochloride，Furosemide，Seretide，Alfacalcidol，Tocopheryl nicotinat，Febuxostat，Eicosapentaenoic acid ethyleste，Sodium bicarbonate，Calcium polystyrene sulfonate，Nifedipine，Brimonidine tartrate，Latanoprost，Folic acid，Breo ellipta，Sennoside A+B，Amlodipine，Febuxostat | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 600 mg | 2016/12/08（Day 1）～2017/01/19（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 600 mg | 2017/01/20（Day 44）～2017/02/14（Day 69） |

**経過**

2017 年 2 月 2 日（Day 57），被験者は腎機能悪化によるものと思われる重度の倦怠感，呼吸困難及び浮腫の症状を発現した．被験者による吐き気及び呼吸困難の報告はなかった（詳細の記載なし）．

2017 年 2 月 14 日（Day 69），被験者は慢性腎不全の急性増悪及び肺化膿症の重篤な有害事象を発現した．いずれも高度の事象と考えられた．関連する病歴には，慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び慢性腎臓病（CKD）があった．同日，被験者は予定より 1 日早く Week 10 来院を行った．被験者の主訴は重度の疲労感，呼吸困難であり，浮腫を発現していた．$SpO_2$ 検査の結果は 89%であった．鼻カニューレ（NC）が 2 L で開始された．日付は不明であるが，酸素量が 10 L に増量された．C 反応性蛋白（CRP）の結果は高値で 19.89 mg/dL（正常範囲：0.0～0.14 mg/dL），Hb 値の結果も悪化し，7.7 g/dL（正常範囲：13.5～17.6 g/dL）と報告された．同日の 2017 年 2 月 14 日（Day 69），BUN 112.6 mg/dL（正常範囲：8～22 mg/dL）及びクレアチニン 10.36 mg/dL（正常範囲：0.61～1.04 mg/dL）であった．治験担当医師は急性増悪の原因として感染症を疑い，精密検査を行った．被験者は急性透析のために緊急入院し，その時点で治

験を中止した．肺検査では全肺野にわたって断続性ラ音が聴取された．診断検査として実施された胸腹部 CT 検査では，暈徴候，両肺野における複数の腫瘤，スリガラス様陰影，並びに肺炎又は真菌感染の疑いが認められた．胸部 X 線では肺中心部の透過性低下が認められた．心電図は正常範囲内であり，β-D グルカン検査も正常であった．気管支鏡検査が実施され，気管支肺胞洗浄（BAL）液の細胞診及び細胞培養が行われた．BAL 液の細胞培養の結果，臨床的に問題となる真菌は認められなかった．同日，慢性腎不全の急性増悪に対して血液透析が開始された．1.7 kg の除水が行われ，酸素化状態は改善され，酸素マスクで 10 L/min から NC で 3 L/min に減量された．2017 年 2 月 15 日（Day 70），2017 年 2 月 17 日（Day 72）及び 2017 年 2 月 20 日（Day 75），透析治療が再度行われた．肺化膿症に対する治療として，アンピシリン／スルバクタム 3 g の持続静脈内投与｛2017 年 2 月 14 日（Day 69）～2017 年 2 月 27 日（Day 82)｝が行われた．

2017 年 2 月 15 日（Day 70），被験者は慢性腎不全の急性増悪及び肺化膿症に続発した Hb 値低下（7.0 g/dL，正常範囲：13.7～16.8 g/dL）により，照射赤血球 2 単位の輸血を受けた．2017 年 2 月 16 日（Day 71），CT 検査の結果，両肺における複数の結節影の減少が認められた．被験者の全身状態は改善しており，ESA 製剤のダルベポエチンアルファ 60 μg 単回投与｛2017 年 2 月 17 日（Day 72)｝が行われた．

2017 年 2 月 20 日（Day 75），被験者は最後の透析治療となる 4 回目の透析を受けた．呼吸状態が改善したため，治療の後，NC による酸素投与は中止された．同日，詳細不明の培養検査で病原微生物は検出されなかった．肺化膿症が疑われたが，原因病原体は不明であった．両肢に軽度の浮腫が認められた．食事量は良好と報告された．血液培養の結果，ブドウ球菌陽性（菌種の報告なし），関連する抗好中球細胞質抗体（ANCA）及び抗糸球体基底膜抗体（抗 GBM）は陰性であった．その他の臨床検査結果は，CRP 17.88 mg/dL，eGFR 6，BUN 73.7 mg/dL 及びクレアチニン 7.23 mg/dL（単位及び正常範囲の記載なし）であった．2017 年 2 月 22 日（Day 77），再度測定されたクレアチニンは 5.85 mg/dL，BUN 34.1 mg/dL 及び eGFR 8.0 であった．透析は中止された．

2017 年 2 月 28 日（Day 83），健康状態は安定し，被験者は退院した．退院時処方薬は，クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物 1 錠（1 日 1 回）及びアモキシシリン 250 mg（1 日 1 回）であった．同日の 2017 年 2 月 28 日（Day 83），慢性腎不全の急性増悪は回復したと考えられた．2017 年 3 月 9 日（Day 92），被験者は来院し，臨床的問題は認められなかった．2017 年 3 月 13 日（Day 96），被験者は指示どおりクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物及びアモキシシリンの服用を中止した．臨床検査の結果は，CRP 0.39 mg/dL，BUN 69.8 mg/dL，クレアチニン 8.41 mg/dL，eGFR 5.0，Hb 値 9.0 g/dL（正常範囲の記載なし）及び $SpO_2$ 100%であった．

2017 年 3 月 16 日（Day 99），被験者は来院し，経過は順調であった．$SpO_2$ は 100%，呼吸音も明瞭であった．治験担当医師によると，肺化膿症の治療薬の継続は必要であるが，肺化膿症は同日回復したと考えられた．治験薬の投与は，2017 年 2 月 14 日（Day 69）に慢性腎不全の急性増悪及び肺化膿症により中止された．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，慢性腎不全の急性増悪は治験薬との関連なし，偶発性の呼吸器感染によるものと判断した．本被験者の安全性確保のため，治験担当医師は治験を中止することとし，緊急透析の実施を計画した．

治験担当医師は，肺化膿症の程度は高度，治験薬との関連なしと判断し，治験薬以外の原因として偶発性な感染を挙げた．本被験者の安全性確保のため，治験担当医師は治験を中止することとし，緊急透析の実施を計画した．治験担当医師は，腎機能低下は肺化膿症によるものと判断したが，原因病原体は不明であった．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

79 歳男性は，急性腎不全の重篤な有害事象により入院した．本事象は治験薬投与開始 93 日後及び直近の投与 1 日後に発現した．治験依頼者は，本事象の原因として最も可能性が高いのは肺感染であると判断した．治験依頼者は，本事象を治験薬との関連なしと判断した．

79 歳男性は，肺化膿症の重篤な有害事象により入院した．本事象は治験薬投与開始 93 日後及び直近の投与 1 日後に発現した．治験依頼者は，被験者の COPD 及び CKD の合併が本事象の交絡因子である可能性が最も高いと判断した．末期腎疾患患者では，感染及び敗血症はよくみられる．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと判断した．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Hypertension（高血圧），Delirium（譫妄），Upper respiratory infection（上気道感染）

**被験者識別コード 21030-005（MT-6548 150 mg群）：Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Spinal compression fracture<br>脊椎圧迫骨折 | L2 compression fracture | 高度 | 2017/03/03（Day 65） | -（継続）<br>軽快 | 処置なし | 関連なし |

**背景**

| | | |
|---|---|---|
| 人種：日本人 | 性別：女性 | 登録時年齢：79 歳 |
| 病歴：<br>高血圧，高脂血症，糖尿病，糖尿病性ニューロパチー，右脚ブロック，高尿酸血症，筋痙縮 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Eicosapentaenoic acid ethyl ester，AST 120，Linagliptin，Febuxostat，Caduet，Shakuyakukanzoto (Herbal medicine) | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 150 mg | 2017/02/28（Day 1）～2017/04/11（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 150 mg | 2017/04/12（Day 44）～2017/06/20（Day 113） |

**経過**

2017 年 5 月 3 日（Day 65），休日のため自宅で休養中に被験者は背部痛を突然発現した．2017 年 5 月 4 日（Day 66），直近の治験薬投与から 1 日後，被験者は急性腰痛で入院した．被験者は起床時から入院まで直立歩行が可能であった．同日，腰痛に対してアセトアミノフェン 1500 mg/日（1 日 3 回）の投与が開始された．日付は不明であるが，被験者は転院した．2017 年 5 月 8 日（Day 70），磁気共鳴画像法（MRI）により，第 2 腰椎（L）圧迫骨折が確認された．これは高度の事象と考えられた．その他の診断検査は実施されなかった．被験者はコルセットの着用を拒否したため，2017 年 5 月 11 日（Day 73）にリハビリテーションに戻された．治療薬に対する処置として，paracetamol の投与量は 1000 mg/日（1 日 2 回）に減量され｛2017 年 5 月 16 日（Day 78）～｝，レバミピド 300 mg/日（1 日 3 回）が投与され｛2017 年 5 月 11 日（Day 73）～2017 年 5 月 17 日（Day 79)｝，その後レバミピド 200 mg/日（1 日 2 回）に減量された｛2017 年 5 月 18 日（Day 80）～｝．また，ケトプロフェン 40 mg/日（1 日 1 回）が投与され｛2017 年 5 月 15 日（Day 77）～2017 年 5 月 17 日（Day 79)｝，その後 80 mg/日（1 日 2 回）に増量された｛2017 年 5 月 18 日（Day 80）～｝．2017 年 5 月 18 日（Day 80），L2 の圧迫骨折は軽快と考えられ，被験者は退院した．2017 年 7 月 5 日（Day 128），本事象は軽快のままであった．L2 の圧迫骨折による治験薬の変更はなかった．本事象の最終転帰は軽快と判定された．

**因果関係判定根拠に関する治験責任医師の見解**

治験担当医師は，L2 圧迫骨折の程度は高度，治験薬との関連はなく，本事象は加齢に伴う変化によるものと判断した.

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

79 歳女性は，L2 圧迫骨折の重篤な有害事象により入院した．本事象は治験薬投与開始 65 日後及び直近の投与 1 日後に発現した．治験依頼者は，治験担当医師の判断に同意した．その他の交絡因子には，女性，閉経後であること，原疾患の慢性腎臓病及びこれに伴う腎性骨異栄養症があった．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと判断した.

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

なし

**被験者識別コード 21041-006（MT-6548 300 mg群）：Hepatic function abnormal（肝機能異常）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日（Study Day） | 転帰日 転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT) MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Hepatic function abnormal 肝機能異常 | Liver dysfunction | 高度 | 2017/04/25（Day 85） | 2017/05/30 回復 | 投与中止 | 関連あり |

**背景**

| | | |
|---|---|---|
| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：63 歳 |
| 病歴：<br>高尿酸血症，高血圧，葉酸欠乏，低アルブミン血症，ウイルス性上気道感染 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Amlodipine，Febuxostat，Telmisartan，Folic acid，Analgesics/PA，Dimemorfan phosphate，Fudosteine，Povidone-Iodine，Dexchlorpheniramine Maleate，Furosemide，Ferromia | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 300 mg | 2017/01/31（Day 1）～2017/03/14（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 300 mg | 2017/03/15（Day 44）～2017/05/17（Day 107） |

**経過**

2017 年 4 月 25 日（Day 85），直近の Week 12 の治験薬投与同日，被験者は肝機能障害を発現した．これは重篤な有害事象と考えられた．なお，被験者には肝機能障害の徴候及び症状はなく，新たな疾患もなかった．治験参加前に肝機能検査及び／又は肝超音波検査は実施されなかった．一般用医薬品及び漢方薬を含め，新たな併用薬はなかった．報告によると，被験者は焼酎（強い酒の一種）180 mL を毎日（期間の報告なし）摂取していた．被験者の肝酵素は 2017 年 1 月 31 日（Day 1）には正常範囲内であったが，その後 2017 年 4 月 25 日（Day 85）には，ALT は 10 U/L から 125 U/L（正常範囲：5～40 U/L）（ULN の 3 倍超），AST は 18 U/L から 116 U/L（正常範囲：10～40 U/L）（ULN の 2.9 倍），アルカリホスファターゼ（ALP）は 514 U/L（正常範囲：115～359 U/L）（ULN の 1.4 倍）に増加した．ビリルビンは両日とも正常範囲内であった．2017 年 4 月 29 日（Day 89），肝機能障害により治験薬の投与が一時的に中止された．10 日後の 2017 年 5 月 9 日（Day 99），肝機能は改善したが肝酵素は上昇したままで，ALT 90 U/L（正常範囲：5～40 U/L），AST 68 U/L（正常範囲：10～40 U/L）及び ALP 517 U/L（正常範囲：115～359 U/L）であった．肝炎の血清学的検査では，HB 抗原（−），HB 抗体（−），HCV 抗体（−）及び HCV 抗体（指数）0.2 であった．2017 年 5 月 17 日（Day 107），肝機能障害により治験薬の投与が永続的に中止された．2017 年 5 月 25 日（Day 115），肝機能障害に対する腹部超音波検査が実施されたが，肝硬変が疑われる所見はなく，臨床的問題はないと考えられた．治験担当医師は，被験者を近隣の肝臓病専門医に紹介した．肝臓病専門医により，ALT 増

加はアルコール性肝障害と判定された．しかし，この判定が行われたのは被験者がアルコール摂取を中止した後であった｛被験者は 2017 年 5 月 25 日（Day 115）から 2017 年 6 月 1 日（Day 122）まで禁酒していた｝．報告によると，禁酒前のアルコール摂取量に変化はなかった．2017 年 5 月 30 日（Day 120），再度行われた臨床検査の結果は，ALT 21 U/L（正常範囲 : 5～40 U/L），AST 25 U/L（正常範囲：10～40 U/L）及び ALP 400 U/L（正常範囲：115～359 U/L）であった．2017 年 5 月 30 日（Day 120），肝機能障害は回復した．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，肝機能障害は医学的に重要であるため重篤，治験薬との関連ありと判断した．治験担当医師は，治験薬開始 85 日後及び直近の投与同日に本事象が発現したことに注目し，本事象が治験薬投与中に発現したこと及び治験薬の投与中止後に次第に改善した（投与中止で消失）ことから，因果関係について治験薬との関連ありと判断した．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

肝機能障害について，治験薬との関連ありの可能性は低いと判断した．焼酎（強い酒の一種）を 1 日 180 mL（約 6 オンスに相当）摂取しており，慢性的なアルコール摂取が本事象の交絡因子であった可能性が最も高かった．肝臓病専門医により，ALT 上昇はアルコール性肝障害と判断された．治験薬の投与を中止した時点で，肝機能障害には緩やかな改善が認められたものの，被験者が禁酒していた期間｛2017 年 5 月 25 日（Day 115）～2017 年 6 月 1 日（Day 122）｝の方が改善は早く，肝機能障害は完全消失した（2017 年 5 月 30 日）と報告された．

さらに，腹部超音波検査により胆管拡張（11 mm）が認められた．医学文献によると，胆管拡張は通常，胆管閉塞により生じる．胆管閉塞は，結石，腫瘍，良性狭窄（慢性膵炎又は原発性硬化性胆管炎によるもの），良性乳頭部狭窄（乳頭狭窄）又は乳頭憩室により生じる可能性がある（Baillie J, ed. Advances in Endoscopy: Current Developments in Diagnostic and Therapeutic Endoscopy. Gastroenterology & Hepatology. 2009;5(10):695-697）．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Viral upper respiratory tract infection（ウイルス性上気道感染）, Constipation（便秘）, Hyperkalaemia（高カリウム血症）

**被験者識別コード 21041-007（MT-6548 300 mg群）：Arteriovenous shunt operation（動静脈シャント手術）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Arteriovenous shunt operation<br>動静脈シャント手術 | Arteriovenous shunt operation | 中等度 | 2017/06/07<br>（Day 114） | 2017/06/09<br>回復 | 該当せず | 関連なし |

**背景**

| | | |
|---|---|---|
| 人種：日本人 | 性別：女性 | 登録時年齢：71 歳 |
| 病歴：<br>網膜症，便秘，高脂血症，高血圧，高尿酸血症，2 型糖尿病，糖尿病性ニューロパチー，筋痙縮，腎疾患による浮腫，白内障，骨粗鬆症 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Allopurinol，Cilnidipine，Epalrestat，Trichlormethiazide，Furosemide，Pravastatin sodium，Nateglinide，Teneligliptin，Shakuyakukanzoto，Valsartan，Alosenn，AST 120 | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 300 mg | 2017/02/14（Day 1）～2017/03/26（Day 41） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 300 mg | 2017/03/27（Day 42）～2017/06/05（Day 112） |

**経過**

2017 年 4 月 25 日（Day 71），被験者は非重篤な慢性腎臓病（CKD）の進行を発現した．これは中等度の事象と考えられた．2017 年 2 月 14 日（Day 1）の BUN 値は 70.7 mg/dL（正常範囲：8～22 mg/dL），クレアチニン 4.23 mg/dL（正常範囲：0.47～0.79 mg/dL）及び糸球体ろ過量（GFR）9 mL/min/1.73m$^2$ であった．2017 年 4 月 11 日（Day 57），BUN 値 74.5 mg/dL（正常範囲：8～22 mg/dL），クレアチニン 4.7 mg/dL（正常範囲：0.47～0.79 mg/dL）に増加した．GFR はわずかに低下し，8 mL/min/1.73m$^2$ であった．その後，本事象の発現日に達した BUN 及びクレアチニンのピーク値は，BUN 89.3 mg/dL（正常範囲：8～22 mg/dL）及びクレアチニン 4.41 mg/dL（正常範囲：0.47～0.79 mg/dL）であった．GFR は前回と同じ 8 mL/min/1.73m$^2$ のままであった．CKD の進行に対する治療は行われなかったが，被験者は当該事象時に CKD に対する治療としてクレメジン細粒分包（AST 120）6 mg/日（1 日 3 回）の投与を受けていた．治験薬は休薬されず，本事象による用量変更はなかった．CKD の進行は，2017 年 6 月 20 日（Day 127）の治験完了時に未回復で，BUN 85.7 mg/dL（正常範囲：8～22 mg/dL），クレアチニン 4.92 mg/dL（正常範囲：0.47～0.79 mg/dL）及び GFR 7 mL/min/1.73m$^2$ であったと報告された．2017 年 2 月 14 日（Day 1）のベースラインのクレアチニンは 4.23 mg/dL（正常範囲：0.47～0.79 mg/dL）であった．2017 年 4 月 11 日（Day 57），クレアチニンは 4.7 mg/dL（正常範囲：0.47～0.79 mg/dL）に増加した．2017 年 6 月 7 日（Day 114），CKD の進行のため，医師は透析（透析

の種類の記載なし）に備えて動静脈シャント造設が必要であると判断した．2017 年 6 月 7 日（Day 114），直近の治験薬投与から 1 日後，被験者は入院して動静脈シャント手術を受けた．これは中等度の事象と考えられた．なお，透析は未実施及び予定未定であり，当該動静脈シャント手術は緊急ではなく，将来の透析に備えて行われたものであった．2017 年 6 月 9 日（Day 116），被験者は退院し，動静脈シャント手術からはこの日に回復したと考えられた．被験者の治験薬最終投与は 2017 年 6 月 6 日（Day 113）で，当該事象の 1 日前であったため，治験薬に対する処置は該当なしであった．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，動静脈シャント手術について，程度は中程度，治験薬との関連なしと判断した．治験担当医師は，治験薬以外の原因として透析準備に関連するものと報告した．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

動静脈シャント手術は，治験薬との関連はなく，透析準備（透析は未実施）によるものと判断した．また，治験依頼者は，本事象は原疾患である CKD の自然進行によるもので，治験薬との関連なしと判断した．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Chronic kidney disease（慢性腎臓病），Headache（頭痛），Back pain（背部痛）

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

添付資料：5.3.5.1—2　評価資料

### 2.7.6.21.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.21－1 に示した.

表 2.7.6.21－1　試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験課題名 | Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects with Anemia Secondary to Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD) |
| 試験番号 | AKB-6548-CI-0022 |
| 試験実施国，実施施設数 | 日本，31 施設 |
| 試験実施期間 | 2016 年 12 月 19 日（最初の被験者の同意取得）～2017 年 10 月 24 日（被験者の最終来院） |
| 開発のフェーズ | 第 II 相 |
| 目的 | (1) 主目的<br>日本の第 III 相臨床試験で用いる開始用量を決定するため，血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下，HD-CKD）に伴う貧血を有する日本人被験者を対象に，1 日 1 回 6 週間の MT-6548 経口投与と Hb 値の変化量との用量反応関係を評価する.<br>(2) 副次目的<br>1) 6 週間の主要有効性評価期間で，HD-CKD に伴う貧血を有する日本人被験者に MT-6548 を 1 日 1 回経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態（以下，PK）及び薬力学（以下，PD）を評価する.<br>2) 10 週間の用量調節維持期間で用量調節の効果を評価すると共に，Hb 値に対する維持効果を評価する. |
| 試験デザイン | 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験<br>中央ランダム化割付システムを用いて，治験薬を 1 錠（150 mg の MT-6548 又はプラセボ），2 錠（300 mg の MT-6548 又はプラセボ）又は 4 錠（600 mg の MT-6548 又はプラセボ）を投与する群のいずれかに，被験者を 1：1：1 の比率でランダムに割付けた．治験薬の錠数で分けた各群で，MT-6548 群又はプラセボ群に，被験者を 3：1 の比率でランダムに割付けた．MT-6548 又はプラセボを固定用量で投与する主要有効性評価期間（Week 1～6）と，すべての被験者に MT-6548 を投与する用量調節維持期間（Week 7～16）を設けた.<br>鉄剤補充療法については，以下のとおり規定した.<br>(1) スクリーニングの 28 日以上前から一定用量の経口又は静注鉄剤補充療法を受けている場合<br>主要有効性評価期間中（Week 6 まで）は，同一の用量及び投与経路で鉄剤補充療法を継続することとした．Week 6 以降，血清フェリチン値 |

表 2.7.6.21－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験デザイン（続き） | が 100 ng/mL 未満及びトランスフェリン飽和度（以下，TSAT）が 20%未満の場合は，治験担当医師の判断により，必要に応じて鉄剤の用量及び投与経路を調節することとした．<br>(2) スクリーニング開始時点で鉄剤補充療法を受けていない場合<br>主要有効性評価期間中（Week 6 まで）は，鉄剤補充療法を開始しないこととした．Week 6 以降，血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満及び TSAT が 20%未満の場合は，必要に応じて鉄剤補充療法を開始し，その用量及び投与経路は治験担当医師の判断により決定することとした． |
| 被験者数 | ［計画時］<br>48 名（MT-6548 150 mg 群，MT-6548 300 mg 群，MT-6548 600 mg 群，プラセボ群の計 4 群，各 12 名）<br>［解析時］<br>ランダム化された被験者：60 名<br>主要有効性評価期間を完了し，用量調節維持期間に移行した被験者：43 名<br>用量調節維持期間及び Week 17～18 の後観察期間を完了した被験者：40 名 |
| 対象（選択基準及び除外基準） | ［選択基準］<br>以下の基準をすべて満たす患者を対象とした．<br>(1) 20 歳以上の日本人男女<br>(2) スクリーニングの 8 週以上前から，末期腎不全のために慢性維持血液透析を受けている患者<br>(3) 赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤の投与状況及びスクリーニング時の Hb 値が以下のいずれかを満たす患者<br>1) ESA 製剤の投与を受けていない患者：スクリーニング中に測定した 2 回の Hb 値の平均値が 10.0 g/dL 未満．これらの患者は，スクリーニング来院 1 の前の少なくとも以下の期間，ESA 製剤の投与を受けていないこと：<br>- エポエチンアルファ，エポエチンベータ又はエポエチンカッパは 2 週間<br>- ダルベポエチンアルファは 4 週間<br>- エポエチンベータペゴルは 8 週間<br>2) ESA 製剤の投与を受けている患者：治験実施計画書に規定された ESA 製剤の Wash-out 期間後，スクリーニング中に測定した 2 回の Hb 値の平均値が 10.0 g/dL 未満．これらの患者は，スクリーニング来院 1 からスクリーニング来院 2 の前までのスクリーニング期間中に，以下の期間 ESA 製剤を Wash-out すること：<br>- エポエチンアルファ，エポエチンベータ又はエポエチンカッパは 2 週間<br>- ダルベポエチンアルファは 4 週間<br>- エポエチンベータペゴルは 8 週間<br>(4) スクリーニング期間の血清フェリチン値が 50 ng/mL 以上の患者<br>(5) スクリーニング期間の TSAT が 20%以上の患者<br>(6) スクリーニング期間の葉酸及びビタミン $B_{12}$ が基準値下限以上の患者 |

表 2.7.6.21－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象（選択基準及び除外基準）（続き） | (7) 経口又は静注鉄剤補充療法を受けている場合は，スクリーニングの 28 日以上前から同一の用量で使用すること．経口又は静注鉄剤補充療法を受けていない場合は，スクリーニングの 28 日以上前から鉄剤補充療法を受けていないこと<br>(8) 本治験の手順及び要件を理解し，書面にて同意及び健康情報の開示への許可が得られている患者<br><br>［除外基準］<br>以下の基準のいずれかに該当する患者は，本治験の参加に不適格とみなした．<br>(1) CKD 以外が原因の貧血又は活動性出血若しくは最近の失血があった患者<br>(2) 鎌状赤血球症，骨髄異形成症候群，骨髄線維症，造血器悪性腫瘍，骨髄腫，溶血性貧血，サラセミア又は赤芽球癆を有する患者<br>(3) スクリーニングの 4 週前からスクリーニング期間中に赤血球輸血を受けた患者<br>(4) 腎機能が回復し，治験参加中に血液透析を必要としなくなることが予想される患者<br>(5) 腹膜透析を受けている患者又は治験参加中に透析方法が変更されることが予想される患者<br>(6) ESA 製剤に対する低反応性として，スクリーニング前 8 週以内の ESA 製剤投与が以下のいずれかに該当する患者：<br>- エポエチンを 1 回 3,000 単位以上の用量で週 3 回静注（9,000 単位/週以上）<br>- ダルベポエチンアルファを 60 μg 以上の用量で週 1 回静注<br>- エポエチンベータペゴルを 200 μg 以上の用量で月 1 回投与又は 100 μg 以上の用量で 2 週に 1 回投与<br>(7) スクリーニング期間の AST，ALT 又は総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超の患者．ただし，ジルベール症候群の既往歴は除外基準としない．<br>(8) スクリーニング期間にコントロール不良の高血圧（透析前の安静時の収縮期血圧が 190 mmHg 超又は拡張期血圧が 110 mmHg 超と定義する）を有する患者<br>(9) BMI が 42.0 kg/m$^2$ 超の患者<br>(10) スクリーニング期間に重度の心不全（ニューヨーク心臓病学会による心不全の重症度分類でクラス III 又は IV）を有する患者<br>(11) 未治療の増殖糖尿病網膜症，糖尿病性黄斑浮腫，加齢黄斑変性，網膜中心静脈閉塞，活動性網膜出血の既往歴，又はレーザー光凝固若しくは抗血管内皮増殖因子療法による眼の治療中の患者<br>(12) スクリーニングの 12 週前からスクリーニング期間中に，急性冠症候群（不安定狭心症又は心筋梗塞のための入院），冠動脈，脳血管又は末梢動脈疾患（大動脈又は下肢）に対する外科手術若しくは経皮的インターベンション，外科的又は経皮的弁置換術若しくは修復術，持続性心室性頻脈，心不全による入院又は脳卒中を経験した患者 |

表 2.7.6.21－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 対象（選択基準及び除外基準）（続き） | (13)スクリーニングの 2 年前からスクリーニング期間中に，活動性の悪性腫瘍の既往を有する患者（ただし，治療済みの皮膚基底細胞癌，切除治療済みの皮膚扁平上皮癌，子宮頚部上皮内癌又は切除済み良性大腸ポリープを除く.）<br>(14)スクリーニングの 8 週前からスクリーニング期間中に，積極的治療を必要とする深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往を有する患者（積極的治療は，ヘパリン，エノキサパリン，ワルファリン，リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバン，アルガトロバン，フォンダパリヌクスなどの抗凝固薬を用いた治療を指す．アスピリンは，深部静脈血栓症又は肺塞栓症に対する積極的な治療とみなさない.）<br>(15)ヘモジデリン沈着症又はヘモクロマトーシスの既往を有する患者<br>(16)臓器移植の既往又は臓器移植の予定若しくは造血幹細胞又は骨髄移植の既往（腎移植の待機リストへの登録若しくは腎移植失敗，角膜移植又は膝関節炎に対する幹細胞療法の既往は含まない）を有する患者<br>(17)スクリーニング前 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）に，治験薬の使用又は治験への参加があった患者<br>(18)スクリーニング前 90 日以内に MT-6548 以外の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬の治験に参加した患者<br>(19)MT-6548 又はその添加剤に対する過敏症がある患者<br>(20)妊娠中又は授乳中の女性患者<br>(21)許容される避妊法を実施することができない又はその意思がない妊娠可能な女性患者<br>(22)許容される避妊法を実施することができない又はその意思がない精管結紮を受けていない男性患者<br>(23)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患者 |
| 被験薬及び対照薬（バッチ番号） | 被験薬：MT-6548 錠 150 mg（バッチ番号：[redacted]，[redacted]）<br>対照薬：MT-6548 錠プラセボ（バッチ番号：[redacted]） |
| 用量及び投与方法 | 用量及び投与方法：1 日 1 回経口投与した.<br>［主要有効性評価期間（Week 1～6）］<br>1 日あたり 150 mg（1 錠），300 mg（2 錠）又は 600 mg（4 錠）の固定用量で，MT-6548 又はプラセボを投与した．治験薬の増量は不可としたが，以下の場合は治験薬の減量又は休薬を可能とした.<br>- Hb 値が急速に上昇した場合（例えば，2 週間の変化量が 1 g/dL を超えた場合），1 錠減量する.<br>- Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合，Hb 値が 12.5 g/dL 以下になるまで治験薬の投与を中断し，その後 1 錠減量したうえで投与を再開する.<br><br>［用量調節維持期間（Week 7～16）］<br>プラセボを投与されていた被験者は，Week 6 来院時に MT-6548 に切り替えた．各被験者は，Week 6 来院前と同じ錠数で Week 6 来院後の投与を開始した（例えば，Week 6 来院前に MT-6548 又はプラセボを 2 錠服用していた被験者は，Week 6 来院後は MT-6548 を 2 錠服用した）. |

表 2.7.6.21－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 用量及び投与方法（続き） | その後，以下の用量調節ガイドラインに従い，目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL が達成できるように治験薬の用量を調節した．Week 6，8，10，12 及び 14 で中央検査機関で測定した Hb 値に基づき，用量調節を行った．<br><br>用量調節ガイドライン<br>- 4 週間に 1 回を超える頻度での増量は行わない．減量はこれより高い頻度で行ってもよい．頻繁な用量調節は避ける．<br>- 最初の 6 週間の治療後，Hb 値のベースラインからの上昇が 0.5 g/dL 以下の場合，1 錠増量する．<br>- Hb 値が 10.0 g/dL を超えるまで，4 週間ごとに 1 錠増量する．（ただし，最大用量は 4 錠とする．）<br>- Hb 値が急速に上昇した場合（例えば，2 週間の変化量が 1 g/dL を超えた場合），1 錠減量する．<br>- Hb 値が 10.0 g/dL 未満の場合，1 錠増量する．<br>- Hb 値が 12.0 g/dL を超えた場合，1 錠減量する．<br>- Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合，Hb 値が 12.5 g/dL 以下になるまで治験薬の投与を中断し，その後 1 錠減量したうえで投与を再開する．<br>- Hb 値を望ましい値に維持するために用量調節が必要な場合，1 錠ずつ調節する． |
| 治験期間 | スクリーニング期間：最長 4 週間<br>主要有効性評価期間：6 週間（Week 1～6）<br>用量調節維持時間：10 週間（Week 7～16）<br>後観察期間：2 週間（Week 17 及び Week 18） |
| 評価項目 | ［有効性及び PK］<br>(1) 主要評価項目<br>Hb 値の投与前平均値｛投与前の 3 つの Hb 値（スクリーニングの 2 時点及びベースライン）の平均値｝から主要有効性評価期間終了時（Week 6）までの平均変化量<br>(2) 副次評価項目<br>- 目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達するまでに要したベースラインからの日数<br>- 主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）の平均 Hb 値<br>- 用量調節維持期間終了時（Week 16）に目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した被験者の割合<br>- Hb 値の投与前平均値から用量調節維持期間終了時（Week 16）までの平均変化量<br>- ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までのヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球（数・率）の平均変化量<br>- ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までの鉄関連指標｛血清鉄，総鉄結合能（以下，TIBC），TSAT 及び血清フェリチン値｝及びヘプシジンの平均変化量 |

表 2.7.6.21－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価項目（続き） | - ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までに赤血球輸血による救済治療が必要となった被験者の割合<br>- ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までに ESA 製剤による救済治療が必要となった被験者の割合<br>- ベースラインから用量調節維持期間終了時（Week 16）までの治験薬の用量調節の回数<br>- Week 4 の治験薬投与前に採取したサンプルを用いた MT-6548 及びその代謝物の血漿中濃度プロファイル<br><br>［安全性］<br>有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図及びその他の臨床検査｛血清妊娠検査，鉄，葉酸，ビタミン $B_{12}$，Hb 値を含む血液検査，血液生化学検査，凝固検査，ヘプシジン，C 反応性蛋白（以下，CRP）及び血管内皮増殖因子（以下，VEGF）｝ |
| 検査・観察スケジュール | 表 2.7.6.21－2 及び表 2.7.6.21－3 に示した． |
| 統計手法 | Modified intent-to-treat（以下，MITT）集団を，主要な有効性解析対象集団とした．<br>共分散分析（以下，ANCOVA）モデルを用いて，MT-6548 の 3 群とプラセボ群間で，Hb 値の投与前平均値からの変化量を比較した．本モデルでは投与群（MT-6548 の 3 群及びプラセボの 1 群）及び投与前平均 Hb 値を共変量とした．ステップダウン法を用いて，多重比較における全体の第 1 種の過誤をコントロールした．最高用量群とプラセボ群の比較の検定を最初に実施し，この比較が有意である場合のみ，1 段階下の用量群とプラセボ群の比較の検定に進んだ．最低用量群とプラセボ群の比較の検定も同様に実施した．したがって，本解析では多重性による調整は不要であった．<br>最終解析は，全被験者が本治験を終了した時点で実施し，収集した全データを含めた．この最終解析に加えて，最終被験者が主要有効性評価期間（6 週間）を完了後に，計画の管理上の目的から 6 週間の有効性及び安全性データを要約した．治験依頼者及び開発業務受託機関（以下，CRO）の治験チーム担当者が，予備解析を実施し，解釈した．被験者及び実施医療機関に対しては，投与群の割付に対する盲検性が維持された．予備解析の報告のために盲検解除された治験依頼者及び CRO の治験チーム担当者は，予備解析後は治験の実施及び解釈に関与しなかった．この解析による治験実施及び最終解析に対する変更は行わないため，有意水準の調整は計画しなかった．6 週間のデータは，予備解析と完全なデータセットによる最終解析において，同一であると予測した．予備解析から最終解析までに変更された点は，すべて記録することとした． |

表 2.7.6.21－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計手法（続き） | 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象として実施した．<br>治験薬を投与されたすべての被験者について，有害事象の発現割合とその程度を要約した．全体的な安全性及び忍容性は，投与後に発現した有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図を含むその他の安全性パラメータにより評価した．適宜，要約にベースラインからの変化量及及びシフトテーブルを含めた．すべての有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 20.0 を用いてコーディングし，用量ごとに要約した．有害事象は基本語（以下，PT）及び器官別大分類（以下，SOC）を用いて要約した． |

表 2.7.6.21－2　検査，観察スケジュール（治験前に赤血球造血刺激因子製剤の投与を受けていなかった被験者）

| Screening Visits and Study Week | Screening period (Week -4 to 0) | | Primary efficacy period (Day 1-Week 6) | | | | Dose adjustment and maintenance period (Week 7-16) | | | | | Follow-up (Week 17-18) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SV1 [a] | SV2 [a] | BV [a] | 2 | 4 | 6 [a] | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 (EOT) | 18 |
| Study Day | SV2 ≥4 days from SV1<br>BV ≥4 days from SV2 | | 1 | 15 | 29 | 43 | 57 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 |
| Visit Window (Days) | — | — | — | ±1 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 |
| Informed consent | X | | | | | | | | | | | |
| Review inclusion/ exclusion criteria | X | X | X | | | | | | | | | |
| Demographics, medical history, physical exam | X | | | | | | | | | | | |
| Vital signs, dry weight | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Randomization | | | X | | | | | | | | | |
| 12-lead ECG | | | X | | | | | | | | | |
| Dialysis treatment review | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Dialysis adequacy (Kt/V) | | | X | | | | | | | | | |
| Adverse event review [b] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Rescue therapy (ESA rescue and RBC transfusion) review | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Serum pregnancy test [c] | X | X | | | | | | | | | X | |
| Iron indices | X | | X | X | X | X | X | | X | | X | |

表 2.7.6.21－2　検査，観察スケジュール（治験前に赤血球造血刺激因子製剤の投与を受けていなかった被験者）（続き）

| Screening Visits and Study Week | Screening period (Week -4 to 0) | | Primary efficacy period (Day 1-Week 6) | | | | Dose adjustment and maintenance period (Week 7-16) | | | | | Follow-up (Week 17-18) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SV1 [a] | SV2 [a] | BV [a] | 2 | 4 | 6 [a] | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 (EOT) | 18 |
| Study Day | SV2 ≥4 days from SV1<br>BV ≥4 days from SV2 | | 1 | 15 | 29 | 43 | 57 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 |
| Folate and vitamin B12 | X | | | | | | | | | | | |
| CBC including Hb | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Chemistry | X | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Coagulation tests | | | X | | | | | | | | | |
| Hepcidin | | | X | | | X | | | | | X | |
| C-reactive protein | | | X | | | X | | | | | X | |
| VEGF | | | X | | | X | | | | | X | |
| Pre-dose PK sample | | | | | X | | | | | | | |
| Concomitant medication review | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Study drug dispensation | | | X | | | | | | | | | |
| Study drug dispensation, as necessary | | | | X | X | | | | | | | |
| Vadadustat dispensation | | | | | | X | | | | | | |
| Vadadustat dispensation, as necessary | | | | | | | X | X | X | X | | |
| Review dosing instructions | | | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Study drug compliance check | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | |

表 2.7.6.21－2　検査，観察スケジュール（治験前に赤血球造血刺激因子製剤の投与を受けていなかった被験者）（続き）

| Screening Visits and Study Week | Screening period (Week -4 to 0) | | Primary efficacy period (Day 1-Week 6) | | | | Dose adjustment and maintenance period (Week 7-16) | | | | | Follow-up (Week 17-18) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SV1 [a] | SV2 [a] | BV [a] | 2 | 4 | 6 [a] | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 (EOT) | 18 |
| Study Day | SV2 ≥4 days from SV1<br>BV ≥4 days from SV2 | | 1 | 15 | 29 | 43 | 57 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 |
| Based on Hb results from the visits noted, dose reduction for excess Hb response as needed | | | | X | X | | | | | | | |
| Based on Hb results from the visits noted, dose adjustment to achieve target Hb 10.0-12.0 g/dL as needed according to guidelines | | | | | | X | X | X | X | X | | |

AE: adverse event; BV: baseline visit; CBC: complete blood count; ECG: electrocardiogram; EOT: end of treatment; ESA: erythropoietin-stimulating agent; Hb: hemoglobin; JSDT: Japanese Society for Dialysis Therapy; PK: pharmacokinetics; RBC: red blood cells; SAE: serious adverse event; SV1: screening visit 1; SV2: screening visit 2; VEGF: vascular endothelial growth factor

[a] The following visits were to be scheduled on the day of the first hemodialysis session of the week, in keeping with JSDT Guidelines from Hb measurement: Screening visit 1, screening visit 2, baseline visit, Week 6, and Week 16. As visit scheduling permitted, effort was to be made to try to schedule other visits on the day of the first hemodialysis session of the week, acknowledging that this may not have been feasible due to subject or site scheduling constraints.

[b] SAEs that were deemed by the investigator to be related to protocol procedures had to be reported after signing of the informed consent form. The reporting period for all nonserious AEs and all SAEs not related to protocol procedures began upon receiving the first dose of study medication and ended at the final protocol-required visit.

[c] In the event screening visit 2 was >8 days prior to Day 1, the subject was asked to return to the study site for an unscheduled serum pregnancy test to verify eligibility prior to Day 1.

Vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—2 Table 4 より引用

表 2.7.6.21－3　検査，観察スケジュール（治験前に赤血球造血刺激因子製剤の投与を受けていた被験者）

| Screening Visits and Study Week | Screening period | | | Primary efficacy period (Day 1-Week 6) | | | | Drug adjustment and maintenance period (Week 7-16) | | | | | Follow-up (Week 17-18) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SV1 | SV2 [a] | SV3 [a] | BV [a] | 2 | 4 | 6 [a] | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 (EOT) | 18 |
| Study Day | See bullet points above | | | 1 | 15 | 29 | 43 | 57 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 |
| Visit Window (Days) | — | — | — | — | ±1 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 | ±3 |
| Informed consent | X | | | | | | | | | | | | |
| Review inclusion/ exclusion criteria | X | X | X | X | | | | | | | | | |
| Demographics, medical history, physical exam | X | | | | | | | | | | | | |
| Vital signs, dry weight | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Randomization | | | | X | | | | | | | | | |
| 12-lead ECG | | | | X | | | | | | | | | |

表 2.7.6.21－3　検査，観察スケジュール（治験前に赤血球造血刺激因子製剤の投与を受けていた被験者）（続き）

| Screening Visits and Study Week | Screening period | | | Primary efficacy period (Day 1-Week 6) | | | | Drug adjustment and maintenance period (Week 7-16) | | | | | Follow-up (Week 17-18) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SV1 | SV2 [a] | SV3 [a] | BV [a] | 2 | 4 | 6 [a] | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 (EOT) | 18 |
| Dialysis treatment review | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Dialysis adequacy (Kt/V) | | | | X | | | | | | | | | |
| Adverse event review [b] | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Rescue therapy (ESA rescue and RBC transfusion) review | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Serum pregnancy test [c] | X | | X | | | | | | | | | X | |
| Iron indices | X | | | X | X | X | X | X | | X | | X | |
| Folate and vitamin B12 | X | | | | | | | | | | | | |
| CBC including Hb | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Chemistry | X | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Coagulation tests | | | | X | | | | | | | | | |
| Hepcidin | | | | X | | | X | | | | | X | |
| C-reactive protein | | | | X | | | X | | | | | X | |
| VEGF | | | | X | | | X | | | | | X | |
| Pre-dose PK sample | | | | | | X | | | | | | | |
| Concomitant medication review | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Study drug dispensation | | | | X | | | | | | | | | |

表 2.7.6.21－3　検査，観察スケジュール（治験前に赤血球造血刺激因子製剤の投与を受けていた被験者）（続き）

| Screening Visits and Study Week | Screening period | | | Primary efficacy period (Day 1-Week 6) | | | | Drug adjustment and maintenance period (Week 7-16) | | | | | Follow-up (Week 17-18) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SV1 | SV2 [a] | SV3 [a] | BV [a] | 2 | 4 | 6 [a] | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 (EOT) | 18 |
| Study drug dispensation, as necessary | | | | | X | X | | | | | | | |
| Vadadustat dispensation | | | | | | | X | | | | | | |
| Vadadustat dispensation, as necessary | | | | | | | | X | X | X | X | | |
| Review dosing instructions | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Study drug compliance check | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| Based on Hb results from the visits noted, dose reduction for excess Hb response as needed according to guidelines | | | | | X | X | | | | | | | |
| Based on Hb results from the visits noted, dose adjustment to achieve target Hb 10.0-12.0 g/dL as needed according to guidelines | | | | | | | X | X | X | X | X | | |

AE: adverse event; BV: baseline visit; CBC: complete blood count; ECG: electrocardiogram; EOT: end of treatment; ESA: erythropoietin-stimulating agent; Hb: hemoglobin; JSDT: Japanese Society for Dialysis Therapy; PK: pharmacokinetics; RBC: red blood cell; SAE: serious adverse event; SV1: screening visit 1; SV2: screening visit 2; SV3: screening visit 3; VEGF: vascular endothelial growth factor

[a] The following visits were to be scheduled on the day of the first hemodialysis session of the week, in keeping with JSDT Guidelines from Hb measurement: Screening visit 2, screening visit 3, baseline visit, Week 6, and Week 16. As visit scheduling permitted, effort was to be made to try to schedule other visits on the day of the first hemodialysis of the week, acknowledging that this may not have been feasible due to subject or site scheduling constraints.
[b] SAEs that were deemed by the investigator to be related to protocol procedures (e.g., ESA washout) had to be reported after signing of the informed consent form. The reporting period for all non-serious AEs and all SAEs not related to protocol procedures began upon receiving the first dose of study medication and ended at the final protocol-required visit.
[c] In the event screening visit 3 was >8 days prior to Day 1, the subject was asked to return to the study site for an unscheduled serum pregnancy test to verify eligibility prior to Day 1.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―2 Table 5 より引用

### 2.7.6.21.2　結果の要約

#### 2.7.6.21.2.1　被験者の内訳

(1)　被験者の内訳

ランダム化されたすべての被験者について，投与群ごとの被験者の内訳を表 2.7.6.21－4 に要約した．

60 名がランダム化され，60 名すべて（100.0%）が治験薬（MT-6548 又はプラセボ）の投与を受けた．43 名（71.7%）が主要有効性評価期間を完了した．主要有効性評価期間中に治験を中止したのは，MT-6548 群（3 用量のいずれか）にランダム化された被験者 8 名（17.8%）及びプラセボ群（3 用量のいずれか）にランダム化された被験者 9 名（60.0%）であった．治験を中止した MT-6548 群の被験者 8 名のうち，7 名（87.5%）は ESA 製剤による救済治療又は輸血を要した貧血の増悪により治験を中止し，1 名（12.5%）は同意を撤回した．治験を中止したプラセボ群の被験者 9 名はすべて，ESA 製剤による救済治療又は輸血を要した貧血の増悪により治験を中止した．

主要有効性評価期間を完了し，用量調節維持期間に移行した 43 名のうち，40 名（93.0%）が用量調節維持期間を完了した．用量調節維持期間を完了しなかった 2 名（4.7%）の中止理由は，ESA 製剤による救済治療又は輸血を要した貧血の増悪によるものであった．残り 1 名（2.3%）は，「その他」に分類される理由で中止した．

用量調節維持期間を完了した 40 名はすべて，Week 17 から Week 18 の後観察期間も完了した．

表 2.7.6.21－4　被験者の内訳（ランダム化された被験者）

| Primary Efficacy Period Subject Disposition | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **VADA 150 mg (N=15) n (%)** | **VADA 300 mg (N=15) n (%)** | **VADA 600 mg (N=15) n (%)** | **VADA Total (N=45) n (%)** | **PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%)** | **PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%)** | **PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%)** | **PBO Total* (N=15) n (%)** | **Total (N=60) n (%)** |
| **Subjects randomized** | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 45 (100.0) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 15 (100.0) | 60 (100.0) |
| Treated | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 45 (100.0) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 5 (100.0) | 15 (100.0) | 60 (100.0) |
| Not treated | 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 |
| **Subjects completed primary efficacy period** | 11 (73.3) | 13 (86.7) | 13 (86.7) | 37 (82.2) | 3 (60.0) | 1 (20.0) | 2 (40.0) | 6 (40.0) | 43 (71.7) |
| **Subjects discontinued primary efficacy period** | 4 (26.7) | 2 (13.3) | 2 (13.3) | 8 (17.8) | 2 (40.0) | 4 (80.0) | 3 (60.0) | 9 (60.0) | 17 (28.3) |
| **Reason for discontinuation**** | | | | | | | | | |
| Worsening of anemia requiring ESA rescue or blood transfusion | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 1 (50.0) | 7 (87.5) | 2 (100.0) | 4 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) | 16 (94.1) |
| Withdrawal of consent | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 1 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.9) |

| Dose Adjustment and Maintenance Period Subject Disposition* | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter** | **VADA 150 mg (N=15) n (%)** | **VADA 300 mg (N=15) n (%)** | **VADA 600 mg (N=15) n (%)** | **VADA Total (N=45) n (%)** | **PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%)** | **PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%)** | **PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%)** | **PBO to VADA* Total (N=15) n (%)** | **Total (N=60) n (%)** |
| **Subjects completed dose adjustment and maintenance period** | 10 (66.7) | 13 (86.7) | 12 (80.0) | 35 (77.8) | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 2 (40.0) | 5 (33.3) | 40 (66.7) |
| **Subjects discontinued dose adjustment and maintenance period** | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 2 (4.4) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 3 (5.0) |

表 2.7.6.21－4　被験者の内訳（ランダム化された被験者）（続き）

| Dose Adjustment and Maintenance Period Subject Disposition* | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=15) n (%) | VADA Total (N=45) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=15) n (%) | Total (N=60) n (%) |
| **Primary reason for discontinuation**** | | | | | | | | | |
| Worsening of anemia requiring ESA rescue or blood transfusion | 1 (100.0) | - | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 1 (100.0) | - | - | 1 (100.0) | 2 (66.7) |
| Other reasons | 0 (0.0) | - | 1 (100.0) | 1 (50.0) | 0 (0.0) | - | - | 0 (0.0) | 1 (33.3) |
| **Follow-up Period Visit Subject Disposition** | | | | | | | | | |
| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=15) n (%) | VADA Total (N=45) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=15) n (%) | Total*** (N=60) n (%) |
| **Subjects completed study through follow-up visit** | 10 (66.7) | 13 (86.7) | 12 (80.0) | 35 (77.8) | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 2 (40.0) | 5 (33.3) | 40 (66.7) |
| **Subjects discontinued study**** | 5 (33.3) | 2 (13.3) | 3 (20.0) | 10 (22.2) | 3 (60.0) | 4 (80.0) | 3 (60.0) | 10 (66.7) | 20 (33.3) |
| **Primary reason for discontinuation** | | | | | | | | | |
| Lost to Follow-up | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |
| Worsening of anemia requiring ESA rescue or blood transfusion | 4 (80.0) | 2 (100.0) | 1 (33.3) | 7 (70.0) | 3 (100.0) | 4 (100.0) | 3 (100.0) | 10 (100.0) | 17 (85.0) |
| Consent withdrawal | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |
| Other reasons | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (10.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.0) |

ESA: erythropoiesis stimulating agent; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects randomized.
Subjects were randomized to daily vadadustat 150 mg, 300 mg, 600 mg, or placebo.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
** This included discontinuation at any time during the study.
***Forty subjects completed the end-of-study follow-up visit and 20 subjects discontinued prior to the scheduled follow-up visit resulting in none of the 60 enrolled subjects continuing in the study after Week 18.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―2 Table 6 より引用

(2)　解析対象集団

ランダム化されたすべての被験者について，解析対象集団を表 2.7.6.21－5 に要約した．

表 2.7.6.21－5 に要約したとおり，解析対象集団の構成は，安全性解析対象集団 60 名，MITT 集団 58 名，治験実施計画書に適合した解析対象集団 43 名及び PK 解析対象集団 47 名であった．安全性解析対象集団から除外された被験者はいなかった．MITT 集団では 2 名（3.33%），治験実施計画書に適合した解析対象集団では 17 名（28.33%）及び PK 解析対象集団では 13 名（21.66%）の被験者がそれぞれ除外された．MITT 集団から除外された 2 名は，中止時及び後観察期間の測定値を除くベースライン後の測定値が欠測しており，Week 6 の有効性データがなかった．MITT 集団を主要有効性解析対象集団とした．治験実施計画書に適合した解析対象集団の結果と MITT 集団のデータに認められた違いはごくわずかであった．

表 2.7.6.21－5　解析対象集団（ランダム化された被験者）

| Analysis Population | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=15) n (%) | VADA Total (N=45) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=15) n (%) | Total (N=60) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Safety population | 15 (100.00) | 15 (100.00) | 15 (100.00) | 45 (100.00) | 5 (100.00) | 5 (100.00) | 5 (100.00) | 15 (100.00) | 60 (100.00) |
| MITT population | 15 (100.00) | 15 (100.00) | 14 (93.33) | 44 (97.78) | 5 (100.00) | 4 (80.00) | 5 (100.00) | 14 (93.33) | 58 (96.67) |
| Per protocol (PP) population | 11 (73.33) | 13 (86.67) | 13 (86.67) | 37 (82.22) | 3 (60.00) | 1 (20.00) | 2 (40.00) | 6 (40.00) | 43 (71.67) |
| Pharmacokinetics (PK) population | 12 (80.00) | 13 (86.67) | 13 (86.67) | 38 (84.44) | 4 (80.00) | 2 (40.00) | 3 (60.00) | 9 (60.00) | 47 (78.33) |

Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; MITT: modified intent to treat; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects randomized.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
The PP population is defined as the subjects in the MITT population who have completed the study and have efficacy data through Week 6, have a study medication compliance of >=80%, and do not have any major protocol deviations expected to significantly affect the primary efficacy endpoint.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 8 より引用

### 2.7.6.21.2.2 被験者背景

(1) 被験者背景

MITT 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 2.7.6.21－6 に示した.

MITT 集団 58 名の年齢の中央値は 65.5 歳（年齢範囲：45～78 歳）であった．全体の過半数（69.0%）が男性であった．体重，身長及び BMI の平均値及び中央値は，いずれも MT-6548 群がプラセボ群をわずかに上回っていた. CKD の原因疾患は, 糖尿病 24 名（41.4%），高血圧 19 名（32.8%），自己免疫疾患／糸球体腎炎／血管炎 18 名（31.0%），間質性腎炎／腎盂腎炎 4 名（6.9%），「その他」に分類されるもの 2 名（3.4%）及び嚢胞性／遺伝性／先天性疾患 1 名（1.7%）であった.

被験者のうち，28 名（48.3%）は元喫煙者，10 名（17.2%）は現喫煙者であり，20 名（34.5%）は非喫煙者であった.

Hb 値の投与前平均値は，MT-6548 の各用量群で 8.793～9.317 g/dL，プラセボ群で 8.827～9.133 g/dL の範囲であり，同程度であった.

透析歴について，MITT 集団の全被験者 58 名にバスキュラーアクセスのための動静脈瘻及び動静脈グラフトを用いた週 3 回の通院透析歴があった.

表 2.7.6.21－6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) | Total (N=58) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Age (years)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 15 | 14 | 44 | 5 | 4 | 5 | 14 | 58 |
| Mean | 61.5 | 64.3 | 64.1 | 63.3 | 60.8 | 65.5 | 70.8 | 65.7 | 63.9 |
| (SD) | (11.01) | (8.02) | (8.50) | (9.16) | (12.85) | (13.77) | (8.23) | (11.61) | (9.75) |
| Median | 64.0 | 66.0 | 66.0 | 64.5 | 59.0 | 69.0 | 75.0 | 69.0 | 65.5 |
| **Sex [n (%)]** | | | | | | | | | |
| Male | 10 (66.7) | 13 (86.7) | 9 (64.3) | 32 (72.7) | 3 (60.0) | 2 (50.0) | 3 (60.0) | 8 (57.1) | 40 (69.0) |
| Female | 5 (33.3) | 2 (13.3) | 5 (35.7) | 12 (27.3) | 2 (40.0) | 2 (50.0) | 2 (40.0) | 6 (42.9) | 18 (31.0) |
| **Weight (kg)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 15 | 14 | 44 | 5 | 4 | 5 | 14 | 58 |
| Mean | 64.06 | 60.91 | 56.74 | 60.66 | 53.60 | 55.55 | 49.20 | 52.59 | 58.71 |
| (SD) | (20.606) | (9.786) | (11.384) | (14.753) | (11.177) | (13.451) | (10.247) | (10.955) | (14.273) |
| Median | 56.40 | 60.10 | 55.05 | 59.55 | 46.70 | 59.20 | 52.20 | 52.30 | 58.35 |
| **Height (cm)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 15 | 14 | 44 | 5 | 4 | 5 | 14 | 58 |
| Mean | 160.75 | 163.67 | 160.26 | 161.59 | 156.86 | 156.88 | 155.52 | 156.39 | 160.33 |
| (SD) | (9.430) | (6.320) | (7.808) | (7.919) | (8.402) | (6.918) | (6.145) | (6.695) | (7.911) |
| Median | 158.80 | 162.00 | 159.00 | 159.75 | 156.60 | 156.50 | 154.90 | 155.75 | 159.35 |
| **BMI ($kg/m^2$)** | | | | | | | | | |
| n | 15 | 15 | 14 | 44 | 5 | 4 | 5 | 14 | 58 |
| Mean | 25.305 | 23.685 | 22.946 | 24.002 | 22.852 | 23.463 | 21.028 | 22.375 | 23.609 |
| (SD) | (6.1088) | (3.2538) | (3.4123) | (4.4841) | (3.9512) | (4.9422) | (3.6526) | (3.9617) | (4.3865) |
| Median | 22.700 | 24.350 | 21.760 | 23.480 | 21.830 | 24.030 | 20.960 | 22.100 | 22.570 |
| **CKD etiology [n (%)]**** | | | | | | | | | |
| Diabetes | 6 (40.0) | 6 (40.0) | 7 (50.0) | 19 (43.2) | 3 (60.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 5 (35.7) | 24 (41.4) |
| Hypertension | 6 (40.0) | 5 (33.3) | 2 (14.3) | 13 (29.5) | 3 (60.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 6 (42.9) | 19 (32.8) |
| Autoimmune/Glomerulonephritis/vasculitis | 4 (26.7) | 6 (40.0) | 3 (21.4) | 13 (29.5) | 0 (0.0) | 2 (50.0) | 3 (60.0) | 5 (35.7) | 18 (31.0) |
| Interstitial nephritis/pyelonephritis | 1 (6.7) | 1 (6.7) | 2 (14.3) | 4 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (6.9) |
| Cystic/hereditary/congenital disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Neoplasms/tumors | 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) |
| Other | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 2 (3.4) |
| **Smoking status [n (%)]** | | | | | | | | | |

表 2.7.6.21－6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（MITT 集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) | Total (N=58) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Never smoked | 7 (46.7) | 3 (20.0) | 3 (21.4) | 13 (29.5) | 4 (80.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 7 (50.0) | 20 (34.5) |
| Former smoker | 4 (26.7) | 11 (73.3) | 8 (57.1) | 23 (52.3) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 3 (60.0) | 5 (35.7) | 28 (48.3) |
| Current smoker | 4 (26.7) | 1 (6.7) | 3 (21.4) | 8 (18.2) | 0 (0.0) | 2 (50.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 10 (17.2) |
| **Average pre-treatment Hb value (g/dL)** | | | | | | | | | |
| **Mean (SD)** | 8.996 (0.5229) | 8.793 (0.5254) | 9.317 (0.6222) | 9.029 (0.5854) | 8.827 (0.6405) | 8.950 (0.7331) | 9.133 (0.6737) | 8.971 (0.6389) | N/A |

BMI: body mass index; CKD: chronic kidney disease; Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation for continuous variables and number of subjects in the specific category for categorical variables; N/A: not available; PBO: placebo; SD: standard deviation
Percentages are based on the number of subjects within the population.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
** The percentages add to more than 100 because subjects could have more than one etiology.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 10 より引用

(2)　服用遵守割合及び平均投与量

MITT 集団における，治療期間全体，主要有効性評価期間及び用量調節維持期間の治験薬の服用遵守割合を，投与群ごとに表 2.7.6.21－7 に要約した．

16 週間の治療期間全体の服用遵守割合は，58 名中 54 名（93.1%）で 80%以上であった．主要有効性評価期間の服用遵守割合は，58 名中 57 名（98.3%）で 80%以上であった．MT-6548 300 mg 群の 1 名では，服用遵守割合が 80%未満の 2 週間の期間が 2 回（Week 2 ; 50%及び Week 4 ; 64.3%）認められた．用量調節維持期間に移行した被験者の服用遵守割合は，43 名中 40 名（93.0%）で 80%以上であった．

MITT 集団における，治験薬の 1 日あたりの平均投与量を期間ごとに表 2.7.6.21－8 に要約した．

主要有効性評価期間中，MT-6548 150 mg 群の 1 日あたりの投与量は，数名の被験者で治験薬の未服用が数回あったために平均値が中央値よりいくぶん低くなってはいるものの，計画された用量からの変動はほとんど認められなかった．用量調節維持期間中，MT-6548 150 mg 群の 1 日あたりの平均投与量は経時的に次第に増加し，Week 14 から Week 16 の期間に 337.5 mg に達した．一方，Week 14 から Week 16 の期間の投与量の中央値は，358.9 mg に増加した．

主要有効性評価期間中，MT-6548 300 mg 群の 1 日あたりの投与量の平均値及び中央値は，計画された用量からほとんど変動を認めなかった．用量調節維持期間中，MT-6548 300 mg 群の 1 日あたりの平均投与量は，Week 12 から Week 14 の期間に 469.0 mg に増加し，その後わずかに減少して，Week 14 から Week 16 の期間に 434.3 mg となった．また，用量調節維持期間中の 1 日あたりの投与量の中央値についても，Week 12 から Week 14 の期間に 525.0 mg に増加し，その後 Week 14 から Week 16 の期間に 450 mg に減少した．

主要有効性評価期間中，MT-6548 600 mg 群の 1 日あたりの平均投与量は，計画された用量よりわずかに減少したが，1 日あたりの投与量の中央値は 600 mg で変わらなかった．用量調節維持期間中の 1 日あたりの投与量は，Week 8 から Week 10 までに平均値は約 572 mg，中央値は 600 mg で横ばいとなり，残りの期間も同程度であった．

Week 6 で MT-6548 のいずれかの用量に切り替えて治験を完了したプラセボ群の被験者 5 名について，Week 14 から Week 16 の期間の 1 日あたりの投与量の平均値は 370.4 mg，中央値は 450 mg であった．

表 2.7.6.21－7　治験薬の服用遵守割合（MITT 集団）

| Category | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) | Total (N=58) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Overall compliance for any 2-week period (Baseline to Week 16)** | | | | | | | | | |
| ≥80% | 14 (93.3) | 14 (93.3) | 13 (92.9) | 41 (93.2) | 4 (80.0) | 4 (100) | 5 (100) | 13 (92.9) | 54 (93.1) |
| <80% | 1 (6.7) | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 3 (6.8) | 1 (20.0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7.1) | 4 (6.9) |
| **Compliance during the primary efficacy period for any 2-week period (Baseline to Week 6)** | | | | | | | | | |
| ≥80% | 15 (100) | 14 (93.3) | 14 (100) | 43 (97.7) | 5 (100) | 4 (100) | 5 (100) | 14 (100) | 57 (98.3) |
| <80% | 0 (0) | 1 (6.7) | 0 (0) | 1 (2.3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1.7) |
| **Compliance during dose-adjustment and maintenance period for any 2-week period (Week 7 to Week 16)** | | | | | | | | | |
| ≥80% | 10 (66.7) | 13 (86.7) | 12 (85.7) | 35 (79.5) | 2 (40.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 5 (35.7) | 40 (69.0) |
| <80% | 1 (6.7) | 0 (0) | 1 (7.1) | 2 (4.5) | 1 (20.0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7.1) | 3 (5.2) |

N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects within the population.
Compliance is determined by combination of drug accountability form and subject's self-report.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―2 Table 11 より引用（一部改変）

表 2.7.6.21－8　1 日あたりの平均投与量（mg）の要約（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Baseline to Week 2** | | | | | | | | |
| n | 15 | 15 | 14 | 44 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Mean | 148.7 | 289.3 | 588.6 | 336.6 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| (SD) | (3.52) | (41.31) | (24.45) | (185.77) | (0.00) | (0.00) | (0.00) | (0.00) |
| Median | 150.0 | 300.0 | 600.0 | 300.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q1, | 150.0 | 300.0 | 600.0 | 150.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q3 | 150.0 | 300.0 | 600.0 | 580.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min; Max | 140, 150 | 140, 300 | 520, 600 | 140, 600 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| **Week 2 to Week 4** | | | | | | | | |
| n | 15 | 14 | 14 | 43 | 5 | 4 | 4 | 13 |
| Mean | 148.8 | 289.3 | 554.8 | 326.7 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| (SD) | (3.30) | (23.40) | (81.07) | (177.01) | (0.00) | (0.00) | (0.00) | (0.00) |
| Median | 150.0 | 300.0 | 600.0 | 300.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q1, | 150.0 | 278.6 | 525.0 | 150.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q3 | 150.0 | 300.0 | 600.0 | 525.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min; Max | 141,150 | 214, 300 | 300, 600 | 141, 600 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| **Week 4 to Week 6** | | | | | | | | |
| n | 12 | 13 | 13 | 38 | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Mean | 139.3 | 298.4 | 581.2 | 344.9 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

表 2.7.6.21－8　1 日あたりの平均投与量（mg）の要約（MITT 集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (SD) | (37.12) | (5.94) | (48.28) | (187.79) | (0.00) | (-) | (0.00) | (0.00) |
| Median | 150.0 | 300.0 | 600.0 | 300.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q1, | 150.0 | 300.0 | 600.0 | 150.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Q3 | 150.0 | 300.0 | 600.0 | 600.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Min: Max | 21, 150 | 279, 300 | 441, 600 | 21, 600 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 | 0, 0 |
| **Week 6 to Week 8** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | 220.7 | 385.0 | 578.6 | 404.2 | 264.0 | 428.6 | 578.6 | 396.3 |
| (SD) | (88.66) | (50.47) | (46.29) | (158.60) | (34.14) | (-) | (30.30) | (157.00) |
| Median | 275.0 | 407.1 | 600.0 | 417.9 | 278.6 | 428.6 | 578.6 | 358.5 |
| Q1, | 150.0 | 364.3 | 600.0 | 278.6 | 225.0 | 428.6 | 557.1 | 278.6 |
| Q3 | 278.6 | 417.9 | 600.0 | 600.0 | 288.5 | 428.6 | 600.0 | 557.1 |
| Min: Max | 0, 279 | 280, 439 | 450, 600 | 0, 600 | 225, 288 | 429, 429 | 557, 600 | 225, 600 |
| **Week 8 to Week 10** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | 264.0 | 415.3 | 572.1 | 425.4 | 262.5 | 450.0 | 600.0 | 435.0 |
| (SD) | (67.47) | (59.84) | (48.88) | (137.93) | (53.03) | (-) | (0.00) | (171.03) |
| Median | 300.0 | 450.0 | 600.0 | 450.0 | 262.5 | 450.0 | 600.0 | 450.0 |
| Q1, | 235.7 | 417.9 | 557.1 | 300.0 | 225.0 | 450.0 | 600.0 | 300.0 |
| Q3 | 300.0 | 450.0 | 600.0 | 557.1 | 300.0 | 450.0 | 600.0 | 600.0 |
| Min: Max | 118, 300 | 277, 450 | 450, 600 | 118, 600 | 225, 300 | 450, 450 | 600, 600 | 225, 600 |
| **Week 10 to Week 12** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 12 | 36 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | 314.7 | 466.7 | 580.4 | 458.2 | 400.0 | 375.0 | 482.1 | 427.9 |
| (SD) | (108.43) | (114.70) | (44.25) | (141.77) | (35.36) | (-) | (15.15) | (54.13) |
| Median | 300.0 | 514.3 | 600.0 | 482.1 | 400.0 | 375.0 | 482.1 | 425.0 |
| Q1, | 215.6 | 342.9 | 578.6 | 328.2 | 375.0 | 375.0 | 471.4 | 375.0 |
| Q3 | 428.6 | 567.9 | 600.0 | 589.3 | 425.0 | 375.0 | 492.9 | 471.4 |
| Min: Max | 139, 429 | 300, 579 | 450, 600 | 139, 600 | 375, 425 | 375, 375 | 471, 493 | 375, 493 |
| **Week 12 to Week 14** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 12 | 36 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | 325.3 | 469.0 | 557.1 | 454.5 | 450.0 | 300.0 | 273.2 | 349.3 |
| (SD) | (119.24) | (143.76) | (91.37) | (150.68) | (0.00) | (-) | (250.01) | (155.56) |
| Median | 321.4 | 525.0 | 600.0 | 460.7 | 450.0 | 300.0 | 273.2 | 450.0 |
| Q1, | 225.0 | 300.0 | 557.1 | 300.0 | 450.0 | 300.0 | 96.4 | 300.0 |
| Q3 | 450.0 | 600.0 | 600.0 | 600.0 | 450.0 | 300.0 | 450.0 | 450.0 |
| Min: Max | 150, 450 | 214, 600 | 300, 600 | 150, 600 | 450, 450 | 300, 300 | 96, 450 | 96, 450 |
| **Week 14 to Week 16** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | 337.5 | 434.3 | 516.1 | 434.7 | 487.5 | 300.0 | 288.5 | 370.4 |
| (SD) | (151.46) | (163.60) | (117.89) | (158.53) | (53.03) | (-) | (407.95) | (231.86) |
| Median | 358.9 | 450.0 | 578.6 | 450.0 | 487.5 | 300.0 | 288.5 | 450.0 |
| Q1, | 150.0 | 300.0 | 471.4 | 300.0 | 450.0 | 300.0 | 0.0 | 300.0 |
| Q3 | 450.0 | 600.0 | 600.0 | 600.0 | 525.0 | 300.0 | 576.9 | 525.0 |
| Min: Max | 150, 579 | 64, 600 | 257, 600 | 64, 600 | 450, 525 | 300, 300 | 0, 577 | 0, 577 |

Hb: hemoglobin; Max; Maximum; Min: Minimum; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; PBO: placebo; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation

The interval will be inclusive the earlier week, but not for the later week for the intervals. For example: week 2 to week 4, starting from week 2 and ending before week 4. Average daily dose is calculated by (total dose /number of days) in each interval; Subjects randomized to placebo received placebo for 6 weeks (Week 1-6). Vadadustat was then started at the Week 6 visit and adjusted for 10 weeks (Week 7-16) according to the protocol-defined dose adjustment algorithm.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—2 Table 12 より引用

(3)　治験薬の用量

実際の投与量（統計解析計画書の「prescribed dose」）では，来院間における用量調節が考慮されている．2 回の来院の間に用量変更された場合は，後ろの方の来院で変更された用量を用いた．主要有効性評価期間及び用量調節維持期間の，被験者の来院ごとの実際の投与量を表 2.7.6.21－9 に要約した．

MT-6548 600 mg 群にランダム化された 1 名は，Day 1 に治験薬を服用しなかった．未服用の理由は，被験者の都合によるものと記載された．本被験者は Day 2 に 1 日あたり 600 mg で投与を開始した．主要有効性評価期間中は，治験薬の増量及び減量は行われなかった．主要有効性評価期間中，MT-6548 の 3 つの用量群すべてで治験薬の休薬（MT-6548 0 mg）が発生し，休薬は MT-6548 600 mg 群で最も多く認められた．未服用のほとんどは被験者の都合によるものであった．MT-6548 の投与が中止された被験者は 8 名で，MT-6548 150 mg 群の 4 名，300 mg 群の 2 名及び 600 mg 群の 2 名であった（表 2.7.6.21－4）．プラセボ群では，9 名が主要有効性評価期間中に投与を中止し（表 2.7.6.21－4），中止理由はすべて CKD による貧血の増悪であった．

用量調節維持期間中は用量変更の頻度が増加し，主要有効性評価期間終了時の用量から増量される傾向があった．主要有効性評価期間終了時（Week 6），当該期間を完了した被験者 43 名の投与量は，0 mg が 1 名（2.3%），150 mg が 10 名（23.3%），300 mg が 13 名（30.2%），450 mg が 1 名（2.3%）及び 600 mg が 12 名（27.9%）であった．用量調節維持期間終了時（Week 16），当該期間を完了した被験者 37 名の投与量は，0 mg が 2 名，150 mg が 3 名，300 mg が 6 名，450 mg が 10 名及び 600 mg が 16 名であった．

曝露量のその他の指標は，先に示した表 2.7.6.21－8 の来院期間ごとの 1 日あたりの平均投与量である．主要有効性評価期間中，服用規定はほぼ遵守されていたことから，当該期間中の曝露量は各被験者のランダム化された用量に基づいていた．MT-6548 の 3 つの用量群のいずれにおいても，未服用があったために平均値が中央値より若干低くなってはいるものの，計画された用量からの変動はほとんど認められなかった．したがって，主要有効性評価期間中の 1 日あたりの曝露量は，被験者が割り当てられた 1 日あたりの投与量とほぼ一致しており，累積曝露量も 1 日あたりの曝露量×6 週間とほぼ一致した．

用量調節維持期間中の曝露量は，用量調節の回数及び各用量での投与期間に依存した．用量調節維持期間中，MT-6548 150 mg 群及び 300 mg 群では曝露量は経時的に増加し，Week 16 の 1 日あたりの平均投与量はそれぞれ約 340 mg 及び 435 mg であった．MT-6548 600 mg 群では，Week 16 の 1 日あたりの平均投与量が約 515 mg に減少したことから，曝露量は減少した．

主要有効性評価期間にプラセボ，用量調節維持期間に MT-6548 を投与されたプラセボ-実薬群では，Week 16 までに，1 日あたりの投与量の平均値及び中央値は，プラセボ-実薬 150 mg 群で増加した（約 487 mg）が，プラセボ-実薬 600 mg 群では減少した（約 288 mg）．また，プラセボ-実薬 300 mg 群の 1 日あたりの投与量の平均値及び中央値は，約 300 mg であった．これは，プラセボ-実薬 150 mg 群では曝露量が主として増加し，プラセボ-実

薬 600 mg 群では曝露量が主として減少したことを反映していた.

Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内・外の被験者別の治験薬の用量について，主要有効性評価期間及び用量調節維持期間の来院ごとに表 2.7.6.21－10 に要約した.

6 週間の主要有効性評価期間中，用量の変更はほとんど行われず，数名にのみ認められた．Week 6 で Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内であった被験者は 11 名（29.7%）で，ほとんどが MT-6548 600 mg 群の被験者であった.

用量調節維持期間中は，MT-6548 の高用量への変更が顕著となり，Week 16 終了時に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を下回った被験者は 9 名，目標範囲内の被験者は 23 名，目標範囲を超えていた被験者は 5 名であった．Week 16 までに，被験者の大部分は 450 mg 投与（10 名）又は 600 mg 投与（16 名）のいずれかとなった.

**表 2.7.6.21－9　実際の投与量（安全性解析対象集団）**

| Visit | Actual Dose | | | | | Placebo n (%) | Subject Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Vadadustat 0 mg n (%) | Vadadustat 150 mg n (%) | Vadadustat 300 mg n (%) | Vadadustat 450 mg n (%) | Vadadustat 600 mg n (%) | | |
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | |
| **Baseline** | 1 (1.7) | 15 (25.0) | 15 (25.0) | 0 (0.0) | 14 (23.3) | 15 (25.0) | 60 |
| **Week 2** | 0 (0.0) | 15 (25.9) | 15 (25.9) | 0 (0.0) | 14 (24.1) | 14 (24.1) | 58 |
| **Week 4** | 0 (0.0) | 12 (26.1) | 13 (28.3) | 0 (0.0) | 13 (28.3) | 8 (17.4) | 46 |
| **Week 6** | 1 (2.3) | 10 (23.3) | 13 (30.2) | 1 (2.3) | 12 (27.9) | 6 (14.0) | 43 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period** | | | | | | | |
| **Week 8** | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 12 (28.6) | 13 (31.0) | 14 (33.3) | NA | 42 |
| **Week 10** | 0 (0.0) | 2 (4.9) | 13 (31.7) | 13 (31.7) | 13 (31.7) | NA | 41 |
| **Week 12** | 0 (0.0) | 3 (7.3) | 8 (19.5) | 12 (29.3) | 18 (43.9) | NA | 41 |
| **Week 14** | 1 (2.4) | 4 (9.8) | 8 (19.5) | 12 (29.3) | 16 (39.0) | NA | 41 |
| **Week 16** | 2 (5.4) | 3 (8.1) | 6 (16.2) | 10 (27.0) | 16 (43.2) | NA | 37 |

Actual dose ("prescribed dose" in SAP) accounts for dose adjustment between visits. For dose changes between 2 visits, dose change was assigned to the later visit. For example, if the vadadustat dose was 600 mg at the Week 2 visit, and the dose was subsequently reduced to 450 mg between the Week 2 and Week 4 visits and maintained through the Week 4 visit, then the actual dose of VADA 450 was assigned to Week 4.
NA: not applicable; SAP: statistical analysis plan
Vadadustat, VADA: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 29 より引用

表 2.7.6.21－10　目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）内・外の被験者別の投与量（安全性解析対象集団）

| Visit/ Target Status | Actual Dose | | | | | VADA Missing n(%) | Placebo n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VADA 0 mg n (%) | VADA 150 mg n (%) | VADA 300 mg n (%) | VADA 450 mg n (%) | VADA 600 mg n (%) | | |
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | |
| **Baseline (n)** | 1 | 15 | 15 | 0 | 14 | 0 | 15 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 0 (0.0) | 1 (6.7) |
| Below | 1 (100.0) | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 0 (0.0) | 12 (85.7) | 0 (0.0) | 14 (93.3) |
| **Week 2 (n)** | 0 | 15 | 15 | 0 | 14 | 0 | 14 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| Below | 0 (0.0) | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 0 (0.0) | 13 (92.9) | 0 (0.0) | 13 (92.9) |
| **Week 4 (n)** | 0 | 12 | 13 | 0 | 13 | 0 | 9 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 0 (0.0) | 1 (11.1) |
| Below | 0 (0.0) | 11 (91.7) | 12 (92.3) | 0 (0.0) | 10 (76.9) | 0 (0.0) | 8 (88.9) |
| **Week 6** | 1 | 10 | 13 | 1 | 12 | 0 | 6 |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Within | 1 (100.0) | 1 (10.0) | 2 (15.4) | 1 (100.0) | 6 (50.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| Below | 0 (0.0) | 9 (90.0) | 11 (84.6) | 0 (0.0) | 6 (50.0) | 0 (0.0) | 5 (83.3) |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period** | | | | | | | |
| **Week 8** | 1 | 2 | 12 | 13 | 14 | 1 | |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | n/a |
| Within | 0 (0.0) | 1 (50.0) | 3 (25.0) | 1 (7.7) | 9 (64.3) | 0 (0.0) | |
| Below | 1 (100.0) | 1 (50.0) | 9 (75.0) | 12 (92.3) | 5 (35.7) | 1 (100.0) | |
| **Week 10** | 0 | 2 | 13 | 13 | 13 | 0 | |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 0 (0.0) | n/a |
| Within | 0 (0.0) | 2 (100.0) | 4 (30.8) | 5 (38.5) | 6 (46.2) | 0 (0.0) | |
| Below | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 9 (69.2) | 8 (61.5) | 6 (46.2) | 0 (0.0) | |
| **Week 12** | 0 | 3 | 8 | 12 | 18 | 0 | |
| Above | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (12.5) | 2 (16.7) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | n/a |
| Within | 0 (0.0) | 2 (66.7) | 6 (75.0) | 3 (25.0) | 9 (50.0) | 0 (0.0) | |
| Below | 0 (0.0) | 1 (33.3) | 1 (12.5) | 7 (58.3) | 8 (44.4) | 0 (0.0) | |
| **Week 14** | 1 | 4 | 8 | 12 | 16 | 0 | |
| Above | 1 (100.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | n/a |
| Within | 0 (0.0) | 3 (75.0) | 6 (75.0) | 6 (50.0) | 11 (68.8) | 0 (0.0) | |
| Below | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (25.0) | 5 (41.7) | 5 (31.3) | 0 (0.0) | |
| **Week 16** | 2 | 3 | 6 | 10 | 16 | 3 | |
| Above | 1 (50.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | n/a |
| Within | 1 (50.0) | 3 (100.0) | 4 (66.7) | 8 (80.0) | 7 (43.8) | 3 (100.0) | |
| Below | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (20.0) | 6 (37.5) | 0 (0.0) | |

Hb: hemoglobin; n/a: not applicable
Actual dose ("prescribed dose" in the statistical analysis plan) accounts for dose adjustment between visits. For dose changes between 2 visits, dose change was assigned to the later visit. For example, if the vadadustat dose was 600 mg at the Week 2 visit, and the dose was subsequently reduced to 450 mg between the Week 2 and Week 4 visits and maintained through the Week 4 visit, then the actual dose of VADA 450 was assigned to Week 4.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―2 Table 30 より引用

### 2.7.6.21.2.3　有効性

(1)　主要評価項目

MITT 集団における Hb 値及び Hb 値の投与前平均値から Week 6 までの平均変化量を投与群ごとに表 2.7.6.21－11 に要約した.

Hb 値の投与前平均値は，4 つの群で同程度であった．6 週間の主要有効性評価期間終了時，MT-6548 の 3 つの用量群における Hb 値の平均変化量（平均変化率）は，MT-6548 150 mg 群で -0.289 g/dL（-3.47%），300 mg 群で 0.033 g/dL（0.25%）及び 600 mg 群で 0.476 g/dL（5.28%）であり，用量依存的であった．また，プラセボ群では，Hb 値の平均変化量（平均変化率）は -1.486 g/dL（-16.75%）であった.

ANCOVA モデルを用いて, Hb 値の投与前平均値から Week 6 までの平均変化量及び MT-6548 の各用量群とプラセボ群の群間差を解析した結果を表 2.7.6.21－12 に要約した.

あらかじめ規定した主要有効性解析として，MITT 集団を対象に ANCOVA モデルを用いた解析を行った結果，MT-6548 群における主要有効性評価期間終了時の Hb 値の投与前平均値からの平均変化量は，プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められ（MT-6548 150 mg 群；p=0.0004，300 mg 群；p<0.0001，600 mg 群；p<0.0001），用量依存的であった．MT-6548 300 mg 群及び 600 mg 群では，6 週間の主要有効性評価期間で平均 Hb 値は上昇したものの，これらの上昇は統計学的に有意ではなかった．一方，プラセボ群の平均 Hb 値は，統計学的に有意に減少した（p<0.0001）.

表 2.7.6.21－11　Hb 値の投与前平均値から Week 6 までの平均変化量及び平均変化率（LOCF）（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | Placebo (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Average pretreatment Hb value (g/dL)** | | | | | |
| Mean | 8.996 | 8.793 | 9.317 | 9.029 | 8.971 |
| (SD) | (0.5229) | (0.5254) | (0.6222) | (0.5854) | (0.6389) |
| Median | 9.067 | 8.933 | 9.550 | 9.083 | 9.083 |
| Q1, | 8.467 | 8.267 | 9.000 | 8.583 | 8.333 |
| Q3 | 9.433 | 9.200 | 9.733 | 9.533 | 9.400 |
| Min; Max | 8.20, 9.87 | 7.77, 9.57 | 7.90, 9.90 | 7.77, 9.90 | 7.87, 10.00 |
| **Week 6 Hb value (g/dL)** | | | | | |
| Mean | 8.707 | 8.827 | 9.793 | 9.093 | 7.486 |
| (SD) | (1.1708) | (1.0938) | (0.9627) | (1.1629) | (1.1286) |
| Median | 8.600 | 8.800 | 9.850 | 9.250 | 7.350 |
| Q1, | 7.800 | 8.300 | 9.500 | 8.300 | 6.700 |
| Q3 | 9.700 | 9.300 | 10.200 | 9.850 | 7.800 |
| Min; Max | 6.90, 10.70 | 6.10, 10.70 | 7.50, 11.40 | 6.10, 11.40 | 6.00, 10.70 |
| **Absolute change (g/dL)** | | | | | |
| Mean | -0.289 | 0.033 | 0.476 | 0.064 | -1.486 |
| (SD) | (0.8271) | (0.8452) | (0.8932) | (0.8920) | (0.8150) |
| Median | -0.467 | -0.067 | 0.433 | -0.017 | -1.567 |
| Q1, | -1.133 | -0.633 | -0.233 | -0.650 | -1.867 |
| Q3 | 0.433 | 0.533 | 1.400 | 0.717 | -1.167 |
| Min; Max | -1.50, 1.10 | -1.67, 1.43 | -1.00, 1.57 | -1.67, 1.57 | -3.00, 0.70 |

表 2.7.6.21－11　Hb値の投与前平均値からWeek 6までの平均変化量及び平均変化率（LOCF）（MITT集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | Placebo (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Percent change (%)** | | | | | |
| Mean | -3.47 | 0.25 | 5.28 | 0.58 | -16.75 |
| (SD) | (9.249) | (9.921) | (9.897) | (10.122) | (8.713) |
| Median | -5.38 | -0.76 | 4.60 | -0.21 | -17.43 |
| Q1, | -12.69 | -7.42 | -2.40 | -7.43 | -21.35 |
| Q3 | 4.78 | 6.45 | 14.98 | 7.52 | -13.41 |
| Min; Max | -17.9, 12.0 | -21.5, 15.8 | -10.4, 17.7 | -21.5, 17.7 | -31.6, 7.0 |

Hb: hemoglobin; LOCF: last observation carried forward; Max: Maximum; Min: Minimum; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation
Average pre-treatment Hb value is the average of Hb measurements obtained at the screening and baseline visits.
Percentages are based on the number of subjects within the population.
VADA: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 13 より引用

表 2.7.6.21－12　Hb 値の投与前平均値から Week 6 までの平均変化量の群間差：ANCOVA モデル（LOCF）（MITT 集団）

| Treatment Arm | LS Means | Standard Error | P-value | 95% CI |
|---|---|---|---|---|
| **Placebo** | -1.48 | 0.226 | <0.0001 | (-1.93, -1.02) |
| **Vadadustat 150 mg** | -0.28 | 0.218 | 0.1970 | (-0.72, 0.15) |
| **Vadadustat 300 mg** | 0.08 | 0.222 | 0.7135 | (-0.36, 0.53) |
| **Vadadustat 600 mg** | 0.41 | 0.233 | 0.0847 | (-0.06, 0.88) |
| **Difference:** | | | | |
| Vadadustat 150 mg vs. placebo | 1.19 | 0.314 | 0.0004 | (0.56, 1.82) |
| Vadadustat 300 mg vs. placebo | 1.56 | 0.315 | <0.0001 | (0.93, 2.19) |
| Vadadustat 600 mg vs. placebo | 1.89 | 0.326 | <0.0001 | (1.23, 2.54) |

ANCOVA: analysis of covariance; CI; confidence interval; Hb: hemoglobin; LS: least squares; LOCF: last observation carried forward; MITT: modified intent-to-treat
The ANCOVA model includes treatment assignment (3 dosed groups and one placebo group) and pre-treatment Hb value as a covariate. The step-down procedure was applied for multiplicity.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 14 より引用

(2)　副次評価項目

1)　目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達するまでに要したベースラインからの日数

MITT 集団を対象として，ベースライン来院時に Hb 値 10.0 g/dL 未満であった被験者について，目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達するまでに要したベースライン（Day 1）

からの日数を投与群ごとに表 2.7.6.21－13 に要約した．この解析で用いた日数は，Day 1 から主要有効性評価期間又は用量調節維持期間で目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した時点までの日数とした．これは，プラセボ群及び MT-6548 群の被験者に同様に適用した．

ベースラインの Hb 値が 10.0 g/dL 未満で，MT-6548 の投与期間中に目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した被験者は，MT-6548 150 mg 群で 8 名（53.3%），300 mg 群で 12 名（80.0%）及び 600 mg 群で 11 名（91.7%）であった．目標 Hb 値に到達するまでに要した日数の平均値は，MT-648 150 mg 群，300 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 69.3（SD；25.31）日，79.2（SD；24.94）日及び 54.6（SD；27.90）日であった．また，その中央値は，MT-6548 150 mg 群で 71.0 日，300 mg 群で 85.0 日及び 600 mg 群で 43.0 日であった．

表 2.7.6.21－13　目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達するまでの日数（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subjects with Hb <10 g/dL at baseline visit** | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 12 (85.7) | 42 (95.5) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 4 (80.0) | 13 (92.9) |
| **Time to reach target Hb level (days)** | | | | | | | | |
| n | 8 | 12 | 11 | 31 | 0 | 2 | 1 | 3 |
| Mean (SD) | 69.3 (25.31) | 79.2 (24.94) | 54.6 (27.90) | 67.9 (27.44) | - | 57.0 (19.80) | 85.0 (-) | 66.3 (21.39) |
| Median | 71.0 | 85.0 | 43.0 | 71.0 | - | 57.0 | 85.0 | 71.0 |
| (Q1, Q3) | (50.0, 92.0) | (71.0, 92.0) | (43.0, 85.0) | (43.0, 85.0) | - | (43.0, 71.0) | (85.0, 85.0) | (43.0, 85.0) |
| Min: Max | 29, 99 | 29, 113 | 15, 99 | 15, 113 | - | 43, 71 | 85, 85 | 43, 85 |

Hb: hemoglobin; PBO: placebo; Max: Maximum; Min: Minimum; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation

The summary of time to reach target Hb level is only provided for subjects with Hb <10.0 g/dL at baseline visit.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

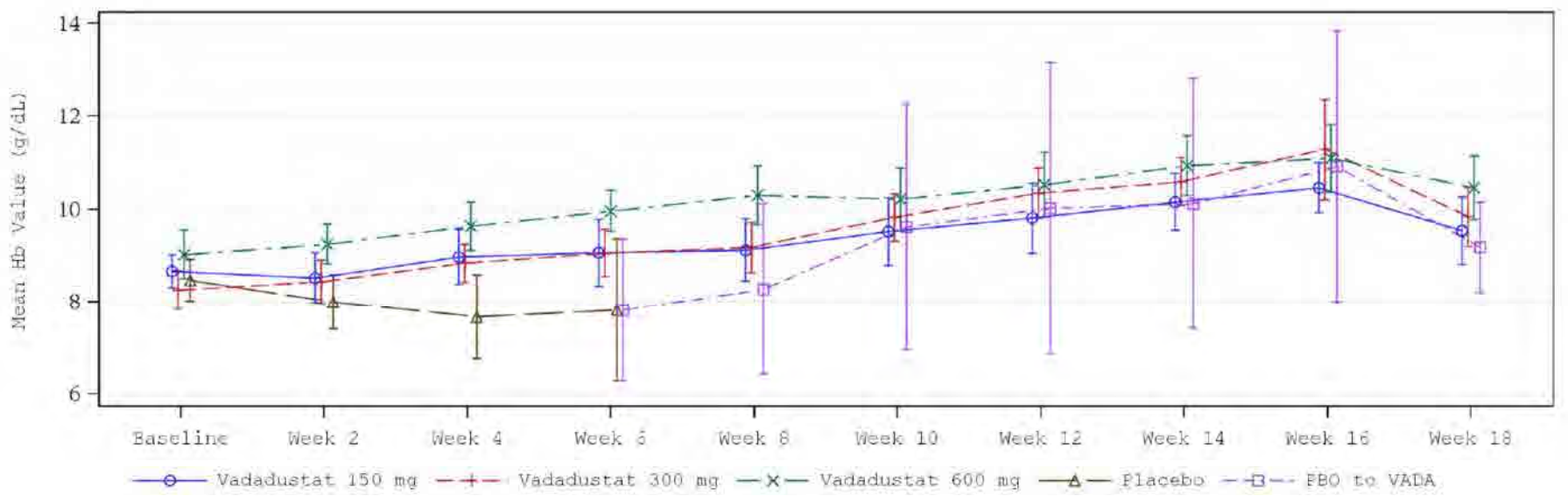
5.3.5.1―2 Table15 より引用

2)　主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）の平均 Hb 値

主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）の平均 Hb 値を図 2.7.6.21－1 及び表 2.7.6.21－14 に示した．

MT-6548 の 3 つの用量群の Week 6 における Hb 値の平均値及び中央値は，MT-6548 600 mg 群の中央値（10.000 g/dL）を除き，目標範囲（10.0～12.0 g/dL）未満であった．また，プラセボ-実薬群の Week 6 における Hb 値の平均値及び中央値は，10.0 g/dL 未満（それぞれ 7.817 g/dL 及び 7.350 g/dL）であった．

用量調節維持期間を完了した MT-6548 群の被験者では，Week 16 における Hb 値の平均値及び中央値は 3 つの用量群すべてで目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内であった．Week 6 でプラセボから MT-6548 に切り替えて用量調節維持期間を完了した被験者の Week 16 における Hb 値は，MT-6548 150 mg に切り替えた被験者 2 名では目標範囲未満，300 mg に切り替えた被験者 1 名では目標範囲より高値であったが，600 mg に切り替えた被験者 2 名では，1 名が目標範囲内でもう 1 名が目標範囲より高値であった．




Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; PBO: placebo
Vadadustat, VADA: MT-6548

図 2.7.6.21－1　投与群ごとの平均 Hb 値の推移（MITT 集団）

5.3.5.1—2 Figure 4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.21－14　Week 6 及び Week 16 の平均 Hb 値（MITT 集団）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=15 | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 6 Actual Hb level (g/dL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | 9.064 | 9.062 | 9.969 | 9.381 | 7.100 | 7.800 | 8.900 | 7.817 |
| (SD) | (1.0652) | (0.8412) | (0.7296) | (0.9597) | (0.4359) | (-) | (2.5456) | (1.4662) |
| Median | 9.500 | 9.100 | 10.000 | 9.500 | 7.300 | 7.800 | 8.900 | 7.350 |
| Q1. | 7.800 | 8.500 | 9.500 | 8.600 | 6.600 | 7.800 | 7.100 | 7.100 |
| Q3 | 9.700 | 9.300 | 10.200 | 10.100 | 7.400 | 7.800 | 10.700 | 7.800 |
| Minimum; Maximum | 7.70, 10.70 | 7.90, 10.70 | 8.60, 11.40 | 7.70, 11.40 | 6.60, 7.40 | 7.80, 7.80 | 7.10, 10.70 | 6.60, 10.70 |
| **Week 16 actual Hb level (g/dL)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | 10.460 | 11.285 | 11.100 | 10.986 | 8.600 | 13.200 | 12.100 | 10.920 |
| (SD) | (0.7501) | (1.7841) | (1.1402) | (1.3465) | (0.9899) | (-) | (1.5556) | (2.3531) |
| Median | 10.450 | 11.100 | 11.750 | 11.100 | 8.600 | 13.200 | 12.100 | 11.000 |
| Q1. | 9.900 | 10.200 | 10.000 | 10.000 | 7.900 | 13.200 | 11.000 | 9.300 |
| Q3 | 11.100 | 11.500 | 11.900 | 11.700 | 9.300 | 13.200 | 13.200 | 13.200 |
| Minimum; Maximum | 9.30, 11.50 | 9.80, 16.80 | 9.40, 12.40 | 9.30, 16.80 | 7.90, 9.30 | 13.20, 13.20 | 11.00, 13.20 | 7.90, 13.20 |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; PBO: placebo; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation

Subjects randomized to placebo received placebo for 6 weeks (Week 1-6). Vadadustat was then started at the Week 6 visit and adjusted for 10 weeks (Week 7-16) according to the protocol-defined dose adjustment algorithm.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—2 Table 17 より引用

3) 用量調節維持期間終了時（Week 16）に目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した被験者の割合

MITT集団において，用量調節維持期間終了時（Week 16）にHb値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内であった被験者の割合を，来院ごと及び投与群ごとに表 2.7.6.21－15に要約した．

この表では，Hb値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内であった被験者の割合を来院ごと及び投与群ごとに示したうえで，副次評価項目の1つであるMT-6548の投与16週後のHb値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内であった被験者の割合についても示した．

MT-6548群で主要有効性評価期間及び用量調節維持期間を完了した被験者のWeek 16のHb値について，MT-6548 150 mg群では，7名が目標範囲内で，残りの3名は目標範囲未満であった．MT-6548 300 mg群では，目標範囲内が11名，目標範囲より高値が1名及び目標範囲未満が1名であった．MT-6548 600 mg群では，目標範囲内が7名，目標範囲より高値が2名及び目標範囲未満が3名であった．全体として，Week 16までの投与を完了した被験者35名では，Hb値が目標範囲内であった被験者は25名で，目標範囲より高値が3名，目標範囲未満が7名であった．

Week 16のHb値について，プラセボ-実薬群の被験者（6週後にプラセボからMT-6548に切り替えて10週間のMT-6548投与を完了した被験者）（5名）では，目標範囲内が1名，目標範囲より高値が2名及び目標範囲未満が2名であった．

表 2.7.6.21－15　目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した被験者の割合（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Qualifying Screening 1** | | | | | | | | |
| n | 15 | 15 | 14 | 44 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Within | 3 (20.0) | 2 (13.3) | 4 (28.6) | 9 (20.5) | 1 (20.0) | 0 | 2 (40.0) | 3 (21.4) |
| Below | 12 (80.0) | 13 (86.7) | 10 (71.4) | 35 (79.5) | 4 (80.0) | 4 (100.0) | 3 (60.0) | 11 (78.6) |
| **Qualifying Screening 2** | | | | | | | | |
| n | 15 | 15 | 14 | 44 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Within | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Below | 14 (93.3) | 15 (100.0) | 14 (100.0) | 43 (97.7) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) |
| **Baseline (Day 1)** | | | | | | | | |
| n | 15 | 15 | 14 | 44 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Within | 0 | 0 | 2 (14.3) | 2 (4.5) | 0 | 0 | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Below | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 12 (85.7) | 42 (95.5) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 4 (80.0) | 13 (92.9) |
| **Week 2** | | | | | | | | |
| n | 15 | 15 | 14 | 44 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Within | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.3) | 0 | 0 | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Below | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 13 (92.9) | 43 (97.7) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 4 (80.0) | 13 (92.9) |
| **Week 4** | | | | | | | | |
| n | 12 | 13 | 13 | 38 | 4 | 2 | 3 | 9 |
| Above | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Within | 1 (8.3) | 1 (7.7) | 3 (23.1) | 5 (13.2) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 1 (11.1) |
| Below | 11 (91.7) | 12 (92.3) | 10 (76.9) | 33 (86.8) | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 2 (66.7) | 8 (88.9) |
| **Week 6** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Above | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Within | 2 (18.2) | 2 (15.4) | 7 (53.8) | 11 (29.7) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 1 (16.7) |
| Below | 9 (81.8) | 11 (84.6) | 6 (46.2) | 26 (70.3) | 3 (100.0) | 1 (100.0) | 1 (50.0) | 5 (83.3) |
| **Week 8** | | | | | | | | |

表 2.7.6.21－15　目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した被験者数の割合（MITT 集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Above | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Within | 2 (18.2) | 2 (15.4) | 9 (69.2) | 13 (35.1) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 1 (16.7) |
| Below | 9 (81.8) | 11 (84.6) | 4 (30.8) | 24 (64.9) | 3 (100.0) | 1 (100.0) | 1 (50.0) | 5 (83.3) |
| **Week 10** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 12 | 36 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Above | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (50.0) | 1 (20.0) |
| Within | 4 (36.4) | 5 (38.5) | 7 (58.3) | 16 (44.4) | 0 | 1 (100.0) | 0 | 1 (20.0) |
| Below | 7 (63.6) | 8 (61.5) | 5 (41.7) | 20 (55.6) | 2 (100.0) | 0 | 1 (50.0) | 3 (60.0) |
| **Week 12** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 12 | 36 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Above | 0 | 1 (7.7) | 2 (16.7) | 3 (8.3) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 1 (20.0) |
| Within | 4 (36.4) | 8 (61.5) | 6 (50.0) | 18 (50.0) | 0 | 1 (100.0) | 1 (50.0) | 2 (40.0) |
| Below | 7 (63.6) | 4 (30.8) | 4 (33.3) | 15 (41.7) | 2 (100.0) | 0 | 0 | 2 (40.0) |
| **Week 14** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 12 | 36 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Above | 0 | 1 (7.7) | 1 (8.3) | 2 (5.6) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 1 (20.0) |
| Within | 7 (63.6) | 9 (69.2) | 9 (75.0) | 25 (69.4) | 0 | 1 (100.0) | 0 | 1 (20.0) |
| Below | 4 (36.4) | 3 (23.1) | 2 (16.7) | 9 (25.0) | 2 (100.0) | 0 | 1 (50.0) | 3 (60.0) |
| **Week 16** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Above | 0 | 1 (7.7) | 2 (16.7) | 3 (8.6) | 0 | 1 (100.0) | 1 (50.0) | 2 (40.0) |
| Within | 7 (70.0) | 11 (84.6) | 7 (58.3) | 25 (71.4) | 0 | 0 | 1 (50.0) | 1 (20.0) |
| Below | 3 (30.0) | 1 (7.7) | 3 (25.0) | 7 (20.0) | 2 (100.0) | 0 | 0 | 2 (40.0) |
| **Withdrawal** | | | | | | | | |
| n | 4 | 2 | 2 | 8 | 3 | 3 | 3 | 9 |
| Above | 0 | 0 | 1 (50.0) | 1 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Within | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Below | 4 (100.0) | 2 (100.0) | 1 (50.0) | 7 (87.5) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 3 (100.0) | 9 (100.0) |

表 2.7.6.21－15　目標 Hb 値 10.0～12.0 g/dL に到達した被験者数の割合（MITT 集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Follow-up** | | | | | | | | |
| n | 14 | 15 | 14 | 43 | 5 | 4 | 5 | 14 |
| Above | 0 | 0 | 2 (14.3) | 2 (4.7) | 0 | 0 | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Within | 4 (28.6) | 7 (46.7) | 7 (50.0) | 18 (41.9) | 0 | 2 (50.0) | 1 (20.0) | 3 (21.4) |
| Below | 10 (71.4) | 8 (53.3) | 5 (35.7) | 23 (53.5) | 5 (100.0) | 2 (50.0) | 3 (60.0) | 10 (71.4) |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects within the population.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 18 より引用

4) Hb 値の投与前平均値から用量調節維持期間終了時（Week 16）までの平均変化量・率

Hb 値の投与前平均値から Week 16 までの平均変化量及び変化率を，投与群ごとに表 2.7.6.21－16 に要約した．

Hb 値の投与前平均値から Week 16 までの平均変化量は，MT-6548 150 mg 群，300 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 1.397 g/dL，2.444 g/dL 及び 1.644 g/dL であった．また，これら 3 つの用量群の平均変化率は，それぞれ 15.45%，27.84%及び 18.17%であった．

MT-6548 の投与を 16 週間受けた被験者と 10 週間受けた被験者の平均 Hb 値を投与群ごとに比較すると，用量調節により互いに収束していったことが示された．これらの結果は，図 2.7.6.21－1 に，16 週間の治療期間における各投与群の来院ごとの平均 Hb 値を，MITT 集団を対象にプロットして示した．

図 2.7.6.21－1 により，全体として，MT-6548 300 mg 群及び 600 mg 群では，Hb 値は主要有効性評価期間の最初の 2 週間で次第に上昇し，その後 600 mg 群では Week 8 から Week 10 までにプラトーに達し，300 mg 群では上昇し続けることが示された．Week 6 の平均 Hb 値は，MT-6548 のいずれの用量群においても 10 g/dL に達しなかったが，Week 16 では 3 つの用量群すべてで 10 g/dL を超えた．その後，投与を中止すると，平均 Hb 値は 2 週間の後観察期間中に低下した．

表 2.7.6.21－16　Hb 値の投与前平均値から Week 16 までの平均変化量及び変化率（MITT 集団）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 16 absolute change (g/dL)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | 1.397 | 2.444 | 1.644 | 1.870 | -0.233 | 3.800 | 3.000 | 1.867 |
| (SD) | (0.5755) | (1.7807) | (1.4973) | (1.4635) | (0.1414) | (-) | (0.2828) | (1.9511) |
| Median | 1.483 | 2.000 | 2.133 | 1.667 | -0.233 | 3.800 | 3.000 | 2,800 |
| Q1, | 0.900 | 1.433 | 0.100 | 1.100 | -0.333 | 3.800 | 2.800 | -0.133 |
| Q3 | 1.667 | 2.867 | 2.600 | 2.467 | -0.133 | 3.800 | 3.200 | 3.200 |
| Minimum; Maximum | 0.37, 2.30 | 1.10, 7.87 | -0.33, 4.50 | -0.33, 7.87 | -0.33, -0.13 | 3.80, 3.80 | 2.80, 3.20 | -0.33, 3.80 |
| P-value vs. baseline | <0.0001 | 0.0003 | 0.0029 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.0992 |
| **Week 16 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | 15.45 | 27.84 | 18.17 | 20.98 | -2.56 | 40.43 | 33.07 | 20.29 |
| (SD) | (6.305) | (20.260) | (17.644) | (16.907) | (1.273) | (-) | (1.518) | (21.098) |
| Median | 17.31 | 21.25 | 21.84 | 17.74 | -2.56 | 40.43 | 33.07 | 32.00 |
| Q1, | 9.89 | 16.35 | 1.01 | 12.64 | -3.46 | 40.43 | 32.00 | -1.66 |
| Q3 | 17.74 | 35.68 | 28.18 | 26.43 | -1.66 | 40.43 | 34.15 | 34.15 |
| Minimum; Maximum | 3.8, 25.0 | 12.6, 88.1 | -3.4, 57.0 | -3.4, 88.1 | -3.5, -1.7 | 40.4, 40.4 | 32.0, 34.1 | -3.5, 40.4 |

Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; n/a: not applicable; PBO: placebo; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation

Subjects randomized to placebo received placebo for 6 weeks (Week 1-6). Vadadustat was then started at the Week 6 visit and adjusted for 10 weeks (Week 7-16) according to the protocol-defined dose adjustment algorithm.

P-values vs. baseline: paired t-test with pre-treatment average Hb value

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—2 Table 19 より引用

5) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までのヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球（数・率）の平均変化量及び変化率

主要有効性評価期間中，ヘマトクリットは MT-6548 の 3 つの用量群では上昇し，プラセボ群では低下した．MT-6548 の 3 つの用量群では，プラセボ群と比較して，ヘマトクリットは統計学的に有意に上昇した（p≤0.0154）．

また，主要有効性評価期間中，RBC は MT-6548 の 3 つの用量群のうち 2 群で上昇した．プラセボ群では RBC は低下し，プラセボ群と比較して MT-6548 の 3 つの用量群で統計学的な有意差が認められた（p≤0.0232）．

主要有効性評価期間中，網状赤血球（数・率）は MT-6548 の 3 つの用量群で上昇した．プラセボ群と比較して，MT-6548 600 mg 群の網状赤血球数に統計学的な有意差が認められた（p=0.0252）以外は，MT-6548 の 3 つの用量群のいずれにおいても，網状赤血球（数・率）に統計学的な有意差は認められなかった（p≥0.2048）．

Week 16 のヘマトクリット及び RBC は，MT-6548 のすべての用量群でベースラインから統計学的に有意に上昇した（p≤0.0055）．Week 16 の網状赤血球率は，MT-6548 の 3 つの用量群のいずれにおいてもベースラインから統計学的に有意な変化を認めなかった（p≥0.1077）．一方，Week 16 の網状赤血球数は，すべての用量群でベースラインから統計学的に有意に上昇した（p≤0.0125）．

6) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までの鉄関連指標（血清鉄，TIBC，TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量

MITT 集団における，ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までの鉄関連指標及びヘプシジンの平均変化量及び変化率を投与群ごとに表 2.7.6.21－17 に要約した．

Week 6 又は Week 16 における血清鉄は，MT-6548 150 mg 群で Week 16 にベースラインからの低下が認められた（-18.5 μg/dL）（p=0.0376）以外は，いずれの投与群においても統計学的に有意な変化は認められなかった．

Week 6 の TIBC は，MT-6548 の 3 つの用量群すべてで用量依存的に上昇し，この上昇はプラセボ群及びベースラインと比較して，プラセボ群と比較した 150 mg 群を除き（p=0.2085），統計学的に有意であった．Week 16 の TIBC は，MT-6548 群及び Week 6 で MT-6548 に切り替えたプラセボ-実薬群において，ベースラインと比較して統計学的に有意に上昇した．

Week 6 の TSAT は，MT-6548 のすべての用量群で低下し，この低下はベースラインと比較して，150 mg 群を除き 300 mg 群及び 600 mg 群で統計学的に有意であった．TSAT は用量依存的に低下し，この低下はプラセボ群と比較して MT-6548 600 mg 群で統計学的に有意であった．Week 16 の TSAT の低下は用量依存的ではなかったが，この低下はベースラインと比較して，MT-6548 の 3 つの用量群すべてで統計学的に有意で

あった．ただし，Week 6 で MT-6548 に切り替えたプラセボ-実薬群では，統計学的に有意ではなかった．

Week 6 の血清フェリチン値は，MT-6548 のすべての用量群で用量依存的に低下し，この低下はプラセボ及びベースラインと比較して, MT-6548 のすべての用量群で統計学的に有意であった．Week 16 の血清フェリチン値は，MT-6548 のすべての用量群でベースラインから統計学的に有意に低下した．

Week 6 のヘプシジンは，MT-6548 のすべての用量群で用量依存的に低下し，この低下はベースライン及びプラセボ群と比較して, MT-6548 のすべての用量群で統計学的に有意であった．Week 16 のヘプシジンは用量依存的に低下し，この低下はベースラインと比較して，MT-6548 のすべての用量群で統計学的に有意であったが，Week 6 で MT-6548 に切り替えたプラセボ-実薬群では統計学的に有意ではなかった．

表 2.7.6.21－17　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Iron (µg/dL)** | | | | | | | | |
| **Week 6 absolute change (µg/dL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | -3.3 | -1.5 | -8.1 | -4.4 | -18.0 | 27.0 | 9.0 | -1.5 |
| (SD) | (26.60) | (19.50) | (21.95) | (22.19) | (3.00) | (-) | (41.01) | (26.64) |
| Median | 7.0 | -1.0 | 0.0 | 0.0 | -18.0 | 27.0 | 9.0 | -16.5 |
| Q1, Q3 | -26.0, 20.0 | -13.0, 7.0 | -15.0, 6.0 | -15.0, 8.0 | -21.0, -15.0 | 27.0, 27.0 | -20.0, 38.0 | -20.0, 27.0 |
| Minimum; Maximum | -45, 32 | -42, 40 | -58, 14 | -58, 40 | -21, -15 | 27, 27 | -20, 38 | -21, 38 |
| P-value vs. baseline | 0.6919 | 0.7810 | 0.2093 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.8957 |
| P-value vs placebo | 0.9373 | 0.6623 | 0.9374 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| **Week 6 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | -0.24 | -0.37 | -5.71 | -2.21 | -22.60 | 25.96 | 29.38 | 2.82 |
| (SD) | (34.348) | (22.374) | (20.816) | (25.414) | (3.555) | (-) | (70.410) | (42.112) |
| Median | 5.79 | -1.14 | 0.00 | 0.00 | -22.39 | 25.96 | 29.38 | -19.78 |
| Q1 | -24.30 | -16.13 | -15.96 | -18.31 | -26.25 | 25.96 | -20.41 | -22.39 |
| Q3 | 28.57 | 8.14 | 8.33 | 8.70 | -19.15 | 25.96 | 79.17 | 25.96 |
| Minimum; Maximum | -48.9, 53.3 | -31.3, 52.6 | -46.5, 25.9 | -48.9, 53.3 | -26.3, -19.1 | 26.0, 26.0 | -20.4, 79.2 | -26.3, 79.2 |
| **Week 16 absolute change (µg/dL)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | -18.5 | -8.7 | 0.9 | -8.2 | -9.5 | -7.0 | 15.0 | 0.8 |
| (SD) | (24.01) | (24.29) | (48.22) | (34.26) | (30.41) | (-) | (43.84) | (29.68) |
| Median | -20.5 | -10.0 | -13.5 | -12.0 | -9.5 | -7.0 | 15.0 | -7.0 |
| Q1, Q3 | -34.0, 4.0 | -13.0, 11.0 | -22.5, 12.5 | -26.0, 11.0 | -31.0, 12.0 | -7.0, -7.0 | -16.0, 46.0 | -16.0, 12.0 |
| Minimum; Maximum | -58, 17 | -56, 22 | -64, 134 | -64, 134 | -31, 12 | -7, -7 | -16, 46 | -31, 46 |
| P-value vs. baseline | 0.0376 | 0.2214 | 0.9487 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.9548 |

表 2.7.6.21－17　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 16 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | -19.88 | -7.04 | 3.33 | -7.15 | -8.99 | -6.73 | 39.75 | 10.96 |
| (SD) | (25.830) | (25.488) | (48.832) | (35.550) | (33.926) | (-) | (79.309) | (50.517) |
| Median | -23.57 | -10.38 | -14.89 | -13.64 | -8.99 | -6.73 | 39.75 | -6.73 |
| Q1, Q3 | -36.36, 5.32 | -18.31, 12.79 | -24.94, 20.13 | -31.43, 12.79 | -32.98, 15.00 | -6.73, -6.73 | -16.33, 95.83 | -16.33, 15.00 |
| Minimum; Maximum | -54.2, 18.5 | -48.4, 32.4 | -46.7, 139.6 | -54.2, 139.6 | -33.0, 15.0 | -6.7, -6.7 | -16.3, 95.8 | -33.0, 95.8 |
| **TIBC (µg/dL)** | | | | | | | | |
| **Week 6 absolute change (µg/dL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | 35.4 | 67.5 | 80.7 | 62.6 | 13.0 | 13.0 | 21.5 | 15.8 |
| (SD) | (28.72) | (25.72) | (39.04) | (36.21) | (10.15) | (-) | (4.95) | (8.08) |
| Median | 31.0 | 68.0 | 67.0 | 61.0 | 15.0 | 13.0 | 21.5 | 16.5 |
| Q1,Q3 | 15.0, 62.0 | 53.0, 81.0 | 51.0, 98.0 | 40.0, 82.0 | 2.0, 22.0 | 13.0, 13.0 | 18.0, 25.0 | 13.0, 22.0 |
| Minimum; Maximum | -1, 84 | 9, 106 | 31, 165 | -1, 165 | 2, 22 | 13, 13 | 18, 25 | 2, 25 |
| P-value vs. baseline | 0.0022 | <0.0001 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.0049 |
| P-value vs placebo | 0.2085 | 0.0016 | 0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| **Week 6 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | 15.56 | 29.55 | 34.76 | 27.22 | 5.40 | 5.78 | 11.37 | 7.45 |
| (SD) | (13.412) | (14.017) | (17.153) | (16.658) | (3.654) | (-) | (0.923) | (3.837) |
| Median | 11.65 | 25.97 | 26.09 | 25.47 | 6.88 | 5.78 | 11.37 | 7.48 |
| Q1, Q3 | 6.02, 32.29 | 21.32, 34.24 | 23.19, 41.00 | 14.35, 35.66 | 1.24, 8.09 | 5.78, 5.78 | 10.71, 12.02 | 5.78, 10.71 |
| Minimum; Maximum | -0.5, 39.8 | 3.7, 58.8 | 14.4, 68.8 | -0.5, 68.8 | 1.2, 8.1 | 5.8, 5.8 | 10.7, 12.0 | 1.2, 12.0 |

表 2.7.6.21－17　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 16 absolute change (µg/dL)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | 58.5 | 80.9 | 85.4 | 76.1 | 33.0 | 108.0 | 78.0 | 66.0 |
| (SD) | (44.12) | (29.42) | (39.91) | (38.30) | (2.83) | (-) | (62.23) | (45.03) |
| Median | 38.0 | 82.0 | 84.5 | 80.0 | 33.0 | 108.0 | 78.0 | 35.0 |
| Q1, Q3 | 23.0, 91.0 | 68.0, 101.0 | (53.5, 116.0 | 41.0, 104.0 | 31.0, 35.0 | 108.0, 108.0 | 34.0, 122.0 | 34.0, 108.0 |
| Minimum; Maximum | 18, 140 | 29, 124 | 21, 157 | 18, 157 | 31, 35 | 108, 108 | 34, 122 | 31, 122 |
| P-value vs. baseline | 0.0023 | <0.0001 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.0306 |
| **Week 16 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | 25.82 | 35.97 | 36.82 | 33.36 | 16.06 | 48.00 | 44.48 | 33.82 |
| (SD) | (19.915) | (16.436) | (18.346) | (18.242) | (4.516) | (-) | (39.791) | (25.802) |
| Median | 20.29 | 36.55 | 34.74 | 31.15 | 16.06 | 48.00 | 44.48 | 19.25 |
| Q1, Q3 | 9.62, 38.28 | 24.90, 47.70 | 23.33, 46.59 | 19.43, 47.40 | 12.87, 19.25 | 48.00, 48.00 | 16.35, 72.62 | 16.35, 48.00 |
| Minimum; Maximum | 6.8, 66.4 | 9.1, 68.9 | 8.0, 70.7 | 6.8, 70.7 | 12.9, 19.3 | 48.0, 48.0 | 16.3, 72.6 | 12.9, 72.6 |
| **TSAT (%)** | | | | | | | | |
| **Week 6 absolute change (%)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | -6.51 | -10.14 | -12.46 | -9.88 | -9.83 | 8.80 | 2.00 | -2.78 |
| (SD) | (11.621) | (11.294) | (9.544) | (10.784) | (1.762) | (-) | (22.062) | (12.822) |
| Median | -6.80 | -7.70 | -10.30 | -8.80 | -9.30 | 8.80 | 2.00 | -8.85 |
| Q1,Q3 | -12.60, 3.70 | -14.70, -4.10 | -13.20, -9.60 | -13.20, -2.50 | -11.80, -8.40 | 8.80, 8.80 | -13.60, 17.60 | -11.80, 8.80 |
| Minimum; Maximum | -28.2, 7.4 | -40.1, 5.2 | -31.3, 0.5 | -40.1, 7.4 | -11.8, -8.4 | 8.8, 8.8 | -13.6, 17.6 | -13.6, 17.6 |
| P-value vs. baseline | 0.0929 | 0.0071 | 0.0005 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.6177 |
| P-value vs placebo | 0.2708 | 0.0966 | 0.0424 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |

表 2.7.6.21－17　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 6 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | -12.87 | -21.78 | -28.56 | -21.51 | -26.40 | 19.05 | 16.33 | -4.58 |
| (SD) | (30.580) | (20.498) | (19.308) | (23.767) | (5.774) | (-) | (63.932) | (37.457) |
| Median | -20.00 | -21.27 | -28.39 | -24.58 | -27.36 | 19.05 | 16.33 | -23.78 |
| Q1 | -33.60 | -31.58 | -33.26 | -33.26 | -31.63 | 19.05 | -28.87 | -28.87 |
| Q3 | 14.92 | -9.17 | -19.85 | -7.86 | -20.21 | 19.05 | 61.54 | 19.05 |
| Minimum; Maximum | -62.0, 37.1 | -56.6, 21.8 | -66.6, 2.4 | -66.6, 37.1 | -31.6, -20.2 | 19.0, 19.0 | -28.9, 61.5 | -31.6, 61.5 |
| **Week 16 absolute change (%)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | -14.25 | -13.79 | -10.93 | -12.94 | -12.50 | -17.10 | -4.70 | -10.30 |
| (SD) | (12.069) | (13.549) | (12.627) | (12.536) | (18.526) | (-) | (12.021) | (12.312) |
| Median | -13.40 | -9.50 | -11.60 | -10.90 | -12.50 | -17.10 | -4.70 | -13.20 |
| Q1 | -27.00 | -15.40 | -18.00 | -22.40 | -25.60 | -17.10 | -13.20 | -17.10 |
| Q3 | -3.10 | -6.80 | -6.95 | -4.90 | 0.60 | -17.10 | 3.80 | 0.60 |
| Minimum; Maximum | -28.3, 1.9 | -50.2, 2.6 | -33.1, 17.5 | -50.2, 17.5 | -25.6, 0.6 | -17.1, -17.1 | -13.2, 3.8 | -25.6, 3.8 |
| P-value vs. baseline | 0.0047 | 0.0032 | 0.0121 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.1347 |
| **Week 16 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | -34.04 | -30.26 | -25.25 | -29.62 | -20.90 | -37.01 | -7.37 | -18.71 |
| (SD) | (25.980) | (21.958) | (27.943) | (24.781) | (32.440) | (-) | (29.212) | (25.037) |
| Median | -40.01 | -26.88 | -32.03 | -30.52 | -20.90 | -37.01 | -7.37 | -28.03 |
| Q1 | -61.10 | -40.88 | -44.99 | -45.71 | -43.84 | -37.01 | -28.03 | -37.01 |
| Q3 | -11.79 | -18.09 | -17.32 | -16.30 | 2.04 | -37.01 | 13.29 | 2.04 |
| Minimum; Maximum | -66.9, 3.6 | -64.5, 10.9 | -62.1, 40.5 | -66.9, 40.5 | -43.8, 2.0 | -37.0, -37.0 | -28.0, 13.3 | -43.8, 13.3 |

表 2.7.6.21－17　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ferritin (ng/mL)** | | | | | | | | |
| **Week 6 absolute change (ng/mL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | -51.20 | -68.67 | -104.49 | -76.06 | 17.60 | -14.00 | 18.50 | 12.63 |
| (SD) | (58.855) | (54.707) | (49.558) | (57.262) | (37.281) | (-) | (40.305) | (32.424) |
| Median | -48.60 | -72.70 | -92.00 | -72.70 | 35.00 | -14.00 | 18.50 | 12.50 |
| Q1, | -103.30 | -101.00 | -153.00 | -103.30 | -25.20 | -14.00 | -10.00 | -14.00 |
| Q3 | 8.00 | -35.00 | -69.00 | -46.40 | 43.00 | -14.00 | 47.00 | 43.00 |
| Minimum; Maximum | -156.9, 14.0 | -164.0, 49.0 | -199.0, -42.3 | -199.0, 49.0 | -25.2, 43.0 | -14.0, -14.0 | -10.0, 47.0 | -25.2, 47.0 |
| P-value vs. baseline | 0.0162 | 0.0007 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.3837 |
| P-value vs placebo | 0.0207 | 0.0022 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| **Week 6 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | -30.44 | -40.06 | -51.81 | -41.33 | 0.06 | -7.49 | 11.64 | 2.66 |
| (SD) | (31.441) | (30.098) | (17.448) | (27.467) | (32.909) | (-) | (26.147) | (25.037) |
| Median | -31.79 | -44.10 | -55.62 | -45.54 | 12.59 | -7.49 | 11.64 | 2.87 |
| Q1 | -54.36 | -59.71 | -61.45 | -59.71 | -37.28 | -7.49 | -6.85 | -7.49 |
| Q3 | 2.80 | -34.25 | -36.51 | -31.43 | 24.86 | -7.49 | 30.13 | 24.86 |
| Minimum; Maximum | -77.7, 5.6 | -77.4, 37.7 | -80.4, -23.6 | -80.4, 37.7 | -37.3, 24.9 | -7.5, -7.5 | -6.8, 30.1 | -37.3, 30.1 |
| **Week 16 absolute change (ng/mL)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | -105.09 | -119.28 | -113.52 | -113.25 | -43.05 | -150.70 | -76.95 | -78.14 |
| (SD) | (55.837) | (84.000) | (54.559) | (65.667) | (81.954) | (-) | (42.356) | (63.720) |
| Median | -108.20 | -109.70 | -122.50 | -114.00 | -43.05 | -150.70 | -76.95 | -101.00 |
| Q1, | -162.00 | -155.80 | -157.95 | -162.00 | -101.00 | -150.70 | -106.90 | -106.90 |
| Q3 | -77.00 | -57.10 | -58.55 | -57.10 | 14.90 | -150.70 | -47.00 | -47.00 |
| Minimum | -179.0 | -330.1 | -191.1 | -330.1 | -101.0 | -150.7 | -106.9 | -150.7 |
| Maximum | -19.0 | -33.5 | -31.4 | -19.0 | 14.9 | -150.7 | -47.0 | 14.9 |
| P-value vs. baseline | 0.0002 | 0.0003 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.0518 |

表 2.7.6.21－17　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 16 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | -53.28 | -63.78 | -56.05 | -58.13 | -18.17 | -80.59 | -50.36 | -43.53 |
| (SD) | (24.687) | (17.776) | (23.496) | (21.728) | (56.868) | (-) | (25.692) | (40.764) |
| Median | -53.04 | -61.34 | -54.97 | -53.29 | -18.17 | -80.59 | -50.36 | -58.38 |
| Q1 | -72.50 | -78.41 | -72.95 | -76.94 | -58.38 | -80.59 | -68.53 | -68.53 |
| Q3 | -30.68 | -48.57 | -37.45 | -43.74 | 22.04 | -80.59 | -32.19 | -32.19 |
| Minimum; Maximum | -87.0, -11.0 | -93.0, -40.7 | -90.3, -19.8 | -93.0, -11.0 | -58.4, 22.0 | -80.6, -80.6 | -68.5, -32.2 | -80.6, 22.0 |
| **Hepcidin (ng/mL)** | | | | | | | | |
| **Week 6 absolute change (ng/mL)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | -53.465 | -73.587 | -104.301 | -78.396 | -15.300 | -22.800 | -1.055 | -11.802 |
| (SD) | (43.5531) | (32.3547) | (36.7636) | (42.0354) | (9.8738) | (-) | (18.6605) | (13.6518) |
| Median | -45.890 | -63.950 | -101.700 | -75.450 | -17.100 | -22.800 | -1.055 | -15.675 |
| Q1, | -76.650 | -95.000 | -123.200 | -101.700 | -24.150 | -22.800 | -14.250 | -22.800 |
| Q3 | -38.300 | -48.700 | -83.400 | -47.750 | -4.650 | -22.800 | 12.140 | -4.650 |
| Minimum | -138.15, | -130.90 | -161.55 | -161.55 | -24.15 | -22.80 | -14.25 | -24.15 |
| Maximum | 25.70 | -26.70 | -43.58 | 25.70 | -4.65 | -22.80 | 12.14 | 12.14 |
| P-value vs. baseline | 0.0022 | <0.0001 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.0878 |
| P-value vs placebo | 0.0062 | 0.0002 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| **Week 6 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 3 | 1 | 2 | 6 |
| Mean | -47.23 | -60.25 | -77.59 | -62.47 | -24.45 | -16.05 | 2.21 | -14.17 |
| (SD) | (32.530) | (18.912) | (7.488) | (24.231) | (32.791) | (-) | (23.853) | (26.746) |
| Median | -53.28 | -62.69 | -78.63 | -66.36 | -7.65 | -16.05 | 2.21 | -11.16 |
| Q1, | -67.17 | -70.24 | -81.89 | -78.63 | -62.24 | -16.05 | -14.66 | -16.05 |
| Q3 | -29.33 | -53.82 | -74.40 | -53.82 | -3.47 | -16.05 | 19.07 | -3.47 |
| Minimum; Maximum | -94.1, 21.7 | -85.7, -18.8 | -87.7, -63.9 | -94.1, 21.7 | -62.2, -3.5 | -16.0, -16.0 | -14.7, 19.1 | -62.2, 19.1 |

表 2.7.6.21－17　Week 6 及び Week 16 の鉄関連指標（血清鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，血清フェリチン値）及びヘプシジンの平均変化量並びに変化率（MITT 集団）（続き）

| Visit/ Statistic | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) | PBO to VADA* Total (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 16 absolute change (ng/mL)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | -73.826 | -99.367 | -106.838 | -94.631 | -95.940 | -122.300 | -35.140 | -76.892 |
| (SD) | (50.9042) | (51.3174) | (40.1472) | (48.2215) | (98.7262) | (-) | (62.9184) | (70.6746) |
| Median | -80.640 | -92.740 | -107.110 | -92.740 | -95.940 | -122.300 | -35.140 | -79.630 |
| Q1, | -96.650 | -143.490 | -141.640 | -141.250 | -165.750 | -122.300 | -79.630 | -122.300 |
| Q3 | -61.150 | -51.180 | -76.215 | -62.820 | -26.130 | -122.300 | 9.350 | -26.130 |
| Minimum; | -170.30 | -202.35 | -163.45 | -202.35 | -165.75 | -122.30 | -79.63 | -165.75 |
| Maximum | 15.25 | -36.40 | -35.45 | 15.25 | -26.13 | -122.30 | 9.35 | 9.35 |
| P-value vs. baseline | 0.0013 | <0.0001 | <0.0001 | n/a | n/a | n/a | n/a | 0.0718 |
| **Week 16 percent change (%)** | | | | | | | | |
| n | 10 | 13 | 12 | 35 | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Mean | -61.81 | -76.54 | -77.78 | -72.76 | -70.75 | -86.07 | -33.63 | -58.96 |
| (SD) | (34.992) | (19.585) | (14.571) | (24.037) | (4.819) | (-) | (68.316) | (41.796) |
| Median | -70.91 | -78.40 | -78.51 | -78.04 | -70.75 | -86.07 | -33.62 | -74.16 |
| Q1, | -78.62 | -88.58 | -90.63 | -88.58 | -74.16 | -86.07 | -81.92 | -81.92 |
| Q3 | -65.05 | -75.27 | -65.51 | -65.88 | -67.35 | -86.07 | 14.69 | -67.35 |
| Minimum; Maximum | -98.4, 10.4 | -97.1, -34.1 | -99.2, -53.4 | -99.2, 10.4 | -74.2, -67.3 | -86.1, -86.1 | -81.9, 14.7 | -86.1, 14.7 |

ANCOVA: analysis of covariance; Hb: hemoglobin; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; n/a: not applicable; PBO: placebo; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation; TIBC: Total iron binding capacity; TSAT: transferrin saturation
P-values vs. baseline: paired t-test with pre-treatment average Hb value. P-values vs. placebo: test of treatment group difference based on ANCOVA model
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 21 より引用

7) ベースラインから主要有効性評価期間終了時（Week 6）及び用量調節維持期間終了時（Week 16）までに赤血球輸血又は ESA 製剤による救済治療が必要となった被験者の割合

MITT 集団において，主要有効性評価期間中に赤血球輸血を受けた被験者は，MT-6548 群では 44 名中 1 名（2.3%）（600 mg 群の被験者）及びプラセボ群では 14 名中 3 名（21.4%）であった．

主要有効性評価期間中に，ESA 製剤による救済治療を受けた被験者は，MT-6548 群では 44 名中 7 名（15.9%）及びプラセボ群では 14 名中 8 名（57.1%）であった．MT-6548 群で ESA 製剤による救済治療を受けた被験者は，MT-6548 150 mg 群で 4 名（26.7%），300 mg 群で 2 名（13.3%）及び 600 mg 群で 1 名（7.1%）であった（表 2.7.6.21－18）．

用量調節維持期間中に，赤血球輸血を受けた被験者は MT-6548 群（150 mg 群）の 1 名であり，ESA 製剤による救済治療を受けた被験者はプラセボ-実薬群（150 mg 群）の 1 名であった（表 2.7.6.21－18）．

**表 2.7.6.21－18　赤血球造血刺激因子製剤又は赤血球輸血による救済治療を受けた被験者**

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ESA Rescue | | | | | | | | |
| Primary efficacy period | 4 (26.7) | 2 (13.3) | 1 (7.1) | 7 (15.9) | 2 (40.0) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 8 (57.1) |
| Dose adjustment and maintenance period | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 1 (7.1) |
| RBC Transfusion | | | | | | | | |
| Primary efficacy period | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.3) | 0 | 2 (50.0) | 1 (20.0) | 3 (21.4) |
| Dose adjustment and maintenance period | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |

ESA: erythropoiesis stimulating agent; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo; RBC: red blood cell
Percentages are based on the number of subjects within the population.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 23 より引用

8) ベースラインから用量調節維持期間終了時（Week 16）までの治験薬の用量調節の回数

MITT 集団における治験薬の用量調節の要約を投与群ごとに表 2.7.6.21－19 に，来院ごとの治験薬の用量調節を投与群ごとに表 2.7.6.21－20 に示した．

全体として，16 週間の治療期間中に行われた用量調節の回数は，MT-6548 の開始用量が 150 mg 又は 300 mg であった被験者のほとんど（150 mg 群；80.0%，300 mg 群；86.7%）が 2 回以下であり，開始用量が 600 mg であった被験者全員が 2 回以下であった．全投与群の被験者の 58 名中 25 名（43.1%）は，主要有効性評価期間又は用量調節維持期間のいずれにおいても用量調節を行わなかった．

(a) 主要有効性評価期間

6 週間の主要有効性評価期間中は，治験薬の増量は不可であった．Hb 値が急速に上昇した又は Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合は，減量又は休薬が可能であった．MT-6548 群の全被験者のうち，治験実施計画書の規定に基づき治験薬を減量したのは，600 mg 群の 1 名（7.1%）のみであった．ランダム化されたすべての被験者のうち，治験薬を休薬したのは，MT-6548 150 mg 群の 1 名（6.7%）及び 600 mg 群の 2 名（14.3%）のみであった．プラセボ群では，用量を変更した又は休薬した被験者はいなかった．

(b) 用量調節維持期間

10 週間の用量調節維持期間中に，すべての用量群で治験薬の用量は変更（増量及び減量を含む）された（表 2.7.6.21－19 及び表 2.7.6.21－20）．

表 2.7.6.21－19　治験薬の用量調節の要約（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) # | VADA 300 mg (N=15) n (%) # | VADA 600 mg (N=14) n (%) # | VADA Total (N=44) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dose adjustments from baseline to Week 16** | | | | | | | | |
| 0 dose adjustments | 5 (33.3) | 3 (20.0) | 9 (64.3) | 17 (38.6) | 2 (40.0) | 3 (75.0) | 3 (60.0) | 8 (57.1) |
| 1 dose adjustment | 2 (13.3) | 2 (13.3) | 2 (14.3) | 6 (13.6) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 2 dose adjustments | 5 (33.3) | 8 (53.3) | 3 (21.4) | 16 (36.4) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 4 (28.6) |
| ≥3 dose adjustments | 3 (20.0) | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 5 (11.4) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| **Dose adjustments during the primary efficacy period** | | | | | | | | |
| 0 dose adjustments | 14 (93.3) | 15 (100.0) | 11 (78.6) | 40 (90.9) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) |
| 1 dose adjustment | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 3 (21.4) | 4 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 2 dose adjustments | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ≥3 dose adjustments | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Dose adjustments during the dose adjustment and maintenance period** | | | | | | | | |
| 0 dose adjustments | 2 (13.3) | 1 (6.7) | 9 (64.3) | 12 (27.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 1 dose adjustment | 1 (6.7) | 2 (13.3) | 3 (21.4) | 6 (13.6) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| 2 dose adjustments | 5 (33.3) | 8 (53.3) | 1 (7.1) | 14 (31.8) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 4 (28.6) |
| ≥3 dose adjustments | 3 (20.0) | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 5 (11.4) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| **Type of dose adjustment during the primary efficacy period** | | | | | | | | |
| No change | 14 (93.3) | 15 (100.0) | 11 (78.6) | 40 (90.9) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) |
| Increase | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) 1 | 1 (2.3) 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interruption | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) | 2 (14.3) 2 | 3 (6.8) 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Type of dose adjustment during the dose adjustment and maintenance period** | | | | | | | | |
| No change | 2 (13.3) | 1 (6.7) | 9 (64.3) | 12 (27.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Increase | 9 (60.0) 18 | 11 (73.3) 18 | 0 (0.0) | 20 (45.5) 36 | 3 (60.0) 6 | 1 (25.0) 1 | 1 (20.0) 1 | 5 (35.7) 8 |
| Decrease | 3 (20.0) 3 | 5 (33.3) 5 | 4 (28.6) 5 | 12 (27.3) 13 | 0 (0.0) | 1 (25.0) 1 | 2 (40.0) 2 | 3 (21.4) 3 |
| Interruption | 0 (0.0) | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) | 1 (2.3) 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) 1 | 1 (7.1) 1 |

MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects within the population. #: number of events reporting in the specific category. Increase in dose was not allowed during the 6-week primary efficacy period.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 25 より引用

表 2.7.6.21－20　期間ごとの治験薬の用量調節（MITT 集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Baseline to Week 2** | | | | | | | | |
| No change | 15 (100.0) | 15 (100.0) | 14 (100.0) | 44 (100.0) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 5 (100.0) | 14 (100.0) |
| Increase | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupted | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 2 to Week 4** | | | | | | | | |
| No change | 15 (100.0) | 14 (93.3) | 12 (85.7) | 41 (93.2) | 5 (100.0) | 4 (100.0) | 4 (80.0) | 13 (92.9) |
| Increase | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupted | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 2 (4.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 4 to Week 6** | | | | | | | | |
| No change | 11 (73.3) | 13 (86.7) | 12 (85.7) | 36 (81.8) | 4 (80.0) | 1 (25.0) | 3 (60.0) | 8 (57.1) |
| Increase | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupted | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 6 to Week 8** | | | | | | | | |
| No change | 3 (20.0) | 2 (13.3) | 13 (92.9) | 18 (40.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (40.0) | 2 (14.3) |
| Increase | 8 (53.3) | 11 (73.3) | 0 (0.0) | 19 (43.2) | 3 (60.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 4 (28.6) |
| Decrease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupted | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.6.21－20　期間ごとの治験薬の用量調節（MITT 集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Week 8 to Week 10** | | | | | | | | |
| No change | 10 (66.7) | 13 (86.7) | 12 (85.7) | 35 (79.5) | 2 (40.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 5 (35.7) |
| Increase | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupted | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 10 to Week 12** | | | | | | | | |
| No change | 5 (33.3) | 4 (26.7) | 12 (85.7) | 21 (47.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Increase | 5 (33.3) | 7 (46.7) | 0 (0.0) | 12 (27.3) | 2 (40.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) |
| Decrease | 1 (6.7) | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 3 (6.8) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 3 (21.4) |
| Interrupted | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Week 12 to Week 14** | | | | | | | | |
| No change | 7 (46.7) | 11 (73.3) | 10 (71.4) | 28 (63.6) | 2 (40.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 4 (28.6) |
| Increase | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Decrease | 2 (13.3) | 2 (13.3) | 2 (14.3) | 6 (13.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupted | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| **Week 14 to Week 16** | | | | | | | | |
| No change | 8 (53.3) | 11 (73.3) | 10 (71.4) | 29 (65.9) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 3 (21.4) |
| Increase | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.5) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Decrease | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 2 (14.3) | 3 (6.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Interrupted | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
The interval will be inclusive the earlier week, but not for the later week for the intervals. For example: week 2 to week 4, starting from week 2 and ending before week 4.
Percentages are based on the number of subjects within the population.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 26 より引用

### 2.7.6.21.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

安全性評価対象集団における，投与群ごとの有害事象の要約を表 2.7.6.21－21 に示した．

(a)　主要有効性評価期間

主要有効性評価期間中，少なくとも 1 件の有害事象を報告した被験者は，MT-6548 600 mg 群｛40.0%（6／15 名）｝及びプラセボ群｛40.0%（6／15 名）｝と比較して MT-6548 300 mg 群｛73.3%（11／15 名）｝及び 150 mg 群｛53.3%（8／15 名）｝で多かった．プラセボ群における有害事象の発現割合は，投与したプラセボの錠数（1，2 又は 4 錠）にかかわらず同じ｛40.0%（各 2／5 名）｝であった．

主要有効性評価期間中に報告された有害事象の 86.5%（45／52 件）は軽度であった．中等度の有害事象は，MT-6548 600 mg 群の 13.3%（2／15 名）で 3 件及び 150 mg 群の 6.7%（1／15 名）で 1 件報告された．また，高度の有害事象は MT-6548 600 mg 群の 6.7%（1／15 名）で 2 件認められた．この他，プラセボ群の 6.7%（1／15 名）で中等度の有害事象が 1 件認められた．

ほとんどの有害事象は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された．主要有効性評価期間中，治験薬との関連ありと判断された有害事象は MT-6548 群の 8.9%（4／45 名）で認められ，プラセボ群では治験薬との関連ありと判断された有害事象はなかった．

MT-6548 群の 2.2%（1／45 名）（600 mg 群）が有害事象により治験を中止したが，プラセボ群では有害事象による治験中止はなかった．重篤な有害事象は，MT-6548 群の 6.7%（3／45 名）（いずれも 600 mg 群）で計 5 件認められた．これらの重篤な有害事象のうち，治験中止に至った事象は 1 件（PT : 急性胆嚢炎）であった．主要有効性評価期間中，プラセボ群では重篤な有害事象は 6.7%（1／15 名）で認められた．

治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象及び死亡は，MT-6548 の 3 つの用量群及びプラセボ群のいずれにおいても認められなかった（表 2.7.6.21－21）．

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間中，MT-6548 群の 3 つの用量群の各 9 名に計 56 件の有害事象が報告された．内訳は，150 mg 群 24 件，300 mg 群 18 件，600 mg 群 14 件であった．また，プラセボ-実薬群では 4 名で計 15 件の有害事象が報告された．

用量調節維持期間中に報告された有害事象の 91.5%（65／71 件）は軽度であった．300 mg 群の 2 名にそれぞれ 1 件の中等度の有害事象が報告され，150 mg 群の 1 名に 2 件の高度の有害事象が認められた．また，プラセボ-実薬群 1 名に 2 件の中等度の有害事象が認められた．

ほとんどの有害事象は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された．用量調節維持期間中，MT-6548 群に治験薬との関連ありと判断された有害事象は認められず，プラセボ-実薬群 2 名に治験薬との関連ありと判断された有害事象が計 3 件認められた．

MT-6548 群では 2 名が有害事象｛いずれも重篤な有害事象（PT : 出血性胃潰瘍及び不安)｝により治験を中止したが，プラセボ-実薬群では有害事象による治験中止はなかった．

MT-6548 群の 6.7%（3／45 名）に計 4 件の重篤な有害事象が認められた．これらは MT-6548 の 3 つの用量群のそれぞれ 6.7%（各 1／15 名）で認められた．これらのうち，被験者の治験中止に至った重篤な有害事象は 2 件で，MT-6548 150 mg 群の 6.7%（1／15 名）及び 600 mg 群の 6.7%（1／15 名）で認められた．プラセボ-実薬群では，用量調節維持期間中に重篤な有害事象は認められなかった．

用量調節維持期間中，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象及び死亡は，MT-6548 の 3 つの用量群及びプラセボ-実薬群のいずれにおいても認められなかった（表 2.7.6.21－21）．

表 2.7.6.21－21　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) # | VADA 300 mg (N=15) n (%) # | VADA 600 mg (N=15) n (%) # | VADA Total (N=45) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=15) n (%) # | Total (N=60) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | |
| **TEAEs** | | | | | | | | | |
| Any | 8 (53.3) 10 | 11 (73.3) 16 | 6 (40.0) 14 | 25 (55.6) 40 | 2 (40.0) 3 | 2 (40.0) 5 | 2 (40.0) 4 | 6 (40.0) 12 | 31 (51.7) 52 |
| Mild | 7 (46.7) 9 | 11 (73.3) 16 | 5 (33.3) 9 | 23 (51.1) 34 | 2 (40.0) 3 | 2 (40.0) 5 | 2 (40.0) 3 | 6 (40.0) 11 | 29 (48.3) 45 |
| Moderate | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 2 (13.3) 3 | 3 (6.7) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 4 (6.7) 5 |
| Severe | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 2 | 1 (2.2) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 2 |
| **Drug-related TEAEs** | | | | | | | | | |
| Any | 0 (0.0) 0 | 3 (20.0) 3 | 1 (6.7) 1 | 4 (8.9) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 4 (6.7) 4 |
| Mild | 0 (0.0) 0 | 3 (20.0) 3 | 1 (6.7) 1 | 4 (8.9) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 4 (6.7) 4 |
| Moderate | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Severe | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **TEAEs leading to withdrawal** | | | | | | | | | |
| Any | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Mild | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Moderate | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Severe | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Any serious TEAEs** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (20.0) 5 | 3 (6.7) 5 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 4 (6.7) 6 |
| **Any drug-related serious TEAEs** | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Any serious TEAEs leading to withdrawal** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Death** | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |

表 2.7.6.21－21　有害事象の要約（安全性解析対象集団）（続き）

| Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) # | VADA 300 mg (N=15) n (%) # | VADA 600 mg (N=15) n (%) # | VADA Total (N=45) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=15) n (%) # | Total (N=60) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dose Adjustment and Maintenance Period** | | | | | | | | | |
| **TEAEs** | | | | | | | | | |
| Any | 9 (60.0) 24 | 9 (60.0) 18 | 9 (60.0) 14 | 27 (60.0) 56 | 1 (20.0) 4 | 1 (20.0) 2 | 2 (40.0) 9 | 4 (26.7) 15 | 31 (51.7) 71 |
| Mild | 9 (60.0) 22 | 9 (60.0) 16 | 9 (60.0) 14 | 27 (60.0) 52 | 1 (20.0) 4 | 1 (20.0) 2 | 2 (40.0) 7 | 4 (26.7) 13 | 31 (51.7) 65 |
| Moderate | 0 (0.0) 0 | 2 (13.3) 2 | 0 (0.0) 0 | 2 (4.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 2 | 1 (6.7) 2 | 3 (5.0) 4 |
| Severe | 1 (6.7) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 2 |
| **Drug-related TEAEs** | | | | | | | | | |
| Any | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 2 | 2 (13.3) 3 | 2 (3.3) 3 |
| Mild | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 2 | 2 (13.3) 3 | 2 (3.3) 3 |
| Moderate | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Severe | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **TEAEs leading to withdrawal** | | | | | | | | | |
| Any | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 2 (4.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.3) 2 |
| Mild | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Moderate | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| Severe | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Any serious TEAEs** | 1 (6.7) 2 | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 3 (6.7) 4 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.0) 4 |
| **Any drug-related serious TEAEs** | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |
| **Any serious TEAEs leading to withdrawal** | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 2 (4.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.3) 2 |
| **Deaths** | 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 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 |

Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least one in the specific category; #: number of events reporting in the specific category; PBO: placebo; TEAE: treatment emergent adverse event

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—2 Table 31 より引用

2)　有害事象の表示

主要有効性評価期間の SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.21－22 に，用量調節維持期間の SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.21－23 に示した．

(a)　主要有効性評価期間

主要有効性評価期間中の MT-6548 群における有害事象の発現割合は用量群により異なり，150 mg 群で 53.3%（8／15 名）10 件，300 mg 群で 73.3%（11／15 名）16 件及び 600 mg 群で 40.0%（6／15 名）14 件であった．

主要有効性評価期間中，MT-6548 群（45 名）で 5 名以上の被験者に認められた有害事象（SOC）は，感染症および寄生虫症｛26.7%（12／45 名)｝，胃腸障害｛15.6%（7／45 名)｝及び傷害，中毒および処置合併症｛11.1%（5／45 名)｝であった．プラセボ群（15 名）で 10%以上の被験者に認められた有害事象（SOC）は，傷害，中毒および処置合併症｛20.0%（3／15 名)｝，胃腸障害｛13.3%（2／15 名)｝及び筋骨格系および結合組織障害｛13.3%（2／15 名)｝であった（表 2.7.6.21－22)．

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間中，MT-6548 の各用量群でそれぞれ 9 名に有害事象が認められた．内訳は，150 mg 群で 60.0%（9／15 名）24 件，300 mg 群で 60.0%（9／15 名）18 件及び 600 mg 群で 60.0%（9／15 名）14 件であった．

用量調節維持期間中，MT-6548 群（45 名）で 10%以上の被験者に認められた有害事象（SOC）は，感染症および寄生虫症｛15.6%（7／45 名)｝，傷害，中毒および処置合併症｛15.6%（7／45 名)｝，神経系障害｛15.6%（7／45 名)｝，胃腸障害｛13.3%（6／45 名)｝，筋骨格系および結合組織障害｛11.1%（5／45 名)｝及び呼吸器，胸郭および縦隔障害｛11.1%（5／45 名)｝であった．プラセボ-実薬群の被験者で発現割合の高かった有害事象（SOC）は，感染症および寄生虫症｛20.0%（3／15 名)｝，胃腸障害｛13.3%（2／15 名)｝及び神経系障害｛13.3%（2／15 名)｝であった（表 2.7.6.21－23)．

主要有効性評価期間及び用量調節維持期間に，いずれかの投与群の 10%以上の被験者に認められた有害事象（PT）について，表 2.7.6.21－24 に SOC 及び PT 別に要約した．

(a)　主要有効性評価期間

MT-6548 のいずれかの用量群で 10%以上の被験者に認められた有害事象（PT）は，300 mg 群の鼻咽頭炎｛33.3%（5／15 名)｝及び下痢｛13.3%（2／15 名)｝，600 mg 群の下痢｛13.3%（2／15 名)｝及びシャント狭窄｛13.3%（2／15 名)｝であった．プラセボ群では，10%以上の被験者に認められた有害事象はなかった．

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間に，MT-6548 のいずれかの用量群で 2 名以上の被験者に認められ

た有害事象（PT）は，MT-6548 150 mg 群の鼻咽頭炎｛26.7%（4／15 名)｝，頭痛｛13.3%（2／15 名)｝及び挫傷｛13.3%（2／15 名)｝並びに 300 mg 群の鼻咽頭炎｛13.3%（2／15 名)｝であった．また，プラセボ-実薬群で 2 名以上の被験者に認められた有害事象は，下痢｛13.3%（2／15 名)｝及び頭痛｛13.3%（2／15 名)｝であった（表 2.7.6.21－24)．

表 2.7.6.21－22　主要有効性評価期間の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）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Any TEAEs** | | 8 (53.3) 10 | 11 (73.3) 16 | 6 (40.0) 14 | 25 (55.6) 40 | 2 (40.0) 3 | 2 (40.0) 5 | 2 (40.0) 4 | 6 (40.0) 12 | 31 (51.7) 52 |
| **Cardiac disorders** | **心臓障害** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Pericarditis | 心膜炎 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 1 (6.7) 1 | 4 (26.7) 5 | 2 (13.3) 3 | 7 (15.6) 9 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 2 (13.3) 2 | 9 (15.0) 11 |
| Abdominal pain | 腹痛 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Constipation | 便秘 | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 2 (4.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.3) 2 |
| Diarrhea | 下痢 | 0 (0.0) 0 | 2 (13.3) 2 | 2 (13.3) 2 | 4 (8.9) 4 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 5 (8.3) 5 |
| Feces soft | 軟便 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Nausea | 悪心 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Pancreatic cyst | 膵嚢胞 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| **General disorders & administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 2 (3.3) 2 |
| Chest discomfort | 胸部不快感 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Pyrexia | 発熱 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Hepatobiliary disorders** | **肝胆道系障害** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Cholecystitis acute | 急性胆嚢炎 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Infections & infestations** | **感染症および寄生虫症** | 2 (13.3) 2 | 7 (46.7) 8 | 3 (20.0) 3 | 12 (26.7) 13 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 12 (20.0) 13 |
| Bronchitis | 気管支炎 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Enteritis infectious | 感染性腸炎 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Herpes zoster | 帯状疱疹 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 1 (6.7) 1 | 5 (33.3) 5 | 1 (6.7) 1 | 7 (15.6) 7 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 7 (11.7) 7 |
| Pneumonia | 肺炎 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Tracheobronchitis | 気管気管支炎 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| URTI | 上気道感染 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |

表 2.7.6.21－22　主要有効性評価期間の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）（続き）

| SOC/<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Injury, poisoning & procedural complications** | **傷害, 中毒および処置合併症** | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 4 (26.7) 4 | 5 (11.1) 5 | 0 (0.0) 0 | 2 (40.0) 2 | 1 (20.0) 2 | 3 (20.0) 4 | 8 (13.3) 9 |
| Arteriovenous fistula site complication | 動静脈瘻部位合併症 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Contusion | 挫傷 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 2 (3.3) 2 |
| Excoriation | 擦過傷 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 2 | 1 (6.7) 2 | 1 (1.7) 2 |
| Foreign body | 体内異物 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Shunt stenosis | シャント狭窄 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 2 (13.3) 2 | 3 (6.7) 3 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 3 (5.0) 3 |
| **Investigations** | **臨床検査** | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Blood parathyroid hormone increased | 血中副甲状腺ホルモン増加 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Metabolism & nutrition disorders** | **代謝および栄養障害** | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Hypocalcemia | 低カルシウム血症 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Musculoskeletal & connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 2 (4.4) 2 | 1 (20.0) 2 | 1 (20.0)1 | 0 (0.0) 0 | 2 (13.3) 3 | 4 (6.7) 5 |
| Arthralgia | 関節痛 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 2 (3.3) 2 |
| Musculoskeletal pain | 筋骨格痛 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0)1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Pain in extremity | 四肢痛 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Neoplasms benign,malignant & unspecified** | **良性, 悪性および詳細不明の新生物** | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Skin papilloma | 皮膚乳頭腫 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 2 (4.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 2 (3.3) 2 |

表 2.7.6.21－22　主要有効性評価期間の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）（続き）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Headache | 頭痛 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Toxic encephalopathy | 中毒性脳症 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Insomnia | 不眠症 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| **Respiratory, thoracic & mediastinal disorders** | **呼吸器, 胸郭および縦隔障害** | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Cough | 咳嗽 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Skin & subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 2 (4.4) 2 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 3 (5.0) 3 |
| Neurodermatitis | 神経皮膚炎 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (1.7) 1 |
| Pruritus | そう痒症 | 0 (0.0) 0 | 1 (6.7) 1 | 0 (0.0) 0 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 (0.0) 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 2 (3.3) 2 |

GI: gastrointestinal; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least one TEAE in the specific category; #: number of events reporting in the specific category; PBO: placebo; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment emergent adverse event; URTI: upper respiratory tract infection

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1—2 Table 32 より引用（一部改変）

表 2.7.6.21－23　用量調節維持期間の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）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Any TEAEs** | | 9 (60.0) 24 | 9 (60.0) 18 | 9 (60.0) 14 | 27 (60.0) 56 | 1 (20.0) 4 | 1 (20.0) 2 | 2 (40.0) 9 | 4 (26.7) 15 | 31 (51.7) 71 |
| **Blood & lymphatic system disorders** | **血液およびリンパ系障害** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Anemia macrocytic | 大球性貧血 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Cardiac disorders** | **心臓障害** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Cardiac failure chronic | 慢性心不全 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Eye disorders** | **眼障害** | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Diabetic retinopathy | 糖尿病網膜症 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 3 (20.0) 4 | 2 (13.3) 2 | 1 (6.7) 1 | 6 (13.3) 7 | 1 (20.0) 2 | 0 | 1 (20.0) 2 | 2 (13.3) 4 | 8 (13.3) 11 |
| Abdominal pain | 腹痛 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Diarrhea | 下痢 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 1 (20.0) 2 | 0 | 1 (20.0) 2 | 2 (13.3) 4 | 3 (5.0) 5 |
| Enterocolitis | 腸炎 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Gastric ulcer hemorrhage | 出血性胃潰瘍 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Nausea | 悪心 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Stomatitis | 口内炎 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Vomiting | 嘔吐 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **General disorders and administration site conditions** | **一般・全身障害および投与部位の状態** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 1 (20.0) 2 | 1 (6.7) 2 | 2 (3.3) 3 |
| Catheter site erosion | カテーテル留置部位びらん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Pyrexia | 発熱 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Vessel puncture site pruritus | 血管穿刺部位そう痒感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |

表 2.7.6.21－23　用量調節維持期間の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）（続き）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hepatobiliary disorders** | **肝胆道系障害** | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Cholelithiasis | 胆石症 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Infections & infestations** | **感染症および寄生虫症** | 4 (26.7) 6 | 3 (20.0) 5 | 0 | 7 (15.6) 11 | 1 (20.0) 1 | 1 (20.0) 1 | 1 (20.0) 2 | 3 (20.0) 4 | 10 (16.7) 15 |
| Conjunctivitis | 結膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Gingivitis | 歯肉炎 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Herpes zoster | 帯状疱疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 4 (26.7) 6 | 2 (13.3) 3 | 0 | 6 (13.3) 9 | 0 | 1 (20.0) 1 | 0 | 1 (6.7) 1 | 7 (11.7) 10 |
| Periodontitis | 歯周炎 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Pneumonia | 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| **Injury, poisoning & procedural complications** | **傷害，中毒および処置合併症** | 4 (26.7) 4 | 2 (13.3) 2 | 1 (6.7) 1 | 7 (15.6) 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (11.7) 7 |
| Arteriovenous fistula site complication | 動静脈瘻部位合併症 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Contusion | 挫傷 | 2 (13.3) 2 | 0 | 0 | 2 (4.4) 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.3) 2 |
| Shunt stenosis | シャント狭窄 | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 0 | 2 (4.4) 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.3) 2 |
| Thermal burn | 熱傷 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Vascular graft stenosis | 移植血管狭窄 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Musculoskeletal & connective tissue disorders** | **筋骨格系および結合組織障害** | 2 (13.3) 3 | 0 | 3 (20.0) 3 | 5 (11.1) 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (8.3) 6 |
| Arthralgia | 関節痛 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Back pain | 背部痛 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Muscle spasms | 筋痙縮 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (6.7) 1 | 2 (4.4) 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.3) 2 |
| Myalgia | 筋肉痛 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |

表 2.7.6.21－23　用量調節維持期間の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）（続き）

| SOC/<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tenosynovitis | 腱鞘炎 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Investigations** | **臨床検査** | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 1 (20.0)1 | 0 | 1 (6.7) 1 | 2 (3.3) 2 |
| Blood pressure increased | 血圧上昇 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Blood uric acid decreased | 血中尿酸減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0)1 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | 3 (20.0) 3 | 0 | 4 (26.7) 4 | 7 (15.6) 7 | 1 (20.0) 1 | 0 | 1 (20.0) 1 | 2 (13.3.) 2 | 9 (15.0) 9 |
| Cerebral hemorrhage | 脳出血 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Diabetic neuropathy | 糖尿病性ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Headache | 頭痛 | 2 (13.3) 2 | 0 | 1 (6.7) 1 | 3 (6.7) 3 | 1 (20.0) 1 | 0 | 1 (20.0) 1 | 2 (13.3) 2 | 5 (8.3) 5 |
| Post herpetic neuralgia | ヘルペス後神経痛 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 (0.0) 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Restless legs syndrome | 下肢静止不能症候群 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Respiratory, thoracic &mediastinal disorders** | **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | 2 (13.3) 2 | 3 (20.0) 4 | 0 | 5 (11.1) 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (8.3) 6 |
| Asthma | 喘息 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Cough | 咳嗽 | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 0 | 2 (4.4) 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.3) 2 |
| Rhinitis allergic | アレルギー性鼻炎 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Sleep apnea syndrome | 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| URTI | 上気道感染 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 3 (6.7) 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (5.0) 3 |

表 2.7.6.21－23　用量調節維持期間の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）（続き）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anxiety | 不安 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Insomnia | 不眠症 | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 0 | 2 (4.4) 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.3) 2 |
| **Skin & subcutaneous tissue disorders** | **皮膚および皮下組織障害** | 0 | 2 (13.3) 2 | 1 (6.7) 1 | 3 (6.7) 3 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 4 (6.7) 4 |
| Dermal cyst | 皮膚嚢腫 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Eczema | 湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Ingrowing nail | 嵌入爪 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Rash pruritic | そう痒性皮疹 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Vascular disorders** | **血管障害** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Hemorrhage | 出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |

GI: gastrointestinal; Hb: hemoglobin; N number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least one TEAE in the specific category; # number of events reporting in the specific category; PBO: placebo; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment emergent adverse event; URTI: upper respiratory tract infection

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―2 Table 33 より引用（一部改変）

表 2.7.6.21－24　いずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| SOC/<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | |
| **Any TEAEs** | | 2 (13.3) 2 | 7 (46.7) 7 | 5 (33.3) 5 | 14 (31.1) 14 | 1 (6.7) 1 | 15 (25.0) 15 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 0 | 2 (13.3) 2 | 2 (13.3) 2 | 4 (8.9) 4 | 1 (6.7) 1 | 5 (8.3) 5 |
| Diarrhea | 下痢 | 0 | 2 (13.3) 2 | 2 (13.3) 2 | 4 (8.9) 4 | 1 (6.7) 1 | 5 (8.3) 5 |
| **Infections & infestations** | **感染症および寄生虫症** | 1 (6.7) 1 | 5 (33.3) 5 | 1 (6.7) 1 | 7 (15.6) 7 | 0 | 7 (11.7) 7 |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 1 (6.7) 1 | 5 (33.3) 5 | 1 (6.7) 1 | 7 (15.6) 7 | 0 | 7 (11.7) 7 |
| **Injury, poisoning, & procedural complications** | **傷害，中毒および処置合併症** | 1 (6.7) 1 | 0 | 2 (13.3) 2 | 3 (6.7) 3 | 0 | 3 (5.0) 3 |
| Shunt stenosis | シャント狭窄 | 1 (6.7) 1 | 0 | 2 (13.3) 2 | 3 (6.7) 3 | 0 | 3 (5.0) 3 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period** | | | | | | | |
| **Any TEAEs** | | 6 (40.0) 10 | 3 (20.0) 4 | 1 (6.7) 1 | 10 (22.2) 15 | 4 (26.7) 7 | 14 (23.3) 22 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 2 (13.3) 4 | 3 (5.0) 5 |
| Diarrhea | 下痢 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 2 (13.3) 4 | 3 (5.0) 5 |
| **Injury, poisoning, & procedural complications** | **傷害，中毒および処置合併症** | 2 (13.3) 2 | 0 | 0 | 2 (4.4) 2 | 0 | 2 (3.3) 2 |
| Contusion | 挫傷 | 2 (13.3) 2 | 0 | 0 | 2 (4.4) 2 | 0 | 2 (3.3) 2 |
| **Infections & infestations** | **感染症および寄生虫症** | 4 (26.7) 6 | 2 (13.3) 3 | 0 | 6 (13.3) 9 | 1 (6.7) 1 | 7 (11.7) 10 |
| Nasopharyngitis | 鼻咽頭炎 | 4 (26.7) 6 | 2 (13.3) 3 | 0 | 6 (13.3) 9 | 1 (6.7) 1 | 7 (11.7) 10 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | 2 (13.3) 2 | 0 | 1 (6.7) 1 | 3 (6.7) 3 | 2 (13.3) 2 | 5 (8.3) 5 |
| Headache | 頭痛 | 2 (13.3) 2 | 0 | 1 (6.7) 1 | 3 (6.7) 3 | 2 (13.3) 2 | 5 (8.3) 5 |

AE: adverse event; GI: gastrointestinal; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least one in the specific category; #: number of events reporting in the specific category; PBO: placebo;

PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment emergent adverse event

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―2 Table 35 より引用（一部改変）

3)　副作用

治験薬との関連ありと判断された有害事象を，投与群ごとに SOC 及び PT 別に表 2.7.6.21－25 に示した.

(a)　主要有効性評価期間

治験薬との関連ありと判断された有害事象（SOC）は胃腸障害のみで，被験者の 6.7%（4／60 名）で計 4 件認められた．このうち MT-6548 300 mg 群では，被験者の 20.0%（3／15 名）に下痢｛13.3%（2／15 名）｝又は軟便｛6.7%（1／15 名）｝が認められ，600 mg 群では被験者の 6.7%（1／15 名）に下痢が認められた．MT-6548 群において，治験薬との関連ありと判断された有害事象の程度はすべて軽度であった. 主要有効性評価期間中，プラセボ群で治験薬との関連ありと判断された有害事象は認められなかった.

(b)　用量調節維持期間

治験薬との関連ありと判断された有害事象（SOC）は胃腸障害のみで，2 名の被験者で計 3 件認められた．これら 3 件はいずれも下痢で，プラセボ-実薬 150 mg 群 1 名に 1 件及びプラセボ-実薬 600 mg 群 1 名に 2 件認められた．MT-6548 群では，治験薬との関連ありと判断された有害事象は認められなかった．用量調節維持期間に MT-6548 の投与を受けた被験者において, 治験薬との関連ありと判断された有害事象の程度はすべて軽度であった（表 2.7.6.21－25）.

表 2.7.6.21－25　器官別大分類及び基本語別副作用（安全性解析対象集団）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | | |
| **Any drug-related TEAE** | | 0 | 3 (20.0) 3 | 1 (6.7) 1 | 4 (8.9) 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (6.7) 4 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 0 | 3 (20.0) 3 | 1 (6.7) 1 | 4 (8.9) 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (6.7) 4 |
| Diarrhea | 下痢 | 0 | 2 (13.3) 2 | 1 (6.7) 1 | 3 (6.7) 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (5.0) 3 |
| Feces soft | 軟便 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period** | | | | | | | | | | |
| **Any drug-related TEAE** | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 0 | 1 (20.0) 2 | 2 (13.3) 3 | 2 (3.3) 3 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 0 | 1 (20.0) 2 | 2 (13.3) 3 | 2 (3.3) 3 |
| Diarrhea | 下痢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 0 | 1 (20.0) 2 | 2 (13.3) 3 | 2 (3.3) 3 |

AE: adverse event; GI: gastrointestinal; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least one TEAE in the specific category; #: number of events reporting in the specific category; PBO: placebo; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment emergent adverse event

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―2 Table 36 より引用（一部改変）

4)　程度別有害事象

程度（軽度，中等度又は高度）別有害事象の全体的な要約を期間ごとに表 2.7.6.21－26 に示した．

(a)　主要有効性評価期間

各被験者及び各有害事象について，最も重い程度を集計に用い，程度別に表 2.7.6.21－26 に要約した．主要有効性評価期間中，中等度の有害事象は被験者の 6.7%（4／60 名）で計 5 件，高度の有害事象は被験者の 1.7%（1／60 名）で 2 件認められたが，これら以外の有害事象はすべて軽度であった．中等度の有害事象は，MT-6548 150 mg 群の 6.7%（1／15 名）で 1 件，600 mg 群の 13.3%（2／15 名）で計 3 件及びプラセボ-実薬 600 mg 群の 20.0%（1／5 名）で 1 件認められた．高度の有害事象 2 件｛急性胆嚢炎（治験薬との関連なし）及び心膜炎（治験薬との関連なし)｝は，MT-6548 600 mg 群の 6.7%（1／15 名）で認められた．

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間中，MT-6548 群の 60.0%（27／45 名）で計 56 件の有害事象が認められた．この 56 件の有害事象のうち，治験担当医師により 52 件が軽度，2 件が中等度，2 件が高度と判断された．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なかった．2 件の高度の有害事象（PT）は，出血性胃潰瘍（治験薬との関連なし）及び脳出血（治験薬との関連なし）であった．

表 2.7.6.21－26　程度別有害事象の要約（安全性解析対象集団）

| Study Period/ Severity | VADA 150 mg (N=15) n (%) # | VADA 300 mg (N=15) n (%) # | VADA 600 mg (N=15) n (%) # | VADA Total (N=45) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=15) n (%) # | Total (N=60) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period:** | | | | | | | | | |
| **Any TEAEs:** | 8 (53.3) | 11 (73.3) | 6 (40.0) | 25 (55.6) | | | | | |
| Any | 10 | 16 | 14 | 40 | 2 (40.0) 3 | 2 (40.0) 5 | 2 (40.0) 4 | 6 (40.0) 12 | 31 (51.7) 52 |
| Mild | 7 (46.7) 9 | 11 (73.3) | 5 (33.3) 9 | 23 (51.1) | 2 (40.0) 3 | 2 (40.0) 5 | 2 (40.0) 3 | 6 (40.0) 11 | 29 (48.3) 45 |
| Moderate | 1 (6.7) 1 | 16 | 2 (13.3) 3 | 34 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 1 (6.7) 1 | 4 (6.7) 5 |
| Severe | 0 | 0 | 1 (6.7) 2 | 3 (6.7) 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 2 |
| | | 0 | | 1 (2.2) 2 | | | | | |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period:** | | | | | | | | | |
| **Any TEAE:** | 9 (60.0) | 9 (60.0) | 9 (60.0) | 27 (60.0) | | | | | |
| Any | 24 | 18 | 14 | 56 | 1 (20.0) 4 | 1 (20.0) 2 | 2 (40.0) 9 | 4 (26.7) 15 | 31 (51.7) 71 |
| Mild | 9 (60.0) | 9 (60.0) | 9 (60.0) | 27 (60.0) | 1 (20.0) 4 | 1 (20.0) 2 | 2 (40.0) 7 | 4 (26.7) 13 | 31 (51.7) 65 |
| Moderate | 22 | 16 | 14 | 52 | 0 | 0 | 1 (20.0) 2 | 1 (6.7) 2 | 3 (5.0) 4 |
| Severe | 0 | 2 (13.3) 2 | 0 | 2 (4.4) 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 2 |
| | 1 (6.7) 2 | 0 | 0 | 1 (2.2) 2 | | | | | |

AE: adverse event; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least one in the specific category; #: number of events reporting in the specific category; PBO: placebo; SOC: system organ class; TEAE: treatment emergent adverse event

AE terms are based on Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v 20.0. For each subject and each AE, the worst severity recorded was attributed and used in the by-severity summaries.

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

5.3.5.1―2 Table 37 より引用

5)　死亡，その他の重篤な有害事象

治験中に死亡に至った有害事象は報告されなかった．また，他の何らかの原因による死亡も報告されなかった．

各期間に発現した重篤な有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.21－27 に要約した．主要有効性評価期間及び用量調節維持期間のいずれにおいても，治験薬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（表 2.7.6.21－21）．

(a)　主要有効性評価期間

主要有効性評価期間中，被験者の 6.7%（4／60 名）で計 6 件の重篤な有害事象が認められた．これらの事象は，MT-6548 600 mg 群の 20.0%（3／15 名）で 5 件，プラセボ-実薬 300 mg 群の 20.0%（1／5 名）で 1 件認められた．重篤な有害事象のうち 2 件は動静脈瘻部位に関連する処置合併症であり，このうちの 1 件はプラセボ-実薬群で報告された唯一の重篤な有害事象であった．重篤な有害事象のうち 3 件は炎症性疾患（心膜炎，急性胆嚢炎及び感染性腸炎）で，1 件は神経系障害（中毒性脳症）であった．主要有効性評価期間中，治験薬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．

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間中，被験者全体の 5.0%（3／60 名）で計 4 件の重篤な有害事象が認められた．3 名はいずれも MT-6548 群の被験者であった．これらの重篤な有害事象は，MT-6548 150 mg 群の 6.7%（1／15 名）で 2 件（出血性胃潰瘍及び脳出血），300 mg 群の 6.7%（1／15 名）で 1 件（シャント狭窄）及び 600 mg 群の 6.7%（1／15 名）で 1 件（不安）認められた．用量調節維持期間中，治験薬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．

本治験における各重篤な有害事象に関する追加情報を表 2.7.6.21－28 に示した．

重篤な有害事象は，主要有効性評価期間中に被験者の 6.7%（4／60 名）で計 6 件認められ，用量調節維持期間中に被験者の 5.0%（3／60 名）で計 4 件認められた（表 2.7.6.21－27）．主要有効性評価期間及び用量調節維持期間のいずれにおいても，治験薬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（表 2.7.6.21－21）．中止に至った重篤な有害事象 3 件（主要有効性評価期間で 1 件及び用量調節維持期間で 2 件）は，急性胆嚢炎，出血性胃潰瘍及び不安であった．重篤な有害事象のうち 2 件（主要有効性評価期間の心膜炎及び用量調節維持期間の脳出血）は，当該事象より先に発現した重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した後に発現した．被験者 1 名で認められた 2 件の重篤な有害事象（出血性胃潰瘍及び脳出血）を除き，重篤な有害事象はすべて最終報告時には回復した（表 2.7.6.21－28）．

表 2.7.6.21－27　器官別大分類及び基本語別重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | | |
| **Any treatment emergent SAEs** | | 0 | 0 | 3 (20.0) 5 | 3 (6.7) 5 | 0 | 1 (20.0) 1 | 0 | 1 (6.7) 1 | 4 (6.7) 6 |
| **Cardiac disorders** | **心臓障害** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Pericarditis | 心膜炎 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Hepatobiliary disorders** | **肝胆道系障害** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Cholecystitis acute | 急性胆嚢炎 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Infections & Infestations** | **感染症および寄生虫症** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Enteritis infectious | 感染性腸炎 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Injury, poisoning & procedural complications** | **傷害, 中毒および処置合併症** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 1 (20.0) 1 | 0 | 1 (6.7) 1 | 2 (3.3) 2 |
| AVFS complication | 動静脈瘻部位合併症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20.0) 1 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (1.7) 1 |
| Shunt stenosis | シャント狭窄 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Toxic encephalopathy | 中毒性脳症 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period** | | | | | | | | | | |
| **Any treatment emergent SAEs** | | 1 (6.7) 2 | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 3 (6.7) 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (5.0) 4 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Gastric ulcer hemorrhage | 出血性胃潰瘍 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |

表 2.7.6.21－27　器官別大分類及び基本語別重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

| **SOC/**<br>Preferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | VADA<br>150 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>300 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>600 mg<br>(N=15)<br>n (%) # | VADA<br>Total<br>(N=45)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>150 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>300 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>600 mg<br>(N=5)<br>n (%) # | PBO to<br>VADA*<br>Total<br>(N=15)<br>n (%) # | Total<br>(N=60)<br>n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Injury, poisoning & procedural complications** | **傷害，中毒および処置合併症** | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Shunt stenosis | シャント狭窄 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Cerebral hemorrhage | 脳出血 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Anxiety | 不安 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |

AE: adverse event; AVFS: arteriovenous fistula site; GI: gastrointestinal; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least one TEAE in the specific category; #: number of events reporting in the specific category; PBO: placebo; PT: preferred term; SAE: serious adverse event; SOC: system organ class; TEAE: treatment emergent adverse event

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―2 Table 38 より引用（一部改変）

表 2.7.6.21－28　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| Subject Number Age/Gender | Group/ Period (I/II) | Preferred Term 基本語 | Related Yes/No | Severity | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **22023-001 69 years Male** | 600 mg I | Cholecystitis acute 急性胆嚢炎 | No | Severe | Drug withdrawn | Recovered/ Resolved |
| | 600 mg I | Pericarditis 心膜炎 | No | Severe | NA | Recovered/ Resolved |
| **22037-005 77 years Male** | 600 mg I | Toxic encephalopathy 中毒性脳症 | No | Moderate | Drug interrupted | Recovered/ Resolved |
| **22040-003 69 years Female** | 600 mg I | Shunt stenosis シャント狭窄 | No | Moderate | Dose not changed | Recovered/ Resolved |
| | 600 mg I | Enteritis infectious 感染性腸炎 | No | Moderate | Dose not changed | Recovered/ Resolved |
| **22041-003 67 years Female** | PBO I | Arteriovenous fistula site complication 動静脈瘻部位合併症 | No | Mild | Dose not changed | Recovered/ Resolved |
| **22011-004 66 years Male** | 150 mg II | Gastric ulcer hemorrhage 出血性胃潰瘍 | No | Severe | Dug withdrawn | Unknown |
| | 150 mg II | Cerebral hemorrhage 脳出血 | No | Severe | NA | Not recovered/ Not resolved |
| **22014-002 59 years Male** | 300 mg II | Shunt stenosis シャント狭窄 | No | Mild | Dose not changed | Recovered/ Resolved |
| **22010-001 64 years Male** | 600 mg II | Anxiety 不安 | No | Mild | Dug withdrawn | Recovered/ Resolved |

NA: not applicable; Period I: primary efficacy period; Period II: dose adjustment and maintenance period;.PBO: placebo
MedDRA, MedDRA/J version: 20.0
5.3.5.1―2 Table 39 より引用（一部改変）

6)　その他の重要な有害事象

主要有効性評価期間及び用量調節維持期間に認められた中止に至った有害事象を，SOC 及び PT 別に表 2.7.6.21－29 に要約した．

主要有効性評価期間中，中止に至った有害事象は 1 件認められた．被験者 1 名に急性胆嚢炎（治験薬との関連なし）が認められ，本事象は重篤な有害事象と判断された（表 2.7.6.21－28）．

用量調節維持期間中，被験者全体で 2 名がそれぞれ 1 件の有害事象により治験を中止した．いずれも重篤な有害事象で，MT-6548 150 mg 群の 1 名は出血性胃潰瘍（治験薬との関連なし）により，また MT-6548 600 mg 群の 1 名は不安（治験薬との関連なし）により，それぞれ治験薬の投与を中止した．

用量調節維持期間にプラセボから MT-6548 に切り替えた被験者では，中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.6.21－29）.

中止に至った各有害事象の追加情報を表 2.7.6.21－30 に示した.

表 2.7.6.21－29　器官別大分類及び基本語別中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

| **SOC/** Preferred Term | **器官別大分類** 基本語 | VADA 150 mg (N=15) n (%) # | VADA 300 mg (N=15) n (%) # | VADA 600 mg (N=15) n (%) # | VADA Total (N=45) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=15) n (%) # | Total (N=60) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | | |
| **Any TEAE leading to discontinuation** | | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Hepatobiliary disorders** | **肝胆道系障害** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Cholecystitis acute | 急性胆嚢炎 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period** | | | | | | | | | | |
| **Any TEAE leading to discontinuation** | | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (6.7) 1 | 2 (4.4) 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.3) 2 |
| **GI disorders** | **胃腸障害** | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Gastric ulcer hemorrhage | 出血性胃潰瘍 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Psychiatric disorders** | **精神障害** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Anxiety | 不安 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |

AE: adverse event; GI: gastrointestinal; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least one TEAE in the specific category; #: number of events reporting in the specific category; PBO: placebo; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment emergent adverse event

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―2 Table 40 より引用（一部改変）

表 2.7.6.21－30　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

| Subject Number Age/Gender | Group/ Period (I/II) | Preferred Term 基本語 | Serious (Yes/No) | Related Yes/No | Severity | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **22023-001 69 years Male** | 600 mg I | Cholecystitis acute 急性胆嚢炎 | Yes | No | Severe | Recovered/ Resolved |
| **22011-004 66 years Male** | 150 mg II | Gastric ulcer hemorrhage 出血性胃潰瘍 | Yes | No | Severe | Unknown |
| **22010-001 64 years Male** | 600 mg II | Anxiety 不安 | Yes | No | Mild | Recovered/ Resolved |

Period I: primary efficacy period; Period II: dose adjustment and maintenance period
MedDRA, MedDRA/J version: 20.0
5.3.5.1—2 Table 41 より引用（一部改変）

7)　注目すべき有害事象

主要有効性評価期間及び用量調節維持期間に認められた注目すべき有害事象を, 投与群, SOC 及び PT 別に表 2.7.6.21－31 に要約した. 注目すべき有害事象は, 以下とした.

- PT「高カリウム血症」又は「血中カリウム増加」
- PT「高尿酸血症」又は「血中尿酸増加」
- PT「高血圧」,「血圧上昇」,「収縮期血圧上昇」,「拡張期血圧上昇」,「外来血圧上昇」,「コントロール不良の血圧」,「進行性高血圧」,「本態性高血圧症」,「拡張期高血圧」,「収縮期高血圧」又は「悪性高血圧」
- MedDRA 標準検索式（以下，SMQ）「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」,「薬剤に関連する肝障害（高度の事象のみ）」又は「肝臓関連臨床検査，徴候および症状」
- SMQ「虚血性心疾患」
- SMQ「中枢神経系出血および脳血管性疾患」
- SMQ「塞栓および血栓」
- SMQ「心不全」
- SMQ「網膜障害」

(a)　主要有効性評価期間

主要有効性評価期間中, MT-6548 群及びプラセボ群のいずれにおいても注目すべき有害事象は認められなかった.

(b)　用量調節維持期間

用量調節維持期間中, 注目すべき有害事象は MT-6548 群の 4 名に各 1 件認められた. MT-6548 150 mg 群では 2 名に注目すべき有害事象が認められ，このうち 1 名に血圧上昇，もう 1 名に脳出血がそれぞれ認められた．また，MT-6548 300 mg 群の 1 名に糖尿病網膜症，600 mg 群の 1 名に慢性心不全がそれぞれ認められた．治験薬との関連あり

と治験担当医師が判断した注目すべき有害事象は認められなかった.

プラセボ-実薬群では，用量調節維持期間中の MT-6548 投与において注目すべき有害事象は認められなかった.

注目すべき各有害事象に関する追加情報を表 2.7.6.21－32 に示した.

表 2.7.6.21－31　器官別大分類及び基本語別注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

| **SOC/** Preferred Term | **器官別大分類** 基本語 | VADA 150 mg (N=15) n (%) # | VADA 300 mg (N=15) n (%) # | VADA 600 mg (N=15) n (%) # | VADA Total (N=45) n (%) # | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) # | PBO to VADA* Total (N=15) n (%) # | Total (N=60) n (%) # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | | |
| **TEAEs of interest** | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period** | | | | | | | | | | |
| **TEAEs of interest** | | 2 (13.3) 2 | 1 (6.7) 1 | 1 (6.7) 1 | 4 (8.9) 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (6.7) 4 |
| **Cardiac disorders** | **心臓障害** | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Cardiac failure chronic | 慢性心不全 | 0 | 0 | 1 (6.7) 1 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Eye disorders** | **眼障害** | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Diabetic retinopathy | 糖尿病網膜症 | 0 | 1 (6.7) 1 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Investigations** | **臨床検査** | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| BP increased | 血圧上昇 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| **Nervous system disorders** | **神経系障害** | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |
| Cerebral hemorrhage | 脳出血 | 1 (6.7) 1 | 0 | 0 | 1 (2.2) 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) 1 |

BP: blood pressure; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects reporting at least one TEAE in the specific category; #: number of events reporting in the specific category; PBO: placebo; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment emergent adverse event

*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.

VADA, vadadustat: MT-6548

MedDRA, MedDRA/J version: 20.0

5.3.5.1―2 Table 42 より引用（一部改変）

表 2.7.6.21－32　注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

| Subject Number Age/Gender | Group/ Period (I/II) | Preferred Term | Serious (Yes/No) | Relationship Yes/No | Severity | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **22011-004 66/Male** | 150 mg II | Cerebral hemorrhage 脳出血 | Yes | No | Severe | Not recovered/ Not resolved |
| **22041-002 52/Female** | 150 mg II | Blood pressure increased 血圧上昇 | No | No | Mild | Recovered/ Resolved |
| **22012-002 64/Female** | 300 mg II | Diabetic retinopathy 糖尿病網膜症 | No | No | Moderate | Not recovered/ Not resolved |
| **22026-003 67/Female** | 600 mg II | Cardiac failure chronic 慢性心不全 | No | No | Mild | Recovered/ Resolved |

Period I: primary efficacy period; Period II: dose adjustment and maintenance period
MedDRA, MedDRA/J version: 20.0
5.3.5.1―2 Table 43 より引用（一部改変）

(2)　臨床検査値

1)　血液学的検査

ベースラインから Week 6 及び Week 6 から Week 16 までの血液学的検査で，検査値の基準値下限未満への低下又は基準値上限を超える上昇を認めた被験者数の要約をそれぞれ表 2.7.6.21－33 及び表 2.7.6.21－34 に，MT-6548 群とプラセボ群で比較して示した．

MT-6548 群で，Week 16 までの各血液学的検査項目で検査値の基準値下限未満への低下又は基準値上限を超える上昇を認めた被験者数は，プラセボ群との比較において統計学的な有意差は認められなかった．

表 2.7.6.21－33　ベースラインから Week 6 までの血液学的検査項目の変動（安全性解析対象集団）

| | | Treatment-Emergent Low | | | Treatment-Emergent High | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variable | Normal Range Reference | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total Placebo (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total Placebo (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value |
| Erythrocytes Distribution Width (%) | 11.5 - 13.8 | 0 | 0 | | 15 (33.3) | 2 (13.3) | 0.1923 |
| Neutrophils (10^3/uL) | 2.31 - 6.91 | 0 | 0 | | 1 (2.2) | 0 | 1.0000 |
| Lymphocytes (10^3/uL) | 1.29 - 3.56 | 6 (13.3) | 0 | 0.3214 | 0 | 0 | |
| Monocytes (10^3/uL) | 0.14 - 0.53 | 1 (2.2) | 0 | 1.0000 | 1 (2.2) | 0 | 1.0000 |
| Eosinophils (10^3/uL) | - 0.55 | 0 | 0 | | 3 (6.7) | 0 | 0.5660 |
| Basophils (10^3/uL) | - 0.08 | 0 | 0 | | 2 (4.4) | 0 | 1.0000 |
| WBC (10^3/uL) | M:3.9 - 9.8<br>F:3.5 - 9.1 | 1 (2.2) | 0 | 1.0000 | 2 (4.4) | 0 | 1.0000 |
| Platelets (10^3/uL) | M:131 - 362<br>F:130 - 369 | 1 (2.2) | 0 | 1.0000 | 1 (2.2) | 0 | 1.0000 |

F: female; Treatment-emergent low=below normal limits; Treatment-emergent High: above normal limits; M: male; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; WBC: white blood cell
Percentages were calculated using each treatment number as the denominator.
Numbers for shifting to low=number of subjects with normal or high value at baseline
Numbers for shifting to high=number of subjects with normal or low value at baseline
AKB-6548: MT-6548
5.3.5.1―2 Table 44 より引用

表 2.7.6.21－34　Week 6 から Week 16 までの血液学的検査項目の変動（安全性解析対象集団）

| | | Treatment-Emergent Low | | | Treatment-Emergent High | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variable | Normal Range Reference | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total PBO-VADA* (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total PBO-VADA* (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value |
| Erythrocytes Distribution Width (%) | 11.5 - 13.8 | 0 | 0 | | 3 (6.7) | 0 | 1.0000 |
| Neutrophils (10^3/uL) | 2.31 - 6.91 | 5 (11.1) | 0 | 1.0000 | 1 (2.2) | 1 (6.7) | 0.2625 |
| Lymphocytes (10^3/uL) | 1.29 - 3.56 | 3 (6.7) | 1 (6.7) | 0.4648 | 0 | 0 | |
| Monocytes (10^3/uL) | 0.14 - 0.53 | 1 (2.2) | 0 | 1.0000 | 2 (4.4) | 0 | 1.0000 |
| Eosinophils (10^3/uL) | - 0.55 | 0 | 0 | | 2 (4.4) | 0 | 1.0000 |
| Basophils (10^3/uL) | - 0.08 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| WBC (10^3/uL) | M:3.9 - 9.8 F:3.5 - 9.1 | 3 (6.7) | 0 | 1.0000 | 1 (2.2) | 0 | 1.0000 |
| Platelets (10^3/uL) | M:131 - 362 F:130 - 369 | 2 (4.4) | 0 | 1.0000 | 0 | 0 | |

Treatment-emergent low: below normal limits; Treatment-emergent high: above normal limits; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo; WBC: white blood cell
Percentages were calculated using each treatment number as the denominator.
Numbers for shifting to low=number of subjects with normal or high value at baseline
Numbers for shifting to high=number of subjects with normal or low value at baseline
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat.
AKB-6548, VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 45 より引用

2)　血液生化学検査

ベースラインから Week 6 及び Week 6 から Week 16 までの血液生化学検査で，検査値の基準値下限未満への低下又は基準値上限を超える上昇を認めた被験者数の要約をそれぞれ表 2.7.6.21－35 及び表 2.7.6.21－36 に，MT-6548 群とプラセボ群で比較して示した．

MT-6548 群で，Week 16 までの各血液生化学検査項目で検査値の基準値下限未満への低下又は基準値上限を超える上昇を認めた被験者数は，プラセボ群との比較において統計学的な有意差は認められなかった．

表 2.7.6.21－35　ベースラインから Week 6 までの血液生化学検査項目の変動（安全性解析対象集団）

| | | Treatment-Emergent Low | | | Treatment-Emergent High | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variable | Normal Range Reference | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total Placebo (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total Placebo (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value |
| Sodium (mEq/L) | 136 - 147 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 | 0 | 0 | |
| Potassium (mEq/L) | 3.6 - 5 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 | 8 ( 17.8) | 2 ( 13.3) | 1.0000 |
| Bicarbonate (mEq/L) | 22 - 29 | 3 ( 6.7) | 0 | 0.5660 | 0 | 0 | |
| Chloride (mEq/L) | 98 - 109 | 2 ( 4.4) | 0 | 1.0000 | 0 | 0 | |
| Calcium (mg/dL) | 8.7 - 10.1 | 2 ( 4.4) | 1 ( 6.7) | 1.0000 | 0 | 0 | |
| Phosphate (mg/dL) | 2.4 - 4.3 | 0 | 0 | | 6 ( 13.3) | 2 ( 13.3) | 1.0000 |
| Glucose (mg/dL) | 70 - 109 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 | 4 ( 8.9) | 2 ( 13.3) | 0.6339 |
| Creatinine (mg/dL) | M:0.61 - 1.04 F:0.47 - 0.79 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| BUN (mg/dL) | 8 - 22 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| Creatine Kinase (U/L) | M:62 - 287 F:45 - 163 | 0 | 0 | | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 |
| Uric Acid (mg/dL) | M:3.7 - 7 F:2.5 - 7 | 0 | 0 | | 4 ( 8.9) | 0 | 0.5635 |
| Albumin (g/dL) | 4 - 5 | 3 ( 6.7) | 0 | 0.5660 | 0 | 0 | |
| Protein (g/dL) | 6.7 - 8.3 | 2 ( 4.4) | 0 | 1.0000 | 0 | 0 | |
| Bilirubin (mg/dL) | 0.3 - 1.2 | 5 ( 11.1) | 1 ( 6.7) | 1.0000 | 0 | 0 | |
| Alkaline Phosphatase (U/L) | 115 - 359 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |

表 2.7.6.21－35　ベースラインから Week 6 までの血液生化学検査項目の変動（安全性解析対象集団）（続き）

| | | Treatment-Emergent Low | | | Treatment-Emergent High | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variable | Normal Range Reference | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total Placebo (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total Placebo (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value |
| Alanine Aminotransferase (U/L) | 5 - 40 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 | 0 | 0 | |
| Aspartate Aminotransferase (U/L) | 10 - 40 | 4 ( 8.9) | 0 | 0.5635 | 0 | 0 | |
| Lactate Dehydrogenase (U/L) | 115 - 245 | 0 | 0 | | 3 ( 6.7) | 0 | 0.5660 |
| Cholesterol (mg/dL) | 150 - 219 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 |

BUN: blood urea nitrogen; F: female; M: male; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; Treatment-emergent low=below normal limits; Treatment-emergent high= above normal limits
Percentages were calculated using each treatment number as the denominator.
Numbers for shifting to low= number of subjects with normal or high value at baseline
Numbers for shifting to high= number of subjects with normal or low value at baseline
AKB-6548: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 46 より引用

表 2.7.6.21－36　Week 6 から Week 16 までの血液生化学検査項目の変動（安全性解析対象集団）

| | | Treatment-Emergent Low | | | Treatment-Emergent High | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variable | Normal Range Reference | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total PBO-VADA* (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total PBO-VADA* (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value |
| Sodium (mEq/L) | 136 - 147 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| Potassium (mEq/L) | 3.6 - 5 | 4 ( 8.9) | 0 | 1.0000 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 |
| Bicarbonate (mEq/L) | 22 - 29 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| Chloride (mEq/L) | 98 - 109 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 | 0 | 0 | |
| Calcium (mg/dL) | 8.7 - 10.1 | 3 ( 6.7) | 0 | 1.0000 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 |
| Phosphate (mg/dL) | 2.4 - 4.3 | 0 | 0 | | 4 ( 8.9) | 0 | 1.0000 |

表 2.7.6.21－36　Week 6 から Week 16 までの血液生化学検査項目の変動（安全性解析対象集団）（続き）

| | | Treatment-Emergent Low | | | Treatment-Emergent High | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Variable | Normal Range Reference | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total PBO-VADA* (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value | Total AKB-6548 (N=45) n (%) | Total PBO-VADA* (N=15) n (%) | Fisher Exact P-value |
| Glucose (mg/dL) | 70 - 109 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 | 4 ( 8.9) | 1 ( 6.7) | 0.5472 |
| Creatinine (mg/dL) | M:0.61 - 1.04 F:0.47 - 0.79 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| BUN (mg/dL) | 8 - 22 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| Creatine Kinase (U/L) | M:62 - 287 F:45 - 163 | 0 | 1 ( 6.7) | 0.1395 | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 |
| Uric Acid (mg/dL) | M:3.7 - 7 F:2.5 - 7 | 0 | 0 | | 4 ( 8.9) | 2 ( 13.3) | 0.1897 |
| Albumin (g/dL) | 4 - 5 | 6 ( 13.3) | 0 | 0.5710 | 0 | 0 | |
| Protein (g/dL) | 6.7 - 8.3 | 4 ( 8.9) | 0 | 1.0000 | 0 | 0 | |
| Bilirubin (mg/dL) | 0.3 - 1.2 | 6 ( 13.3) | 2 ( 13.3) | 0.3078 | 0 | 0 | |
| Alkaline Phosphatase (U/L) | 115 - 359 | 0 | 0 | | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 |
| Alanine Aminotransferase (U/L) | 5 - 40 | 2 ( 4.4) | 0 | 1.0000 | 0 | 0 | |
| Aspartate Aminotransferase (U/L) | 10 - 40 | 6 ( 13.3) | 1 ( 6.7) | 1.0000 | 0 | 0 | |
| Lactate Dehydrogenase (U/L) | 115 - 245 | 0 | 0 | | 1 ( 2.2) | 0 | 1.0000 |
| Cholesterol (mg/dL) | 150 - 219 | 2 ( 4.4) | 1 ( 6.7) | 0.3704 | 0 | 0 | |

BUN: blood urea nitrogen;F: female; M: male; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo; Treatment-emergent low: below normal limits; Treatment-emergent high: above normal limits
Percentages were calculated using each treatment number as the denominator.
Numbers for shifting to low= number of subjects with normal or high value at Week 6
Numbers for shifting to high= number of subjects with normal or low value at baseline
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat.
AKB-6548, VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 47 より引用

3)　Hb 値の上昇

MITT 集団において, Hb 値が 13 g/dL 超となった被験者の割合を期間ごとに表 2.7.6.21－37 に要約した.

MT-6548 群で，主要有効性評価期間中に Hb 値が 13 g/dL 超となった被験者はいなかった．用量調節維持期間中，Week 14 から Week 16 の期間に MT-6548 300 mg 群の 1 名が Hb 値 13 g/dL 超（16.8 g/dL）となった．また，プラセボから MT-6548 300 mg に切り替えた被験者 1 名でも Week 14 から Week 16 の期間に Hb 値 13 g/dL 超（13.2 g/dL）となったほか, プラセボから MT-6548 600 mg に切り替えた被験者 1 名では, Hb 値 13 g/dL 超が Week 10 から Week 12 の期間（13.9 g/dL）及び Week 14 から Week 16 の期間（13.2 g/dL）の 2 回認められた．重要なこととして，これらの被験者はすべて，治験実施計画書の規定に従い MT-6548 の投与を中断して 2 週間以内に Hb 値が 13 g/dL 未満に低下した.

MITT 集団において，Hb 値が 12 mg/dL 超 13 mg/dL 以下となった被験者の割合を期間ごとに表 2.7.6.21－38 に要約した.

6 週間の主要有効性評価期間中，MT-6548 群及びプラセボ群のいずれにおいても Hb 値が 12 mg/dL 超 13 mg/dL 以下となった被験者は認められなかった.

用量調節維持期間中，Hb 値 12 mg/dL 超 13 mg/dL 以下となった MT-6548 群の被験者は 5 名で，内訳は 150 mg 群の 0 名，300 mg 群の 1 名及び 600 mg 群の 4 名であった．また，プラセボ-実薬 600 mg 群の 1 名に Hb 値 12 mg/dL 超 13 mg/dL 以下が 3 回認められた．該当期間は Week 8 から Week 10 の期間（12.8 g/dL），Week 12 から Week 14 の期間（13.0 g/dL）及び Week 16 から Week 18 の期間（12.6 g/dL）であった．なお，本被験者では Hb 値 13 mg/dL 超も認められた.

表 2.7.6.21－37　Hb 値が 13 g/dL 超となった被験者の割合（MITT 集団）

| Time Period | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline to Week 16 | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Primary efficacy period (Baseline to Week 6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dose adjustment and maintenance period (Week 7 to Week 16) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Baseline to Week 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 2 to Week 4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 4 to Week 6 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 6 to Week 8 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 8 to Week 10 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 10 to Week 12 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Week 12 to Week 14 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 14 to Week 16 | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Week 16 to Week 18 (Follow-up) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo
Subject only counted once if they had response in any 2-week period. The interval was inclusive the later week but not for the earlier week for the intervals. For example: week 2 to week 4, starting after week 2 and ending at week 4. Percentages were based on the number of subjects within the population. Primary efficacy period included dose adjustments based on Week 2, Week 4 Hb values. Dose adjustments based on Week 6 Hb values were counted as Dose Adjustment and Maintenance Period.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 48 より引用

表 2.7.6.21－38　Hb 値が 12 g/dL 超 13 g/dL 以下となった被験者の割合（MITT 集団）

| Time Period | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline to Week 16 | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 4 (28.6) | 5 (11.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Primary efficacy period (Baseline to Week 6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dose adjustment and maintenance period (Week 7 to Week 16) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 4 (28.6) | 5 (11.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Baseline to Week 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 2 to Week 4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 4 to Week 6 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 6 to Week 8 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 8 to Week 10 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Week 10 to Week 12 | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 2 (14.3) | 3 (6.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 12 to Week 14 | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 2 (4.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Week 14 to Week 16 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 2 (4.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 16 to Week 18 (Follow-up) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 2 (4.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |

MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo; RBC: red blood cell
Subject only counted once if they had response in any 2-week period. The interval will be inclusive the later week, but not for the earlier week for the intervals. For example: week 2 to week 4, starting after week 2 and ending at week 4. Percentages are based on the number of subjects within the population. Primary efficacy period includes dose adjustments based on Week 2, Week 4 Hb values. Dose adjustments based on Week 6 Hb values are counted as Dose Adjustment and Maintenance Period.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 49 より引用

4)　Hb 値の上昇速度

主要有効性評価期間中の 2 週ごとの Hb 値の上昇速度を，投与群ごとに表 2.7.6.21－39 に要約した．MITT 集団において，2 週間で 1 g/dL 超の Hb 値上昇を認めた被験者の割合を，期間ごとに表 2.7.6.21－40 に要約した．

Hb 値の平均上昇速度：Week 0 から Week 2 では，Hb 値の平均上昇速度は投与量の増加に伴い上昇した．Week 2 から Week 4 では，平均上昇速度は MT-6548 300 mg 群及び 600 mg 群で同程度であったが，150 mg 群では両群よりも遅かった．Week 4 から Week 6 では，平均上昇速度は MT-6548 600 mg 群で最も大きく，150 mg 群で最も小さかった．この期間の 300 mg 群の平均上昇速度は，その前の 2 週間（Week 2 から Week 4）とほぼ同じであった．

主要有効性評価期間及び用量調節維持期間での 2 週間で 1 g/dL 超の Hb 値上昇：主要有効性評価期間中，2 週間で 1 g/dL 超の Hb 値上昇は，MT-6548 150 mg 群の 6.7%（1／15 名），300 mg 群の 0.0%（0／15 名）及び 600 mg 群の 14.3%（2／14 名）で認められた．1 g/dL 超の Hb 値上昇が認められた期間はすべて，ベースラインから Week 4 の期間であった．

用量調節維持期間中，2 週間で 1 g/dL 超の Hb 値上昇が認められた被験者は，MT-6548 150 mg 群 3 名，300 mg 群 5 名及び 600 mg 群 4 名であった．

主要有効性評価期間中，プラセボ群に 2 週間で 1 g/dL 超の Hb 値上昇を認めた被験者はいなかった．その後，用量調節維持期間中（Week 7 から Week 16），プラセボから MT-6548 の投与に切り替えた被験者 3 名に 2 週間で 1 g/dL 超の Hb 値上昇が認められた．その発現割合は MT-6548 の開始用量が多いほど高くなり，プラセボ-実薬 150 mg 群では 0 名，プラセボ-実薬 300 mg 群では 1 名及びプラセボ-実薬 600 mg 群では 2 名に認められた．

表 2.7.6.21－39　主要有効性評価期間の 2 週ごとの Hb 値上昇速度（MITT 集団）

| Time Period | VADA 150 mg (N=15) | VADA 300 mg (N=15) | VADA 600 mg (N=14) | VADA Total (N=44) | Placebo (N=14) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Weeks 0 to 2 (g/dL/week)** | | | | | |
| n | 15 | 15 | 14 | 44 | 14 |
| Mean (SD) | -0.0182 (0.05448) | 0.0208 (0.05091) | 0.0301 (0.08178) | 0.0104 (0.06543) | -0.0571 (0.04594) |
| Median | -0.0120 | 0.0114 | 0.0162 | 0.0054 | -0.0525 |
| (Q1, Q3) | (-0.0667, 0.0337) | (-0.0230, 0.0704) | (-0.0392, 0.1011) | (-0.0324, 0.0590) | (-0.0778, -0.0233) |
| Min.; Max. | -0.107, 0.065 | -0.076, 0.090 | -0.066, 0.183 | -0.107, 0.183 | -0.155, 0.010 |
| **Weeks 2 to 4 (g/dL/week)** | | | | | |
| n | 12 | 13 | 13 | 38 | 9 |
| Mean (SD) | 0.0181 (0.05434) | 0.0261 (0.03794) | 0.0267 (0.07204) | 0.0238 (0.05516) | -0.0782 (0.07537) |
| Median | 0.0118 | 0.0235 | 0.0118 | 0.0126 | -0.0714 |
| (Q1, Q3) | (-0.0053, 0.0326) | (-0.0115, 0.0602) | (-0.0206, 0.0777) | (-0.0115, 0.0602) | (-0.0921, -0.0333) |
| Min.; Max. | -0.083, 0.116 | -0.037, 0.075 | -0.102, 0.163 | -0.102, 0.163 | -0.244, 0.010 |
| **Weeks 4 to 6 (g/dL/week)** | | | | | |
| n | 11 | 13 | 13 | 37 | 6 |
| Mean (SD) | 0.0076 (0.03229) | 0.0247 (0.03696) | 0.0358 (0.03381) | 0.0235 (0.03547) | -0.0311 (0.04752) |
| Median | 0.0000 | 0.0233 | 0.0396 | 0.0211 | -0.0287 |
| (Q1, Q3) | (-0.0127, 0.0263) | (0.0125, 0.0494) | (0.0104, 0.0568) | (0.0000, 0.0494) | (-0.0513, -0.0135) |
| Min.; Max. | -0.046, 0.073 | -0.046, 0.094 | -0.009, 0.102 | -0.046, 0.102 | -0.103, 0.039 |

Hb: hemoglobin; Max: maximum; Min: minimum; MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 50 より引用

表 2.7.6.21－40　2 週間で 1 g/dL 超の Hb 値上昇を認めた被験者の割合（MITT 集団）

| Time Period | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=14) n (%) | VADA Total (N=44) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=4) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* Total (N=14) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline to Week 16 | 4 (26.7) | 5 (33.3) | 6 (42.9) | 15 (34.1) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 3 (21.4) |
| Primary efficacy period (Baseline to Week 6) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 2 (14.3) | 3 (6.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Dose adjustment and maintenance period (Week 7 to Week 16) | 3 (20.0) | 5 (33.3) | 4 (28.6) | 12 (27.3) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 3 (21.4) |
| Baseline to Week 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 2 to Week 4 | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 2 (4.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 4 to Week 6 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 6 to Week 8 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) |
| Week 8 to Week 10 | 1 (6.7) | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 3 (6.8) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 3 (21.4) |
| Week 10 to Week 12 | 2 (13.3) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 3 (6.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 1 (7.1) |
| Week 12 to Week 14 | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 2 (4.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 14 to Week 16 | 0 (0.0) | 2 (13.3) | 2 (14.3) | 4 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (25.0) | 1 (20.0) | 2 (14.3) |
| Week 16 to Week 18 (Follow-up) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.1) | 1 (2.3) | 1 (20.0) | 1 (25.0) | 2 (40.0) | 4 (28.6) |

MITT: modified intent-to-treat; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects in the specific category; PBO: placebo; RBC: red blood cell
Subject only counted once if they had response in any 2-week period. The interval was inclusive the later week, but not for the earlier week for the intervals. For example: week 2 to week 4, starting after week 2 and ending at week 4. Percentages are based on the number of subjects within the population. Primary efficacy period includes dose adjustments based on Week 2, Week 4 Hb values. Dose adjustments based on Week 6 Hb values are counted as Dose Adjustment and Maintenance Period.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 51 より引用

5)　その他の臨床検査値パラメータ

主要有効性評価期間，用量調節維持期間及び全体における有害事象共通用語規準（以下，CTCAE）version 4.0 でグレード 3 以上の臨床検査値異常を，投与群ごとに表 2.7.6.21－41 に要約した．

(a)　主要有効性評価期間

MT-6548 群 45 名でグレード 3 以上の異常が認められた臨床検査項目は，カルシウム低値｛4.4%（2／45 名）｝（150 mg 群及び 300 mg 群の各 1 名），クレアチンキナーゼ高値｛2.2%（1／45 名）｝（600 mg 群），グルコース高値｛4.4%（2／45 名）｝（150 mg 群），リンパ球数低値｛2.2%（1／45 名）｝（300 mg 群）であった．

プラセボ群 15 名でグレード 3 以上の異常が認められた臨床検査項目は，リンパ球数低値｛6.7%（1／15 名）｝及び好中球数低値｛6.7%（1／15 名）｝であった．両事象は同一被験者で認められた．

(b)　用量調節維持期間

MT-6548 群 45 名でグレード 3 以上の異常が認められた臨床検査項目は，カルシウム低値（3 名；150 mg 群の 1 名及び 300 mg 群の 2 名），カリウム高値（3 名；300 mg 群の 1 名及び 600 mg 群の 2 名）であった．

プラセボから MT-6548 の投与に切り替えた被験者 15 名でグレード 3 以上の異常が認められた臨床検査項目は，白血球数低値（1 名）（プラセボ-実薬 150 mg 群），リンパ球数低値（1 名）（プラセボ-実薬 150 mg 群）及び好中球数低値（1 名）（プラセボ-実薬 150 mg 群）であった．

ALT が基準値上限の 2 倍以上 3 倍未満，AST が基準値上限の 2 倍以上 3 倍未満，ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上 3 倍未満となった被験者はいなかった．

表 2.7.6.21－41　有害事象共通用語規準グレード 3 以上の臨床検査値異常を認めた被験者の割合（安全性解析対象集団）

| Laboratory Parameter | VADA 150 mg (N=15) n (%) | VADA 300 mg (N=15) n (%) | VADA 600 mg (N=15) n (%) | VADA Total (N=45) n (%) | PBO to VADA* 150 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 300 mg (N=5) n (%) | PBO to VADA* 600 mg (N=5) n (%) | PBO to Vada* Total (N=15) n (%) | Total (N=60) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Primary Efficacy Period** | | | | | | | | | |
| Calcium (Low) | 1 (6.7) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 2 (4.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.3) |
| Creatine Kinase (High) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) |
| Glucose (High) | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.4) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.3) |
| Leukocytes (Low) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| Lymphocytes (Low) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 2 (3.3) |
| Neutrophils (Low) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| **Dose Adjustment and Maintenance Period** | | | | | | | | | |
| Calcium (Low) | 1 (6.7) | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 3 (6.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (5.0) |
| Potassium (High) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 2 (13.3) | 3 (6.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (5.0) |
| Leukocytes (Low) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| Lymphocytes (Low) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| Neutrophils (Low) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (20.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.7) | 1 (1.7) |

CTCAE: common terminology criteria for adverse events; Hb: hemoglobin; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with non-missing; PBO: placebo
Percentages are based on the number of subjects within the population.
*After 6 weeks, subjects on placebo were switched to vadadustat and all subjects had their dose adjusted to achieve a target Hb of 10-12 g/dL.
VADA, vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—2 Table 52 より引用

(3) バイタルサイン（血圧）

1) 収縮期血圧

(a) 主要有効性評価期間

MT-6548 群で，収縮期血圧が 180 mmHg 以上となった被験者は 6 名であった．内訳は，150 mg 群の 1 名，300 mg 群の 2 名及び 600 mg 群の 3 名であった．プラセボ群では，収縮期血圧が 180 mmHg 以上となった被験者は認められなかった．

ベースラインから 20 mmHg 以上 40 mmHg 未満の収縮期血圧の上昇は，7 名に認められた．内訳は，MT-6548 群の 5 名（投与量 150 mg が 2 名，300 mg が 2 名及び 600 mg が 1 名）及びプラセボ群の 2 名であった．また，ベースラインから 40 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇は，MT-6548 群の 1 名（投与量 150 mg）に認められた．

(b) 用量調節維持期間（すべての被験者）

MT-6548 の投与を受けた被験者のうち，19 名で収縮期血圧が 160 mmHg 以上 180 mmHg 未満となった．当該事象発現時の投与量及びその被験者数は，150 mg が 2 名，300 mg が 3 名，450 mg が 6 名，600 mg が 6 名及び不明（投与量の記載なし）2 名であった．MT-6548 の投与を受けた被験者のうち，8 名で収縮期血圧が 180 mmHg 以上となった．当該事象発現時の投与量及びその被験者数は，300 mg が 3 名及び 600 mg が 5 名であった．

ベースラインから 20 mmHg 以上 40 mmHg 未満の収縮期血圧の上昇は，MT-6548 の投与を受けた被験者のうち 18 名に認められた．当該事象発現時の投与量及びその被験者数は，150 mg が 1 名，300 mg が 4 名，450 mg が 1 名，600 mg が 11 名及び不明（投与量の記載なし）1 名であった．ベースラインから 40 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇は，MT-6548 の投与を受けた被験者のうち 3 名に認められた．当該事象発現時の投与量及びその被験者数は，300 mg が 2 名及び不明（投与量の記載なし）1 名であった．

2) 拡張期血圧

(a) 主要有効性評価期間

ベースラインから 10 mmHg 以上 20 mmHg 未満の拡張期血圧の上昇は，16 名に認められた．内訳は，MT-6548 群 12 名（投与量 150 mg が 5 名，300 mg が 3 名及び 600 mg が 4 名）及びプラセボ群 4 名であった．また，ベースラインから 20 mmHg 以上の拡張期血圧の上昇は，MT-6548 群の 1 名（投与量 150 mg）に認められた．

(b) 用量調節維持期間（すべての被験者）

MT-6548 の投与を受けた被験者のうち，5 名（投与量 300 mg が 3 名，600 mg が 2 名）で拡張期血圧が 100 mmHg 以上 110 mmHg 未満となった．また，300 mg 群の 1 名は，拡張期血圧が 110 mmHg 以上となった．

ベースラインから 10 mmHg 以上 20 mmHg 未満の拡張期血圧の上昇は，MT-6548 の投与を受けた被験者のうち 22 名に認められた．当該事象発現時の投与量及びその被験

者数は，150 mg が 1 名，300 mg が 7 名，450 mg が 4 名，600 mg が 9 名及び不明（投与量の記載なし）1 名であった．ベースラインから 20 mmHg 以上の拡張期血圧の上昇は，MT-6548 の投与を受けた被験者のうち 4 名（投与量 150 mg が 1 名，300 mg が 2 名及び 600 mg が 1 名）に認められた．

### 2.7.6.21.2.5 薬物動態

Week 4 の投与前の MT-6548 及び代謝物の血漿中濃度を，PK 解析対象集団（Week 4 の投与前 PK データがある安全性解析対象集団の全被験者）を対象に投与量別に表 2.7.6.21－42 に要約した．

投与前の血漿中濃度及び投与量で補正した投与前の血漿中濃度を，MT-6548 については図 2.7.6.21－2 及び図 2.7.6.21－3 に，O-グルクロン酸抱合体については図 2.7.6.21－4 及び図 2.7.6.21－5 に，アシルグルクロン酸抱合体については図 2.7.6.21－6 及び図 2.7.6.21－7 に投与群ごとに示した．

Week 4 の投与前の血漿中 MT-6548 濃度は，投与量の増加に伴い上昇した（表 2.7.6.21－42）．投与量で補正した MT-6548 の 3 つの用量群における血漿中濃度は重なっており，MT-6548 の血漿中濃度は用量に比例して増加することが示唆された．また，Week 4 の投与前の血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度も投与量の増加に伴い上昇した．血漿中アシルグルクロン酸抱合体は，MT-6548 の 3 つの用量群のいずれにおいても検出可能な濃度であったが，未変化体及び O-グルクロン酸抱合体よりはるかに低値であった．

表 2.7.6.21－42 Week 4 投与前の MT-6548 及び代謝物の血漿中濃度（PK 解析対象集団）

| Compound | Vadadustat 150 mg (N=12) | Vadadustat 300 mg (N=13) | Vadadustat 600 mg (N=13) |
|---|---|---|---|
| **Vadadustat (ng/mL)** | | | |
| n | 12 | 13 | 13 |
| Geo. Mean (Geo. SD) | 4343.54 (3.27) | 7561.36 (2.77) | 15083.03 (1.56) |
| Geo. CV (%) | 175.17 | 134.77 | 46.77 |
| Mean (SD) | 7512.9 (8675.45) | 10660.7 (7004.91) | 16667.7 (8490.32) |
| SE | 2504.39 | 1942.81 | 2354.79 |
| CV (%) | 115.47 | 65.71 | 50.94 |
| Median | 4520.0 | 11400.0 | 12400.0 |
| Q1, Q3 | (2565.0, 9435.0) | (3910.0, 16200.0) | (11100.0, 24600.0) |
| Min.; Max. | 417, 32500 | 799, 20800 | 9680, 36800 |
| **O-glucuronide (ng/mL)** | | | |
| n | 12 | 13 | 13 |
| Geo. Mean (Geo. SD) | 8667.97 (1.93) | 14623.89 (1.84) | 36476.33 (1.70) |
| Geo. CV (%) | 73.79 | 67.44 | 57.18 |
| Mean (SD) | 10285.0 (5649.06) | 16737.7 (7411.06) | 41792.3 (23938.03) |
| SE | 1630.74 | 2055.46 | 6639.21 |
| CV (%) | 54.93 | 44.28 | 57.28 |
| Median | 9305.0 | 16600.0 | 36200.0 |
| Q1, Q3 | (5565.0, 15800.0) | (15100.0, 20800.0) | (24700.0, 45400.0) |
| Min.; Max. | 2080, 18600 | 3860, 31500 | 17800, 93700 |

表 2.7.6.21－42 Week 4 投与前の MT-6548 及び代謝物の血漿中濃度（PK 解析対象集団）（続き）

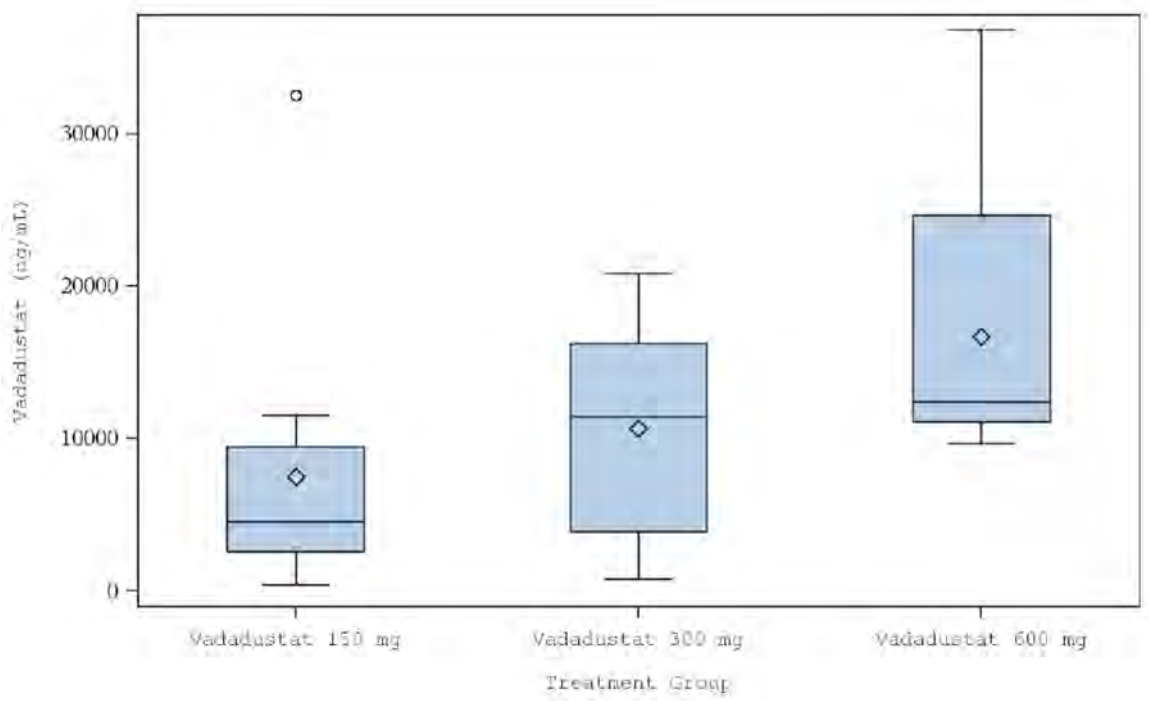
| Compound | Vadadustat 150 mg (N=12) | Vadadustat 300 mg (N=13) | Vadadustat 600 mg (N=13) |
|---|---|---|---|
| **Acyl-glucuronide (ng/mL)** | | | |
| n | 12 | 13 | 13 |
| Geo. Mean (Geo. SD) | 12.019 (1.179) | 12.174 (1.084) | 22.765 (1.888) |
| Geo. CV (%) | 16.55 | 8.10 | 70.53 |
| Mean (SD) | 2.02 (4.748) | 2.82 (5.365) | 12.50 (18.285) |
| SE | 1.371 | 1.488 | 5.071 |
| CV (%) | 235.418 | 190.543 | 146.282 |
| Median | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| Q1, Q3 | (0.00, 0.00) | (0.00, 0.00) | (0.00, 18.40) |
| Min.; Max. | 0.0, 13.5 | 0.0, 12.9 | 0.0, 58.2 |
| **Time between prior dose and PK sample collection (hours)** | | | |
| n | 12 | 13 | 13 |
| Geo. Mean (Geo. SD) | 23.944 (1.155) | 24.513 (1.236) | 24.925 (1.242) |
| Geo. CV (%) | 14.46 | 21.44 | 21.95 |
| Mean (SD) | 24.21 (3.178) | 25.02 (5.280) | 25.43 (4.999) |
| SE | 0.917 | 1.464 | 1.387 |
| CV (%) | 13.128 | 21.100 | 19.656 |
| Median | 24.70 | 24.20 | 25.60 |
| Q1, Q3 | (22.48, 25.63) | (20.75, 28.93) | (24.55, 26.47) |
| Min.; Max. | 16.5, 28.7 | 17.4, 32.7 | 14.5, 33.8 |

CV: coefficient of variance; BLQ: below the limit of quantitation; Geo.: geometric; Max: Maximum; Min: Minimum; N: number of subjects in the analysis population; n: number of subjects with valid observation; PK: pharmacokinetic; Q1: 1st quartile; Q3: 3rd quartile; SD: standard deviation; SE: standard error

Concentration contains BLQ values are treated as 0 for all summary statistics except geometric mean and its related parameters.

Vadadustat: MT-6548

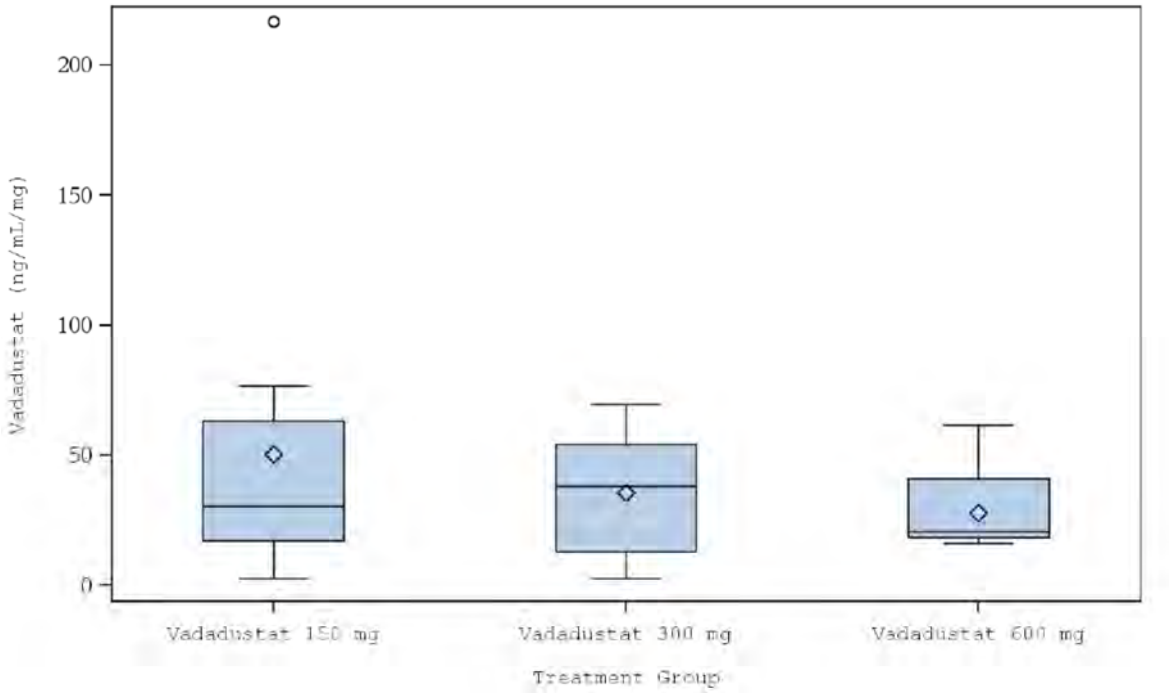
5.3.5.1—2 Table 28 より引用




The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.The concentration contains BLQ values are treated as 0 for all summary statistics except geometric mean and its related parameters.
BLQ: below the limit of quantitation
Vadadustat: MT-6548

**図 2.7.6.21－2　Week 4 投与前の血漿中 MT-6548 濃度**

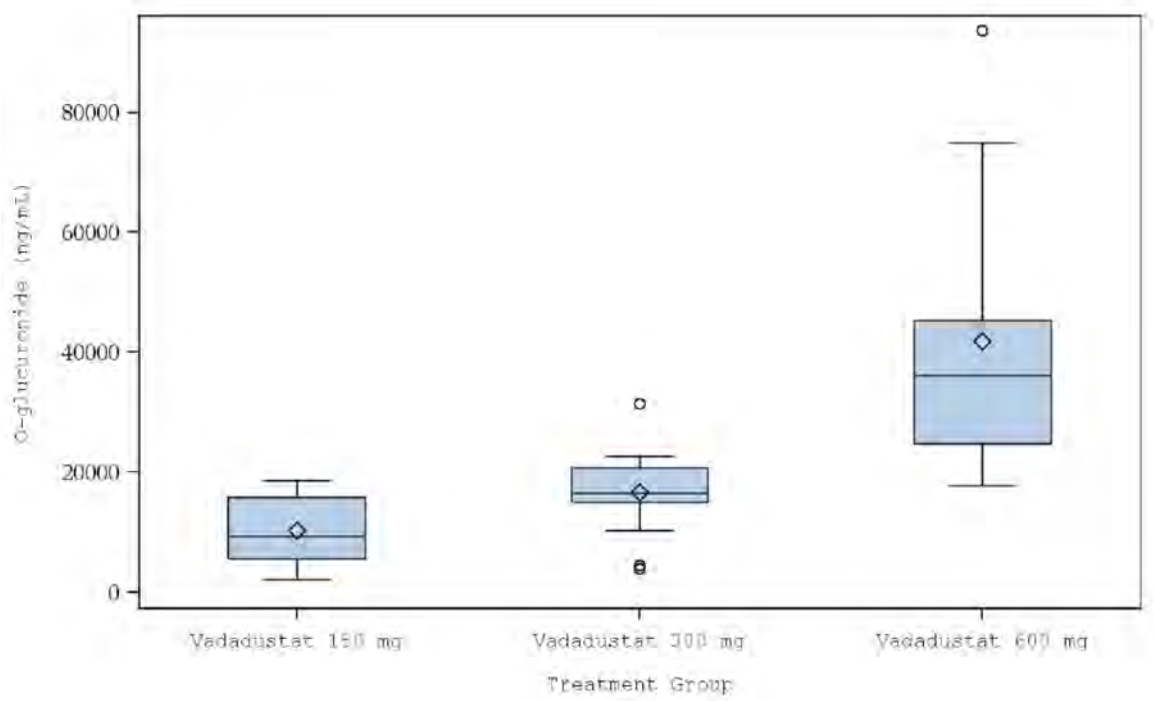
5.3.5.1—2 Figure 6 より引用




The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range. The concentration contains BLQ values are treated as 0 for all summary statistics except geometric mean and its related parameters. The dose-normalized is define to divide the plasma concentration by the administered dose.
BLQ: below the limit of quantitation
Vadadustat: MT-6548

**図 2.7.6.21－3　投与量で補正した，Week 4 投与前の血漿中 MT-6548 濃度**

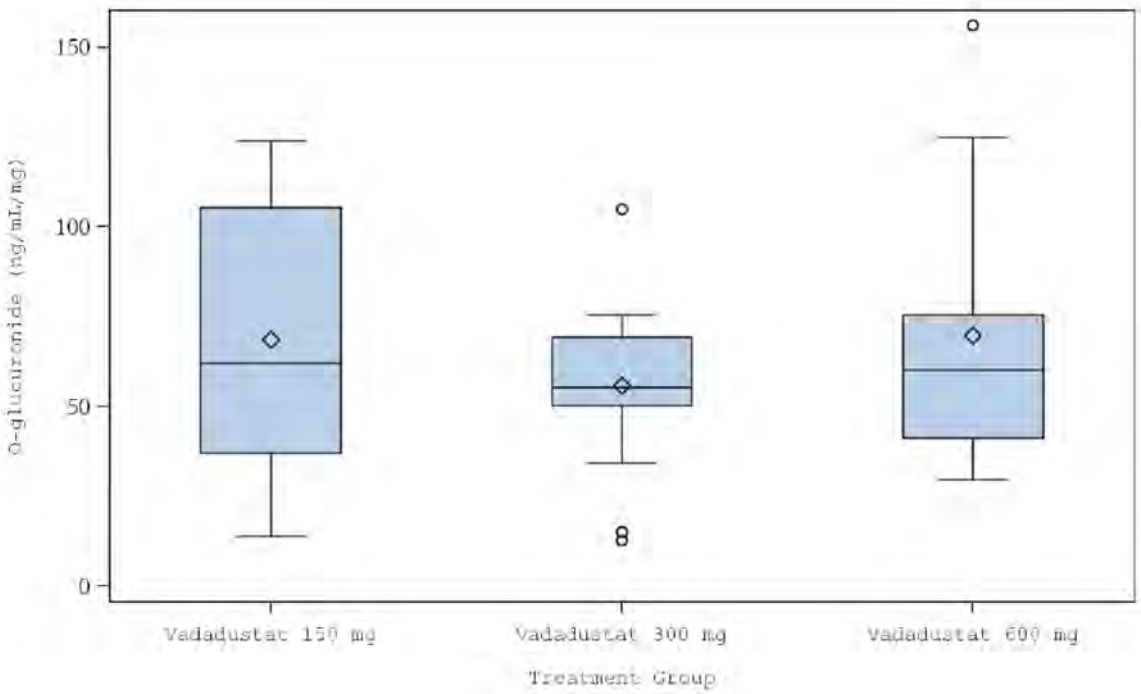
5.3.5.1—2 Figure 7 より引用




The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.The concentration contains BLQ values are treated as 0 for all summary statistics except geometric mean and its related parameters.
BLQ: below the limit of quantitation
Vadadustat: MT-6548

**図 2.7.6.21－4　Week 4 投与前の血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度**

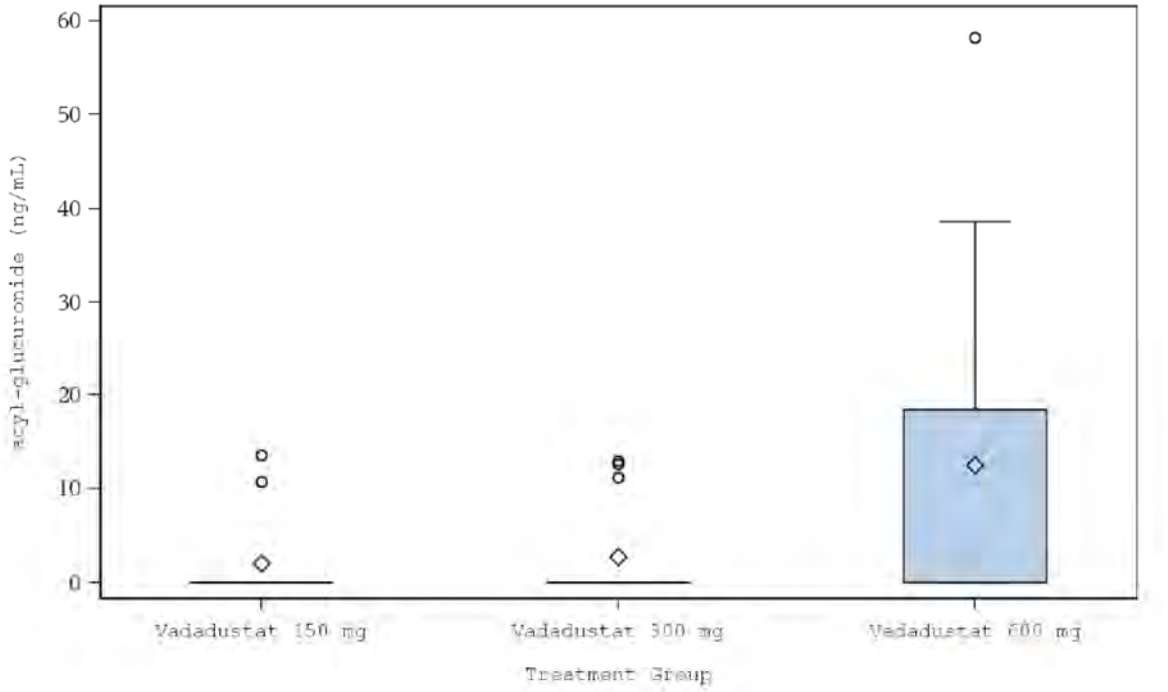
5.3.5.1—2 Figure 8 より引用




The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.The concentration contains BLQ values are treated as 0 for all summary statistics except geometric mean and its related parameters. The dose-normalized is define to divide the plasma concentration by the administered dose.
BLQ: below the limit of quantitation.
Vadadustat: MT-6548

**図 2.7.6.21－5　投与量で補正した，Week 4 投与前の血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度**

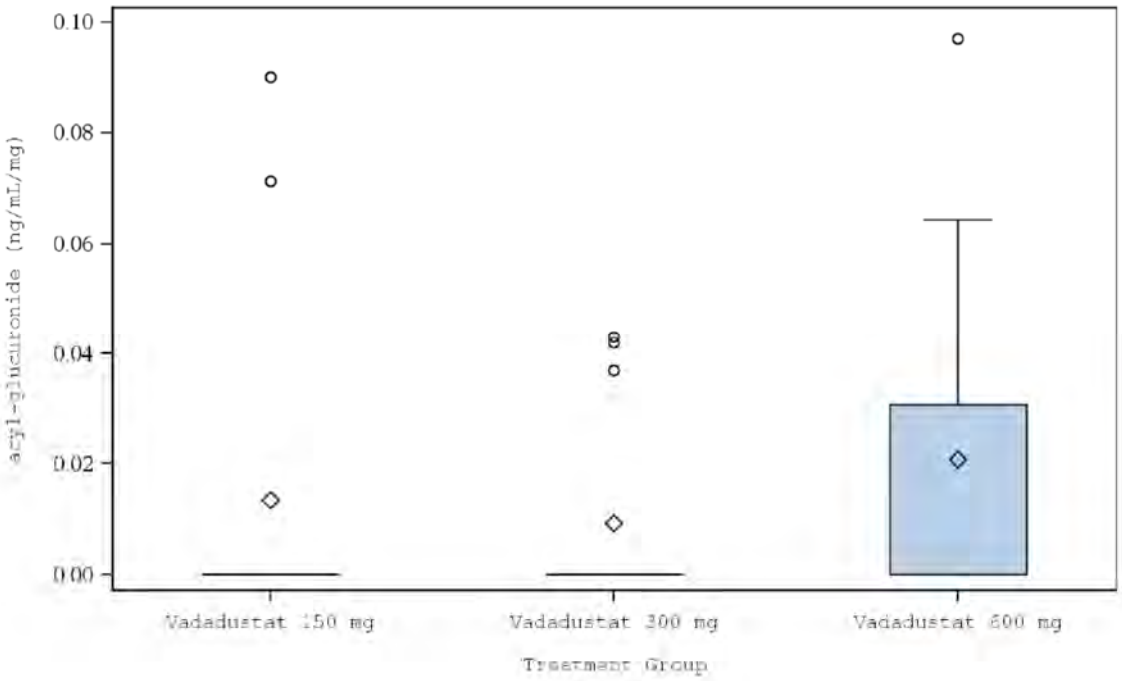
5.3.5.1—2 Figure 9 より引用




The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range). The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range.The concentration contains BLQ values are treated as 0 for all summary statistics except geometric mean and its related parameters.
BLQ: below the limit of quantitation.
Vadadustat: MT-6548

**図 2.7.6.21－6　Week 4 投与前の血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度**

5.3.5.1—2 Figure 10 より引用




The upper whisker of each box and whisker plot equals maximum value and the lower whisker equals the minimum value. The upper border of the box delineates the 75% quartile and lower border delineates the 25% quartile (i.e., the interquartile range).
The line within the box represents the median value and the diamond within the box represents the mean value. Circles represent outlying observations that are either above 1.5 times the interquartile range or below 1.5 times the interquartile range. The concentration contains BLQ values are treated as 0 for all summary statistics except geometric mean and its related parameters.
The dose-normalized is define to divide the plasma concentration by the administered dose.
BLQ: below the limit of quantitation.
Vadadustat: MT-6548

**図 2.7.6.21－7　投与量で補正した，Week 4 投与前の血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度**

5.3.5.1—2 Figure 11 より引用

### 2.7.6.21.3 結論

本治験は，プラセボを対照とした 6 週間の二重盲検期間と 10 週間の実薬用量調節維持期間の 2 つの部分から構成された．HD-CKD に伴う貧血を有する日本人成人被験者に，MT-6548 を 1 日あたり 150 mg，300 mg 又は 600 mg の用量で経口投与したとき，主要有効性評価期間終了時の Hb 値の投与前平均値からの平均変化量はそれぞれ -0.289 g/dL，0.033 g/dL，0.476 g/dL であり，プラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（MT-6548 150 mg 群；p=0.0004，300 mg 群；p<0.0001，600 mg 群；p<0.0001）．最初に MT-6548 群にランダム化され 16 週間の投与を完了した被験者 35 名中 25 名（71.4%）は，Week 16 で Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内であった．

主要有効性評価期間中, 少なくとも 1 件の有害事象を報告した被験者の割合は, MT-6548 600 mg 群（40.0%）及びプラセボ群（40.0%）と比較して，MT-6548 300 mg 群（73.3%）及び 150 mg 群（53.3%）で高かった．主要有効性評価期間中及び用量調節維持期間中に認められた有害事象の多くは，その程度は軽度又は中等度で，治験担当医師により治験薬との関連なしと評価された．

最初に MT-6548 群にランダム化された被験者 45 名のうち 3 名以上に認められた有害事象（PT）は，主要有効性評価期間では鼻咽頭炎（7 名，15.6%），下痢（4 名，8.9%）及びシャント狭窄（3 名，6.7%）であり，用量調節維持期間では，鼻咽頭炎（6 名，13.3%）及び頭痛（3 名，6.7%）であった．

本治験で得られた MT-6548 に関する PK，有効性及び安全性プロファイルは，日本人の HD-CKD に伴う貧血患者を対象として，第 III 相試験で MT-6548（150～600 mg/日）を更に評価することを支持するものであった．

### 2.7.6.21.4 死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

**被験者識別コード 22010-001（MT-6548 600 mg群）：Anxiety（不安）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日<br>（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の<br>処置 | 治験薬との<br>因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）<br>報告事象名 | | | | | |
| Anxiety<br>不安 | Anxiety | 軽度 | 2017/04/07<br>（Day 68） | 2017/04/12<br>回復 | 投与中止 | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：64 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>糖尿病，糖尿病性ニューロパチー，糖尿病網膜症，脳梗塞，てんかん，低カリウム血症，続発性副甲状腺機能亢進症，高血圧，便秘，糖尿病性水疱 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Clonazepam，Furosemide，Cilostazole，Lidocaine，Calcitriol，Linagliptin，Gentamicin sulfate | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 600 mg | 2017/01/30（Day 1）～2017/03/13（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 600 mg, 450 mg | 2017/03/14（Day 44）～2017/04/12（Day 73） |

**経過**

2017 年 4 月 7 日（Day 68），治験薬投与開始 68 日後及び治験薬投与中止 3 日後，被験者は四肢のしびれ感を発現した．これは糖尿病性ニューロパチーの増悪と考えられ，被験者は入院した．糖尿病性ニューロパチーの増悪は入院を要するほど重篤ではないことが確認されたが，被験者は特に夜，自宅で一人で動くことができないことによる不安を訴えた．2017 年 4 月 7 日（Day 68），被験者は重篤な有害事象「不安」により社会的入院をした．本事象は軽度と考えられた．脳のコンピュータ断層撮影（CT）及び磁気共鳴画像法は陰性であった（実施日は不明）．不安の治療には，カンゾウ根及びシャクヤクが含まれていた（投与量及び投与日の報告なし）．2017 年 4 月 12 日（Day 73），不安により入院が延長される可能性が高いことから，被験者の治験参加は中止されることになった．2017 年 8 月 12 日（Day 195），不安は回復したと考えられ，被験者は退院した．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，不安について入院を伴ったことから重篤，治験薬との関連なし，糖尿病性ニューロパチーの増悪によるものと判断した．被験者は，治験薬投与開始前から他の被疑薬であるフェジン（含糖酸化鉄）の投与を受けていたが，その際下肢のしびれ感などの神経系合併症は認められていなかったことから，フェジンと不安の因果関係は否定された．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

治験依頼者は，被験者の原疾患である糖尿病及び糖尿病性ニューロパチー（2012 年～）が本事象の原因であった可能性が最も高いと判断した．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと評価した．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Muscle spasms（筋痙縮），Diabetic neuropathy（糖尿病性ニューロパチー）

**被験者識別コード 22011-004（MT-6548 150 mg 群）：Gastric ulcer haemorrhage（出血性胃潰瘍），Cerebral haemorrhage（脳出血）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日<br>（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Gastric ulcer haemorrhage<br>出血性胃潰瘍 | Hemorrhagic stomach ulcer | 高度 | 2017/08/10<br>（Day 109） | -<br>不明 | 投与中止 | 関連なし |
| Cerebral haemorrhage<br>脳出血 | Brain hemorrhage | 高度 | 2017/08/18<br>（Day 117） | -<br>未回復 | 該当せず | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：66 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>2 型糖尿病，高血圧，胆石症，続発性副甲状腺機能亢進症，便秘，三尖弁閉鎖不全症，高リン酸塩血症，心房細動 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Furosemide，Linagliptin，Acetylsalicylic acid，Calcium carbonate，Mitiglinide calcium，Warfarin，Alfacalcidol，Telmisartan，Voglibose | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 150 mg | 2017/04/24（Day 1）～2017/06/07（Day 45） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 150 mg, 300 mg, 450 mg | 2017/06/08（Day 46）～2017/08/10（Day 109） |

**経過**

2017 年 8 月 10 日（Day 109），直近の治験薬投与同日，被験者は出血性胃潰瘍の重篤な有害事象を発現した．程度は高度と考えられ，被験者は入院した．被験者は温泉での入浴中に吐き気を催し，その後吐血及びタール様便を来した．病院に救急搬送され，血液検査の結果は Hb 値 4.0 g/dL（正常範囲の報告なし）で貧血が認められた．上部消化管検査により，胃角小弯に活動性出血を伴う潰瘍性病変が認められた．内視鏡的焼灼止血術が行われた．出血性胃潰瘍の治療には，2017 年 8 月 10 日（Day 109）に行われた赤血球造血刺激因子（ESA）製剤（詳細不明）による救済治療及び濃厚赤血球 4 単位の輸血が含まれていた．2017 年 8 月 10 日（Day 109）の出血性胃潰瘍により MT-6548 450 mg の投与は永続的に中止された．治験担当医師は病院からこれ以上の情報を入手できず，出血性胃潰瘍の転帰は不明であった．2017 年 8 月 18 日（Day 117），MT-6548 450 mg の最終投与 8 日後，被験者は注目すべき有害事象である脳出血を発現した．程度は高度と考えられた．被験者は入院中に意識消失状態で発見された．脳出血と診断され，緊急手術（詳細不明）が行われた．同日，ワルファリンの投与が中止された．2017 年 10 月（日付は不明），意識は回復したものの，左側片麻痺は持続し，後遺症として言語障害も認

められた．脳出血の転帰は未回復と判断された．2017 年 11 月 6 日（Day 197）時点で，治験担当医師は病院からこれ以上の情報を入手できず，被験者は追跡不能及び早期中止と判定された．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，両事象について，入院を伴ったことから重篤と判断した．また，出血性胃潰瘍については，治験薬との関連なし，アスピリン及びワルファリン錠による潰瘍で出血が助長されたことが原因であると判断した．脳出血に関しては，治験薬以外の原因の記載はなかった．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

66 歳男性被験者は，出血性胃潰瘍の重篤な有害事象により入院し，入院中（約 1 週間後）に脳出血の重篤な有害事象を発現した．出血性胃潰瘍は，治験薬投与開始 117 日後及び直近の投与同日に発現した．治験依頼者は，被験者の併用薬であるワルファリン，アセチルサリチル酸及びイブプロフェン｛非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）｝並びに原疾患の慢性腎臓病（CKD）が両事象の交絡因子である可能性が高いと判断した．CKD 患者における上部消化管出血の考えられる原因として最も多いのは，消化性潰瘍疾患の合併である（Chalasani N et al, Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia, 1996）．CKD 患者では，一般集団よりも胃腸出血の頻度が高く，胃腸出血による死亡率も高い（Fahad Saeed et al, Lower Gastrointestinal Bleeding in Chronic Hemodialysis Patients, 2011）．脳出血のその他の交絡因子には，加齢及び原疾患（発作性心房細動，高血圧，2 型糖尿病，血液透析を実施中の CKD，副甲状腺機能亢進症に続発したアテローム性動脈硬化症）が含まれた．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと判断した．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Nasopharyngitis（鼻咽頭炎）

**被験者識別コード 22014-002（MT-6548 300 mg群）：Shunt Stenosis（シャント狭窄）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日<br>（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の<br>処置 | 治験薬との<br>因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）<br>報告事象名 | | | | | |
| Shunt Stenosis<br>シャント狭窄 | Shunt<br>Stenosis | 軽度 | 2017/06/22<br>（Day 101） | 2017/06/29<br>回復 | 処置なし | 関連なし |

**背景**

| | | |
|---|---|---|
| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：59 歳 |
| 病歴：<br>糖尿病，高血圧，糖尿病網膜症，高脂血症，糖尿病性網膜浮腫，高リン酸塩血症，胃食道逆流性疾患，続発性副甲状腺機能亢進症，便秘，末梢動脈閉塞性疾患，白癬感染，そう痒症 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Calcium carbonate，Rabeprazole sodium，Senna alexandrina leaf，Atorvastatin，Bixalomer，Efinaconazole，Liranaftate，Lanthum carbonate，Olmesartan medoxomil，Ketoconazole，Alfacalcidol，Mucopploysaccharide polysulfuric acid ester | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 300 mg | 2017/03/14（Day 1）～2017/04/25（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 300 mg | 2017/04/26（Day 44）～2017/07/04（Day 113） |

**経過**

2017 年 6 月 22 日（Day 101），被験者はシャント狭窄の重篤な有害事象を発現した．程度は軽度，医学的に重大であると考えられた．2017 年 6 月 28 日（Day 107），被験者はシャント狭窄により入院した．狭窄は左前腕に幅 1 cm 以内で認められ，経皮的血管形成術（PTA）による治療が行われた．バルーンカテーテルの使用により，狭窄部は最大 16 atm まで拡張された．血流良好のため PTA は中止された．血栓症は認められず，関連する臨床検査は行われなかった．2017 年 6 月 29 日（Day 108），被験者は退院し，シャント狭窄は回復したと考えられた．治験薬は休薬されず，シャント狭窄による用量変更もなかった．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，シャント狭窄について，程度は軽度，治験薬との関連なしと判断した．治験担当医師は，他の因果関係として偶発的なものと記載したうえで，被験者が過去 2017 年 3 月にシャント狭窄により入院していたことに言及した．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

59 歳日本人男性被験者は，シャント狭窄の重篤な有害事象により入院した．本事象は，治験薬投与開始 101 日後及び直近の投与 1 日後に発現した．報告されたシャント狭窄の原因が，治験薬による治療にある可能性を示す所見は認められなかった．治験依頼者は，本事象は治験

薬との関連なしと評価した．シャント狭窄は，透析のためのバスキュラーアクセスにおける既知の合併症である（Ronco C, Levin NW (eds): Hemodialysis Vascular Access and Peritoneal Dialysis Access. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2004）.

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Nasopharyngitis（鼻咽頭炎），Periodontitis（歯周炎）

**被験者識別コード 22023-001（MT-6548 600 mg群）：Cholecystitis acute（急性胆嚢炎），Pericarditis（心膜炎）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日<br>（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Cholecystitis acute<br>急性胆嚢炎 | Acute calculous cholecystitis | 高度 | 2017/02/28<br>（Day 22） | 2017/03/10<br>回復 | 投与中止 | 関連なし |
| Pericarditis<br>心膜炎 | Acute pericarditis | 高度 | 2017/03/07<br>（Day 29） | 2017/04/03<br>回復 | 該当せず | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：69 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>高血圧，高リン酸塩血症，続発性副甲状腺機能亢進症，虫垂炎，皮脂欠乏症，高カリウム血症，胃食道逆流性疾患，胆石症，腹水，胸水，血管炎，不眠症，アレルギー性鼻炎 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Lanthanum carbonate，Olopatadine hydrochloride，Sodium polystyrene sulfonate，Cinacalcet hydrochloride，Lansoprazole，Carvedilol，Urea，Maxacalcitol，Doxazosin，Calcium carbonate，Aprovasc，Diquafosol tetrasodium，Mometasone furoate，Paracetamol，Hyoscine butylbromide，Cefmetazole sodium，Ursodeoxycholic acid，Amoxicillin with clavulanate potassium，Loxoprofen sodium，Meropenem，Vancomycin | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 600 mg | 2017/02/08（Day 2）～2017/03/01（Day 23） |
| 用量調節維持期間 | 該当なし | |

**経過**

2017 年 2 月 28 日（Day 22）午前 2 時頃，直近の治験薬投与 1 日後，被験者は胸痛を発現し，救急処置室の受診を要した．同日，心電図及び血液検査が行われた（結果の記載なし）．感染又は心疾患が疑われたが，緊急入院を要する陽性所見は認められなかった．医師は鎮痛剤（詳細不明）を処方した．2017 年 2 月 28 日（Day 22）午前 7 時頃，被験者は心窩部痛を発現し，再び応急処置（詳細不明）を受けた．同日，CT 検査及び腹部超音波検査により胆石症の診断が確定した．なお，被験者には胆石症の既往｛2011 年 9 月 21 日（Day -1966）～｝があり，継続していたと考えられた．2017 年 2 月 28 日（Day 22），被験者は胆石に関連した急性胆嚢炎の診断に伴い，保存治療を受けるためにその後入院した．重篤な有害事象「急性結石性胆嚢炎」は高度の事象と考えられた．急性結石性胆嚢炎の治療として，hyoscine butylbromide 10 mg（1 日 3 回）｛2017 年 2 月 28 日（Day 22）｝，パラセタモール 0.4～0.6 g（必要時）｛2017 年 2 月 28 日（Day 22）～2017 年 3 月 2 日（Day 24）｝，セフメタゾールナトリウム 1 g（1 日 1 回）｛2017 年 2 月 28 日（Day 22）～2017 年 3 月 5 日（Day 27）｝及びウルソデオキシコール酸 600 mg（1

日 3 回）{2017 年 3 月 2 日（Day 24），報告によると継続中} が投与された．報告によると被験者の症状は hyoscine butylbromide により改善した．なお，2017 年 3 月 1 日（Day 23），被験者は透析中に 38.2°C の発熱を発現した．発熱の治療としてパラセタモール 0.4～0.6 g が必要時投与され，2017 年 3 月 3 日（Day 25）に解熱した．日付は不明であるが，被験者は深呼吸時に左季肋部痛（上腹部痛）を発現した．2017 年 3 月 5 日（Day 27）セフメタゾールナトリウムはアモキシシリンとクラブラン酸カリウムの合剤 750 mg（1 日 2 回）{2017 年 3 月 5 日（Day 27）～2017 年 3 月 11 日（Day 33）} に変更された．2017 年 3 月 6 日（Day 28），胆石症に対する待機的手術を考慮した術前検査として再度心エコーが実施されたが, 保存治療が成功したため手術は行われなかった．2017 年 3 月 7 日（Day 29），被験者は重篤な有害事象「急性心膜炎」を発現した．これは高度の事象と考えられた．急性心膜炎は心嚢液貯留の症状及び心エコーにより裏付けられた（詳細の記載なし）．心嚢液貯留及び血圧低下が認められたものの，心タンポナーデの所見は認められずバイタルサインも安定していたため，心膜穿刺は行われなかった．2017 年 3 月 9 日（Day 31），フォローアップの経胸壁心エコーで心嚢液貯留増加及び血圧低下（報告値：125/70 mmHg）が認められたが，心タンポナーデの所見は認められなかった．心エコーの結果から心膜炎が疑われた．結果的に，治験担当医師は継続的な治療及びモニタリングが本被験者の安全のために必要であると結論した．急性結石性胆嚢炎による入院は，心嚢液貯留のために延長された．治験担当医師は，心嚢液貯留は「心外膜炎」（心膜炎）の症状であったと報告した．2017 年 3 月 10 日（Day 32），被験者は循環器内科を受診し，心膜炎の診断が確定した．同日，ドレーン留置後，心嚢ドレナージが行われ 1100 mL の排液が認められた．したがって，被験者は心タンポナーデをいつ発現してもおかしくない状態であったと考えられた．同日，右季肋部の打診音，圧痛及びマーフィー徴候は改善し，急性結石性胆嚢炎は回復したと考えられた．2017 年 3 月 14 日（Day 36），CRP 18.5 mg/dL（正常範囲の記載なし）で炎症反応の進行が認められた．心嚢液貯留の原因として，悪性腫瘍の転移，結核，大動脈解離，ウイルス性心膜炎又は細菌性心膜炎の可能性が考えられた．2017 年 3 月 16 日（Day 38），細胞診の結果，ドレナージ液のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイ及び結核菌 DNA 陰性が確認され，培養はすべて陰性であったと報告された．フォローアップ心エコーでは，心嚢液貯留の再発は認められなかった．2017 年 3 月 21 日（Day 43），再度行われた心エコーで心嚢液貯留は認められなかった．

急性心膜炎の治療として，ロキソプロフェンナトリウム 180 mg（1 日 2 回）{2017 年 3 月 11 日（Day 33）～2017 年 3 月 22 日（Day 44）}，メロペネム 1 g（単回）及びバンコマイシン 1 g（単回）{2017 年 3 月 14 日（Day 36）}，メロペネム 0.5 g（1 日 1 回）{2017 年 3 月 15 日（Day 37）～2017 年 3 月 22 日（Day 44）}，バンコマイシン 0.75 mg（単回）{2017 年 3 月 16 日（Day 38）} 及びバンコマイシン 0.5 g（隔日）{2017 年 3 月 18 日（Day 40）～2017 年 3 月 28 日（Day 50）} が投与された．2017 年 3 月 23 日（Day 45），急性心膜炎の症状は軽快し，被験者は同日退院した．退院当初，被験者の状態は良好であったが，被験者は倦怠感及び呼気時の胸部の違和感を発現した．透析治療中に体温 38.6°C を示し，被験者は発熱及び心膜炎の疑いに関する精密検査のため 2017 年 3 月 29 日（Day 51）に再入院した．発熱に対し，詳細不明の解熱剤が

投与された.

心エコーでは心嚢液は認められなかった．2017 年 3 月 29 日（Day 51），胸部及び腹部造影 CT により胸膜炎の疑いと診断された．なお，治験担当医師により，発熱は胸膜炎が原因であること及び胸膜炎のため 2017 年 3 月 29 日（Day 51）に再入院したことが確認された．2017 年 4 月 3 日（Day 56），急性心膜炎は回復したと考えられたが，胸膜炎の治療（詳細不明）が継続中であったため入院は延長された．治験担当医師は，胸膜炎は有害事象及び重篤な有害事象のいずれにもあたらないと判断した．また，治験担当医師の報告によると心膜炎は慢性化したと考えられた．被験者は 2017 年 4 月 8 日（Day 61）に退院した．急性結石性胆嚢炎により治験薬の投与は中止されており，急性心膜炎の発現時には被験者は治験薬の投与を受けていなかった.

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，入院を伴ったことから急性結石性胆嚢炎を重篤，入院の延長／再入院を伴ったことから急性心膜炎を重篤と判断した．急性結石性胆嚢炎は，治験薬投与開始 23 日後及び直近の投与 1 日後に発現した．急性心膜炎は，治験薬投与開始 28 日後及び直近の投与 7 日後に発現した．治験担当医師は，急性結石性胆嚢炎について治験薬との関連なしと判断し，治験薬以外の原因として胆石症の合併症の悪化があったと記載した．治験担当医師は，急性心膜炎について治験薬との関連なしと評価した．急性心膜炎については，治験薬以外の原因の記載はなかった.

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

治験依頼者は，被験者の原疾患である胆石症の状態が急性結石性胆嚢炎の原因であった可能性が最も高いと判断した．急性心膜炎に対する交絡因子として，原疾患の腎臓病及び多発性血管炎が考えられるものの，心膜穿刺を繰り返したことも交絡因子の 1 つと考えられる（Al-Rajhi A, Brega EF, Colman NC. Microscopic polyangiitis associated with pleuropericarditis, pulmonary embolism and pulmonary hemorrhage as a complication of silicosis. Respiratory Medicine Case Reports. 2015;15:106-109. doi:10.1016/j.rmcr.2015.03.009）．ドレナージ液及びその他の検体の PCR では結核菌 DNA は陰性であったが，心膜炎の正確な原因は特定されず，感染症を除外することはできなかった．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと評価した.

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Abdominal pain（腹痛），Diarrhoea（下痢）

**被験者識別コード 22037-005（MT-6548 600 mg群）：Toxic encephalopathy（中毒性脳症）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Toxic encephalopathy<br>中毒性脳症 | Encephalopathy (Caused by valaciclovir hydrochloride) | 中等度 | 2017/06/11（Day 21） | 2017/06/21<br>回復 | 休薬 | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：男性 | 登録時年齢：77 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>白内障，湿疹，糸球体腎炎，高血圧，不眠症，胃潰瘍，胃食道逆流性疾患，慢性膵炎，良性前立腺肥大症，甲状腺機能低下症，皮脂欠乏性湿疹，カルニチン欠損症，下痢，乾皮症，高尿酸血症，続発性副甲状腺機能亢進症，末梢性ニューロパチー，血管確保部位閉塞 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Levocarnitine，Camostat mesilate，Urea，Lactomin，Rabeprazole sodium，Febuxostat，Etizolam，Tamsulosin hydrochloride，Polaprezinc，Levothyroxine sodium，Valisone-G，Mecobalamin，Furosemide，Nitrazepam，Calcitriol，Hyoscine butylbromide，Vidarabine，Valaciclovir，White soft paraffin，Paracetamol | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 600 mg | 2017/05/22（Day 1）～2017/07/03（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 600 mg, 450 mg | 2017/07/04（Day 44）～2017/09/11（Day 113） |

**経過**

2017 年 6 月 6 日（Day 16），被験者は左腹痛を発現し，hyoscine butylbromide 10 mg（必要時）｛2017 年 6 月 7 日（Day 17）～2017 年 6 月 11 日（Day 21）｝を投与された．2017 年 6 月 9 日（Day 19），被験者の下腹部痛は持続し，治験担当医師は帯状疱疹と確定診断した．帯状疱疹の治療として，バラシクロビル塩酸塩 500 mg（1 日 2 回）｛2017 年 6 月 9 日（Day 19）～2017 年 6 月 12 日（Day 22）｝，白色軟パラフィン｛2017 年 6 月 9 日（Day 19）～継続中｝及びビダラビン（1 日 3 回）（投与量の報告なし）｛2017 年 6 月 9 日（Day 19）～2017 年 7 月 24 日（Day 64）｝が追加された．

2017 年 6 月 11 日（Day 21），被験者は（バラシクロビル塩酸塩による）脳症の重篤な有害事象を発現した．これは中等度の事象と考えられた．被験者は，食欲不振，発話困難及び下肢の疲労を発現した．翌日，2017 年 6 月 12 日（Day 22），治験担当医師は被験者に構音障害，下肢の筋力低下及び倦怠感が認められることを確認した．頭部 CT 検査では有意な所見は認められなかった．同日，被験者は食欲不振及び倦怠感により入院した．2017 年 6 月 13 日（Day 23），脳波図（EEG）によりα波が減衰し，βリズムが主となっていたことが認められた．同日，神

経学的検査により失調性の立位及び歩行が認められた．治験担当医師は，被験者に意識障害は認められないことを確認した．同日，バラシクロビル塩酸塩の投与は中止された．2017 年 6 月 14 日（Day 24），被験者の歩行は改善を認め，2017 年 6 月 16 日（Day 26），症状はほぼ完全に回復した．被験者は同日退院した．2017 年 6 月 21 日（Day 31），（バラシクロビル塩酸塩による）脳症は回復したと考えられた．本事象により治験薬は休薬された｛2017 年 6 月 12 日（Day 22）～2017 年 6 月 19 日（Day 29）｝．治験薬 MT-6548 の投与は，2017 年 6 月 20 日（Day 30）同じ投与量 600 mg で再開された．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，脳症について，入院を伴ったことから重篤，治験薬との関連なしと判断した．治験担当医師は，治験薬以外の原因としてバラシクロビル塩酸塩（バルトレックス錠）（帯状疱疹治療薬）の副作用があったと記載した．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

77 歳男性被験者は，バラシクロビル塩酸塩による脳症の重篤な有害事象により入院した．本事象は治験薬投与開始 21 日後及び直近の投与同日に発現した．治験依頼者は治験担当医師の評価／結論に同意した．

バラシクロビル塩酸塩の添付文書では脳症を含む神経学的事象に対する注意が表示されており，腎機能障害患者では神経学的副作用を発現するリスクが高まるため，これらの副作用所見に対して注意深くモニタリングを行う必要がある．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと評価した．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Shunt stenosis（シャント狭窄），Herpes zoster（帯状疱疹），Post herpetic neuralgia（ヘルペス後神経痛），Enterocolitis（腸炎）

**被験者識別コード 22040-003（MT-6548 600 mg群）：Shunt stenosis（シャント狭窄），Enteritis infectious（感染性腸炎）**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日（Study Day） | 転帰日 転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT) MedDRA/J (PT) | （医師）報告事象名 | | | | | |
| Shunt stenosis シャント狭窄 | Shunt stenosis | 中等度 | 2017/04/05（Day 17） | 2017/04/12 回復 | 処置なし | 関連なし |
| Enteritis infectious 感染性腸炎 | Enteritis infectious | 中等度 | 2017/04/07（Day 19） | 2017/07/24 回復 | 処置なし | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：女性 | 登録時年齢：69 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>胃食道逆流性疾患，先天性嚢胞性腎疾患，高血圧，不安障害，不眠症，高リン酸塩血症，カルニチン欠損症，高カリウム血症，続発性副甲状腺機能亢進症，動脈硬化症，接触皮膚炎，胃腸炎，椎間板突出 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Clotiazepam，Levocarnitine，Sodium polystyrene sulfonate，Esomeprazole，Clopidogrel bisulfate，Maxacalcitol，Clobetasone butyrate，Cinacalcet hydrochloride，Lanthanum carbonate，Amlodipine，Nifedipine，Azilsartan，Zolpidem tartrate | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | MT-6548 600 mg | 2017/03/20（Day 1）～2017/05/01（Day 43） |
| 用量調節維持期間 | MT-6548 600 mg | 2017/05/02（Day 44）～2017/07/10（Day 113） |

**経過**

2017 年 3 月 20 日（Day 1），臨床検査値はクレアチニン 8.42 mg/dL（正常範囲：0.47～0.79 mg/dL），BUN 83.6 mg/dL（正常範囲：8～22 mg/dL）及び白血球数 6.2 k/μL（正常範囲：3.5～9.1 k/μL）であった．2017 年 4 月 3 日（Day 15），白血球数 8.0 k/μL（正常範囲：3.5～9.1 k/μL）であった．2017 年 4 月 5 日（Day 17），直近の治験薬投与同日，経皮的超音波画像により動静脈シャントの器質的狭窄の重篤な有害事象が認められた．これは中等度の事象と考えられた．同日，X 線検査により狭窄は右上腕部にあることが確認された．2017 年 4 月 7 日（Day 19），直近の治験薬投与同日，被験者は感染性腸炎の重篤な有害事象を発現した．これは中等度の事象と考えられた．2017 年 4 月 12 日（Day 24），被験者は動静脈シャントの経皮的拡張術を受けるために入院した．同日に投与された薬剤は，ヘパリンナトリウム 5000 単位/5 mL（単回），レバミピド 300 mg（1 日 3 回）及び（ソリタ-T1）マグネシウム／カリウム輸液 500 mL（単回）であった．2017 年 4 月 12 日（Day 24），シャント狭窄は回復したと考えられた．2017 年 4 月 13 日（Day 25），被験者は無事退院した．治験薬は休薬されず，重篤な事象「シャント狭窄」による用量変更もなかった．2017 年 4 月 14 日（Day 26），感染性腸炎の治療としてドンペリ

ドン 20 mg（1 日 2 回）の投与が開始された．2017 年 4 月 15 日（Day 27），被験者は高度の嘔吐及び下痢により入院した．同日，脱水予防として（キドミン）アミノ酸輸液 200 mL（1 日 1 回）及び（ソリタ-T1）マグネシウム／カリウム輸液 500 mL（1 日 1 回）の投与が開始された．2017 年 4 月 17 日（Day 29），胃内視鏡検査により逆流性食道炎が認められた．他に有意な所見は認められなかった．逆流性食道炎は，感染性腸炎の合併症であると判断された．また，食道裂孔ヘルニアも認められたが，報告によると「特に問題なし」であった．2017 年 4 月 17 日（Day 29），（ソリタ-T1）マグネシウム／カリウム輸液及び（キドミン）アミノ酸輸液の投与は中止され，酪酸菌製剤 3 錠（1 日 3 回）の投与が開始された．2017 年 4 月 18 日（Day 30），被験者にロペラミド塩酸塩 1 mg（単回）が投与された．2017 年 4 月 20 日（Day 32），下痢が続くことから便培養が採取され，ドンペリドン 20 mg（1 日 2 回）の投与は中止された．2017 年 4 月 25 日（Day 37），便培養の結果からメチシリン感受性黄色ブドウ球菌が確認され，レボフロキサシン 250 mg（単回）の投与が開始され，2017 年 4 月 26 日（Day 38）レボフロキサシンの投与量が 250 mg（週 3 回）に変更された．2017 年 5 月 2 日（Day 44），消化管症状は改善し，被験者は退院した．退院時処方薬は，レバミピド 300 mg（1 日 3 回），酪酸菌製剤 3 錠（1 日 3 回）及びレボフロキサシン 250 mg（週 3 回）であった．2017 年 5 月 8 日（Day 50），消化管症状が再発し，被験者は外来を受診した．同日，治験担当医師はレバミピド及び酪酸菌製剤を継続したうえで，テプレノン 1.5 mg（1 日 3 回）及びロペラミド塩酸塩 2 mg（1 日 2 回）の投与を開始した．2017 年 5 月 17 日（Day 59），ロペラミド塩酸塩の投与量は 1 mg（用時）に減量され，テプレノンの投与は中止された．2017 年 5 月 21 日（Day 63），レバミピド 300 mg（1 日 3 回）の投与は中止された．2017 年 6 月 12 日（Day 85），炭酸ランタン 1500 mg（1 日 3 回）の投与が開始され，2017 年 6 月 13 日（Day 86），クロピドグレル硫酸塩 75 mg（1 日 1 回）の投与が開始された．2017 年 6 月 26 日（Day 99），被験者は外来を受診し，アクチット 500 mL（単回）及び bifidobacterium lactis 3 錠（1 日 3 回）の投与を受けた．2017 年 6 月 27 日（Day 100），被験者は他院を受診し，（ソリタ-T1）マグネシウム／カリウム輸液 500 mL（単回）の投与を受けた．2017 年 6 月 28 日（Day 101），感染性腸炎の症状が続くことから，被験者は自身の希望により再入院した．2017 年 7 月 8 日（Day 111），被験者は非重篤な発熱を発現した．これは軽度の事象と考えられ，入院を継続して経過観察が行われた．2017 年 7 月 19 日（Day 122），胃腸炎の症状は回復していたため被験者は退院した．2017 年 7 月 24 日（Day 127），ロペラミド塩酸塩 1 mg（必要時）の投与は中止された．同日，非重篤な発熱及び重篤な感染性腸炎は回復したと考えられた．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，シャント狭窄について，入院を伴ったことから重篤，治験薬との関連なしと判断した．治験担当医師は，治験薬以外の原因として動静脈シャントの器質的狭窄があったと記載した．

治験担当医師は，感染性腸炎について，入院を伴ったことから重篤，治験薬との関連なしと判断した．治験担当医師は，治験薬以外の原因として便培養により確認されたメチシリン感受

性黄色ブドウ球菌があったと記載した.

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

　シャント狭窄及び閉塞は透析アクセスデバイスによるよく知られた合併症であり, 治験依頼者は動静脈シャントの器質的狭窄が本事象の原因であった可能性が最も高いことに同意した. 感染性腸炎について，治験依頼者は治験担当医師の評価に同意した．治験依頼者は，感染性腸炎について治験薬との関連なしと評価した.

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Pyrexia（発熱）

**被験者識別コード 22041-003（プラセボ群）：Arteriovenous fistula site complication（動静脈瘻部位合併症），**

**重篤な有害事象の概要**

| 有害事象名 | | 程度 | 発現日<br>（Study Day） | 転帰日<br>転帰 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MedDRA (PT)<br>MedDRA/J (PT) | （医師）<br>報告事象名 | | | | | |
| Arteriovenous fistula site complication<br>動静脈瘻部位合併症 | Arteriovenous fistula stenosis | 軽度 | 2017/07/03<br>（Day 15） | 2017/07/12<br>回復 | 処置なし | 関連なし |

**背景**

| 人種：日本人 | 性別：女性 | 登録時年齢：67 歳 |
|---|---|---|
| 病歴：<br>脳梗塞，慢性糸球体腎炎，慢性Ｃ型肝炎，高血圧，高カリウム血症，便秘，高リン酸塩血症，骨粗鬆症，慢性胃炎，慢性気管支炎，痔核，高尿酸血症，続発性副甲状腺機能亢進症，弾発指，膵嚢胞，歯周病，変形性関節症，ポリープ，大腸ポリープ，半月板損傷 | | |
| 併用薬（重篤な有害事象発現までに使用された薬剤）：<br>Aliskiren fumarate，Benzethonium Chloride，Sennoside A+B，Lansoprazole，Dimemorfan phosphate，Maxacalcitol，Teprenone，Lanthanum carbonate，Ambroxol hydrochloride，Amlodipine besilate，Sodium picosulfate，Hyoscine butylbromide，Dimeticone，Ascorbic acid with macrogol 4000，Pentazocine | | |

**治験薬の投与状況**

| 期間 | 投与群 | 投与期間（Study Day） |
|---|---|---|
| 主要有効性評価期間 | プラセボ | 2017/06/19（Day 1）～2017/07/05（Day 17） |
| 用量調節維持期間 | 該当なし | |

**経過**

2017 年 7 月 3 日（Day 15），治験薬投与開始 14 日後及び直近の投与同日，被験者は動静脈瘻（AVF）狭窄の重篤な有害事象により入院した．程度は軽度と考えられた．AVF 狭窄は，同日の血管超音波検査により診断された．2017 年 7 月 3 日（Day 15），Hb 6.0 g/dL（正常範囲：11.3～15.2 g/dL）及びヘマトクリット 18%（正常範囲：33.4～44.9%）であった．同日，AVF 狭窄に対する PTA｛経皮的バルーン血管形成術（POBA）｝及び貧血治療が行われた．2017 年 7 月 5 日（Day 17），貧血増悪により治験薬の投与が中止され，Hb 6.3 g/dL（正常範囲：11.3～15.2 g/dL）及びヘマトクリット 18.7%（正常範囲：33.4～44.9%）であった．ダルベポエチンアルファ 30 μg（週 1 回）が投与された．貧血増悪は慢性腎臓病（CKD）によるものであると報告された．2017 年 7 月 12 日（Day 24），吻合部動脈瘤から 1 cm 下の狭窄病変部位に対する PTA が実施された．動脈瘤の石灰化が認められ，予定どおり血液透析が行われた．2017 年 7 月 12 日（Day 24），血流は改善しており，AVF 狭窄は回復したと考えられた．被験者は貧血治療のため，2017 年 7 月 29 日（Day 41）まで入院を継続した．退院時，Hb 7.2 g/dL（正常範囲：11.3～

15.2 g/dL）及びヘマトクリット 22%（正常範囲：33.4～44.9%）であった．治験薬は休薬されず，AVF 狭窄による用量変更もなかった．

**因果関係判定根拠に関する治験担当医師の見解**

治験担当医師は，AVF 狭窄について，入院を伴ったことから重篤，被験者が過去に同じ症状を発現していたことから治験薬との関連なしと判断した. AVF 狭窄の原因は不明であったが，治験担当医師の報告によると本事象は原疾患の血栓症又は動脈瘤によるものではなかった. 治験前に AVF 狭窄の疑いはあったが，最終診断が行われたのは 2017 年 7 月 3 日（Day 15）であった．

**因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解**

当該被験者 67 歳女性は，AVF 狭窄の重篤な有害事象により入院した．本事象は治験薬投与開始 14 日後（直近の投与後の日数は不明）に発現した．治験担当医師は，本事象について，治験薬との関連なし，既往の狭窄によるものと評価した．治験依頼者は治験担当医師の評価に同意した．治験依頼者は，本事象は治験薬との関連なしと評価した．

**他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）**

Chest discomfort（胸部不快感），Musculoskeletal pain（筋骨格痛），Insomnia（不眠症）

## 2.7.6.22　第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした反復投与試験（CI-0005 試験）

添付資料：5.3.5.1—3　参考資料

### 2.7.6.22.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.22－1 に示した.

表 2.7.6.22－1　試験方法

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験課題名 | Phase 2a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Range Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of 42-day Repeat Oral Doses of AKB-6548 in Subjects with Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 and 4 |
| 試験番号 | AKB-6548-CI-0005 |
| 試験実施国，実施施設数 | アメリカ，29 施設 |
| 試験実施期間 | 2011 年 6 月 15 日（最初の被験者の最初の来院）～2012 年 2 月 16 日（最後の被験者の最終来院） |
| 開発のフェーズ | 第 II 相 |
| 目的 | (1) 主目的<br>ステージ 3｛推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）が 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下｝又はステージ 4（eGFR が 30 mL/min 未満で，透析治療を実施していない又は 3 ケ月以内に透析治療を開始しないと想定される）の慢性腎臓病（以下，CKD）患者に，MT-6548 を 42 日間反復経口投与したときの Hb 値を評価する.<br>(2) 副次目的<br>MT-6548 の血液学的作用，薬物動態（以下，PK），安全性及び忍容性を評価する. |
| 試験デザイン | 多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験<br>中央ランダム化システムを用いて，被験者を二重盲検下，MT-6548 群（240 mg，370 mg，500 mg 又は 630 mg）又はプラセボ群のいずれかに割付けた．CKD ステージ及び糖尿病の合併の有無を因子として，層別ランダム化を行った.<br>すべての被験者が，MT-6548 の投与開始日から Day 42 まで，鉄剤（元素鉄，最低用量 50 mg/日）の補充療法を受けた．既に治療計画の中で鉄剤（経口又は静注）の補充療法を受けていた被験者は，治療学的に元素鉄 50 mg/日以上と同等の経口投与であった場合又は250 mg以下の静注投与であった場合は，その治療レジメンを継続可能とした. |
| 被験者数 | ［計画時］100 名（CKD ステージ 3 と 4 の被験者をそれぞれ少なくとも 25 名ずつ含む.）<br>［登録時］93 名 |

表 2.7.6.22－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 被験者数（続き） | ［解析時］<br>安全性解析対象集団｛Intent-to-treat（以下，ITT）集団｝：91 名（CKD ステージ 3；23 名，CKD ステージ 4；68 名）<br>Modified intent-to-treat（以下，MITT）集団：89 名<br>Per protocol（以下，PP）集団：82 名<br>PK 解析対象集団：67 名 |
| 対象（主な選択基準） | - 年齢が 18 歳以上 79 歳以下の男性又は女性<br>- ステージ 3 又はステージ 4 の CKD 患者<br>- スクリーニング時の Hb 値が 10.5 g/dL 以下の腎性貧血の患者 |
| 被験薬（ロット番号），用量及び投与方法 | 被験薬：<br>MT-6548 120 mg カプセル（ロット番号；[redacted]）<br>MT-6548 185 mg カプセル（ロット番号；[redacted]）<br>MT-6548 250 mg カプセル（ロット番号；[redacted]）<br>MT-6548 315 mg カプセル（ロット番号；[redacted]）<br><br>用量及び投与方法：1 日 1 回，42 日間経口投与した．用量は，1 日あたり 240 mg，370 mg，500 mg 又は 630 mg のいずれかとした． |
| 対照薬（ロット番号），用量及び投与方法 | 対照薬：MT-6548 カプセルプラセボ（ロット番号；[redacted]）<br>用量及び投与方法：1 日 1 回，42 日間経口投与した． |
| 治験薬の用量調節 | 投与期間中，各規定来院時に Hb 値をモニターし，治験薬の減量又は中止が必要か否か判断した．以下の基準に該当した場合は，治験期間中一度の治験薬の減量を可能とした．<br>- Hb 値が投与前平均値から 1.5 g/dL 以上（ただし 2.0 g/dL 以下）上昇した場合，又は<br>- Hb 値が 12.0 g/dL を超えた（ただし 12.5 g/dL 以下）場合<br><br>治験薬の減量は，1 日あたり 2 カプセルから 1 カプセルに変更することにより行った．治験の残りの期間は，この減量した用量を継続した（Hb 値が上昇を続け，治験薬の中止基準に該当した場合を除く）．<br><br>治験期間中，以下の基準に該当した場合は，治験薬の投与を中止した．<br>- Hb 値が投与前平均値から 2.0 g/dL を超えて上昇した場合，又は<br>- Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合 |
| 試験期間 | スクリーニング期間：治験薬投与前 21 日以内<br>治療期間：6 週間<br>後観察期間：2 週間 |
| 評価項目 | (1) 主要評価項目<br>Hb 値の，投与前平均値｛スクリーニング時（又は再スクリーニング時）及びベースラインの 2 つの値の平均値｝から治療期間終了時（Week 6）の平均変化量 |

表 2.7.6.22－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 評価項目（続き） | (2) 副次評価項目<br>- 投与後の各時点及び後観察来院時の Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球及び網状赤血球ヘモグロビン含量（以下，CHr）のベースラインからの変化量<br>- 治験期間中の Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び CHr の最大変化量<br>- 治療期間終了時までの Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数の反応率<br>- 投与後の各時点及び後観察来院時の鉄関連指標｛血清鉄，総鉄結合能（以下，TIBC），血清フェリチン値及びトランスフェリン飽和度（以下，TSAT）｝のベースラインからの変化量<br>- エリスロポエチン（以下，EPO）及びバイオマーカー｛ヘプシジン，血管内皮増殖因子（以下，VEGF）及びシスタチン C｝のベースラインからの変化量<br>- 有害事象及び重篤な有害事象<br>- 臨床検査値｛血液学的検査，血液生化学検査，C 反応性蛋白（以下，CRP）及びデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（以下，DHEA-S）｝のベースラインからの変化量<br>- バイタルサイン及び 12 誘導心電図のベースラインからの変化量<br>- Week 2 及び Week 4 の治験薬投与前, 及び Week 2 の $t_{max}$ 付近の時間（投与後約 4～8 時間）の MT-6548 及び代謝物（M-2）の血漿中濃度 |
| 検査・観察スケジュール | 表 2.7.6.22－2 に示した. |
| 統計手法 | 安全性の解析は ITT 集団，有効性の解析は MITT 集団及び PP 集団を対象として実施した.<br>(1) 有効性<br>主要評価項目は，治療期間終了時の Hb 値のベースラインからの変化量を従属変数とし，投与群を独立変数とした一元配置分散分析を用いて解析した．すべての MT-6548 群とプラセボ群との比較について，Dunnett 検定を用いて，第一種の過誤をコントロールした．信頼区間の範囲に 0 を含まない場合は，有意差ありと判定した．副次評価項目について，各投与群で対応する t 検定（正規分布の場合）又は Wilcoxon の符号順位検定（正規分布でない場合）を実施し，有意水準は 5%とした．また，要約統計量（被験者数，平均値，SD，最小値，中央値及び最大値）を算出した．治療期間終了時までの Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数の反応率について，被験者の割合を示した. |

表 2.7.6.22－1　試験方法（続き）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計手法（続き） | (2) 安全性<br>治験中に記録されたすべての有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA） version 13.0 を用いてコーディングし，器官別大分類（以下，SOC）を割り当てた．治験薬投与後に発現した有害事象は，治験薬の初回投与後に初めて発現した又は程度が悪化した事象と定義した．発現日が不明の事象は，治験薬投与後に発現したとみなした．有害事象又は重篤な有害事象は，SOC 別及び基本語（以下，PT）別に被験者数と割合を算出した．また，治験薬との因果関係別又は程度別の有害事象内訳を示した．1 名の被験者で複数のデータが存在する場合，最も重い程度及び最も強い治験薬との因果関係を割合の算出に用いた．<br>臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，CRP 及び DHEA-S），バイオマーカー（VEGF 及びシスタチン C），心電図及びバイタルサインのパラメータは，時点ごとに要約した．Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数は有効性のパラメータであるため，血液学的検査から除外した．報告されたデータについて，記述統計量（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）及びベースラインからの変化量を示した．<br>心電図は，時点ごとにベースラインからのシフトテーブルを示すことで，全体的な動きを把握した．<br>(3) PK<br>MT-6548 及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，時点ごとに平均値，SD，最小値及び最大値を算出した． |

表 2.7.6.22－2　検査，観察スケジュール

| Activity | Screening[a] | Baseline (Day 1)[a] | Week 1 (Day 8) | Weeks 2 & 4 (Days 15 & 29) | End of Treatment Week 6 (Day 43) | Follow-up Visit (2 weeks after last dose) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Informed consent | X | | | | | |
| Inclusion/exclusion | X | | | | | |
| Demographics | X | | | | | |
| Medical history | X | | | | | |
| Physical examination | X | | | | | |
| Weight | X | X | | | X | |
| Vital signs[b] | X | X | | X | X | X |
| Laboratory Procedures[c] | | | | | | |
| Serum pregnancy[d] | X | | | | X | |
| Urine pregnancy[c,d] | | X | | | | |
| Serology (HBsAg, HIV, HCV) | X | | | | | |
| Coagulation[e] | X | | | | | |
| Folate and Vitamin $B_{12}$ | X | | | | | |
| HbA1c | | X | | | | |
| CBC including reticulocyte count[f] | X | X | X | X | X | X[g] |
| Serum chemistry[h] | X | X | | X | X | X |
| C-reactive protein | | X | | | X | |
| CHr | | X | | | X | |

表 2.7.6.22－2　検査，観察スケジュール（続き）

| Activity | Screening[a] | Baseline (Day 1)[a] | Week 1 (Day 8) | Weeks 2 & 4 (Days 15 & 29) | End of Treatment Week 6 (Day 43) | Follow-up Visit (2 weeks after last dose) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Iron indices[i] | X | X | | X | X | X |
| DHEA-S | | X | | X | X | X |
| EPO | | X | | Week 2 | X | X |
| Biomarkers (Hepcidin, VEGF, Cystatin C) | | X | | | X[j] | |
| PK sample[k] | | | | X | | |
| Study medication[l] | | Taken Days 1 through 42 | | | | |
| Iron supplement[m] | | Taken Days 1 through 42 | | | | |
| 12-lead ECG[n] | X | | | | X | |
| AE assessment[o] | | X | X | X | X | X |
| Concomitant medication review[p] | X | X | | X | X | X |

[a] Screening must have been performed within 21 days prior to dosing and a minimum of 4 days must have been between the Screening and Baseline Visits.
[b] Heart rate and blood pressure in the seated position after 5 minutes of rest.
[c] Samples for laboratory assays were sent to the central laboratory for analysis with the exception of the urine pregnancy test at Baseline that was performed locally.
[d] Females of child-bearing potential, eligible subjects were advised to use an adequate contraceptive method.
[e] Coagulation tests: PT, PTT, INR.
[f] Complete blood count included; Hgb, HCT, RBC count, MCV, MCH, MCHC, RDW, WBC count with differential (neutrophils, bands, lymphocytes, monocytes, eosinophils, and basophils), platelet count, and automated reticulocyte count (both absolute and percent).
[g] Hgb was assessed through the Follow-up Visit or until it met the defined Hgb value (for subjects who were discontinued for an excess Hgb response), whichever was longer. For subjects discontinued for excess Hgb response, Hgb was assessed until it was within +2.0 g/dL of the pre-dose average (average of the Screening and Baseline values) or < 12.5 g/dL, whichever was the relevant criterion for discontinuation.
[h] Serum chemistry: sodium, potassium, bicarbonate, chloride, calcium, phosphorus, glucose, creatinine, BUN, CPK, uric acid, albumin, total protein, total bilirubin, ALP, ALT, AST, LDH, and total cholesterol.
[i] Iron indices: ferritin, iron, TIBC, and TSAT.
[j] Hepcidin at Week 6 was only analyzed dependent on Baseline values for selected subjects.
[k] When possible, these Visits should have been scheduled in the morning. Both a pre- and post-dose PK evaluation was performed at the Week 2 Visit and only a pre-dose PK evaluation was done at the Week 4 Visit. Study medication for these Visits was held until after the PK sample had been obtained. After the blood was drawn, the subject should have taken their scheduled dose of study medication. Week 2 and Week 4 pre-dose samples were analyzed for both the parent compound and the acyl-glucuronide metabolite. For the Week 2 Visit only, subjects had a post-dose PK sample drawn between 4 and 6 hours following the dose of study medication. The Week 2 post-dose sample was analyzed for the parent compound only.
[l] Subject was provided with 2 weeks' worth of study medication at the Baseline, Week 2, and Week 4 study Visits and a full supply of iron supplement (if needed) at the Baseline Visit. Subjects took the study medication regardless of food intake at approximately the same time each day, preferably between 7 am and 2 pm (with the exception of the Week 2 and Week 4 Visit days when the dose should have been held until after the pre-dose PK sample had been obtained.
[m] 50 mg elemental iron (oral) per day through Day 42 for subjects not already receiving iron supplementation (oral or IV). Study medication was not administered concurrently with the iron supplement; the iron supplement should have

been taken at least 2 hours following the dose of study medication.
[n] Taken prior to blood draws when possible and obtained after the subject had been resting comfortably in a supine position for approximately 10 minutes.
[o] Adverse events were documented and recorded at each Visit. All AEs were documented and recorded through the Follow-up Visit. Subjects were to be followed for AEs until the final required Visit or until all drug-related toxicities and SAEs had been resolved (or were considered chronic or stable).
[p] Concomitant medication information was collected and recorded at each Visit. All concomitant medications received up to and including 30 days prior to the start of the study mediation and through the Follow-up Visit were recorded. In addition, the date of the last dose of ESA was recorded for any subject with a history of ESA use.
5.3.5.1―3 Table 2 より引用

#### 2.7.6.22.2　結果の要約

##### 2.7.6.22.2.1　被験者の内訳

計72名の被験者がMT-6548の投与を受けた．投与量ごとの内訳は，240 mgが18名，370 mgが18名，500 mgが17名，630 mgが19名であった．19名の被験者がプラセボの投与を受けた．被験者の内訳を表 2.7.6.22－3に要約した．

MT-6548群の8名（11.1%）及びプラセボ群の1名（5.3%）が，治験を完了しなかった．240 mg群の1名（5.6%），370 mg群の2名（11.1%）及び630 mg群の1名（5.3%）が有害事象により，370 mg群の1名（5.6%）が同意撤回により，治験を中止した．4名は，その他の理由で治験を完了しなかった．

91名が安全性解析対象集団（ITT集団）に含まれた．89名がMITT集団に含まれ，有効性の主要な解析の対象となった．82名がPP集団に含まれ，67名がPK解析対象集団に含まれた．

表 2.7.6.22－3　被験者の内訳

| | Vadadustat 240 mg n (%) | Vadadustat 370 mg n (%) | Vadadustat 500 mg n (%) | Vadadustat 630 mg n (%) | Vadadustat Total n (%) | Placebo n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Subjects Randomized | 18 | 19 | 18 | 19 | 74 | 19 |
| Subjects Dosed (ITT Population)[1] | 18 | 18 | 17 | 19 | 72 | 19 |
| MITT Population[2] | 18 (100.0) | 16 (88.9) | 17 (100.0) | 19 (100.0) | 70 (97.2) | 19 (100.0) |
| Per Protocol Population[3] | 15 (83.3) | 16 (88.9) | 16 (94.1) | 18 (94.7) | 65 (90.3) | 17(89.5) |
| Subjects Completed Study | 16 (88.9) | 15 (83.3) | 17 (100.0) | 18 (94.7) | 66 (91.7) | 18 (94.7) |
| Subjects Discontinued Study | 2 (11.1) | 4 (22.2) | 1 (5.9) | 1 (5.3) | 8 (11.1) | 1 (5.3) |
| Hgb increase from Baseline >2.0 g/dL or Hgb >12.5 g/dL | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Worsening of anemia or symptoms of anemia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal due to adverse event | 1 (5.6) | 2 (11.1) | 0 | 1 (5.3) | 4 (5.6) | 0 |
| Subject non-compliance / major protocol violation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Investigator decision | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal of informed consent | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |
| Other | 1 (5.6) | 1 (5.6) | 1 (5.9) | 0 | 3 (4.2) | 1 (5.3) |

[1] The number of subjects dosed was used for calculating percentages.
[2] MITT population was a subset of the subjects in the ITT population, who had a Baseline (both Screening and Baseline for Hgb and RBC count) and at least 1 post-baseline measurement.
[3] Per protocol population consisted of the subjects in the MITT population who had a study medication compliance ≥80% and did not have any major protocol deviations.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 4 より引用

### 2.7.6.22.2.2　被験者背景

(1)　被験者背景

人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.22－4 に示した．370 mg 群及び 630 mg 群の被験者は，男性が多かった｛370 mg 群；11 名（61.1%），630 mg 群；12 名（63.2%）｝．一方，500 mg 群及びプラセボ群の被験者は，女性が多かった｛500 mg 群；13 名（76.5%），プラセボ群 12 名（63.2%）｝．240 mg 群は男女各 9 名ずつで，男性と女性の割合が等しかった．

370 mg 群は，他の群と比較して平均年齢がわずかに高かった．全体として，白人，非ヒスパニック又は非ラテン系の被験者が多かった．630 mg 群では，白人の被験者は半数よりわずかに少なかった（9 名，47.4%）が，人種の内訳としては最も多かった．身長，体重，BMI 及び eGFR は，投与群間で類似していた．すべての投与群で，糖尿病を合併している被験者，CKD ステージ 4 の被験者が多かった．また，過去に ESA 製剤の投与を受けていない被験者，過去 6 ケ月間に輸血を受けていない被験者が多かった．CKD の原因疾患は，投与群間で類似していた．

表 2.7.6.22－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性

| Characteristic | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=18 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=72 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Gender, n (%) | | | | | | |
| Male | 9 (50.0) | 11 (61.1) | 4 (23.5) | 12 (63.2) | 36 (50.0) | 7 (36.8) |
| Female | 9 (50.0) | 7 (38.9) | 13 (76.5) | 7 (36.8) | 36 (50.0) | 12 (63.2) |
| Age, years | | | | | | |
| Mean (SD) | 64.2 (12.17) | 68.9 (7.84) | 64.7 (9.47) | 64.9 (8.79) | 65.7 (9.68) | 64.9 (9.97) |
| Median | 68.0 | 72.0 | 68.0 | 64.0 | 68.0 | 68.0 |
| Minimum, maximum | 35, 79 | 51, 78 | 42, 77 | 49, 79 | 35, 79 | 46, 78 |
| Race, n (%) | | | | | | |
| American Indian or Alaska Native | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Black or African American | 6 (33.3) | 4 (22.2) | 4 (23.5) | 7 (36.8) | 21 (29.2) | 3 (15.8) |
| Asian | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| White/Caucasian | 10 (55.6) | 13 (72.2) | 13 (76.5) | 9 (47.4) | 45 (62.5) | 14 (73.7) |
| Native Hawaiian or Pacific Islander | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 1 (5.3) |
| Other | 2 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 3 (4.2) | 1 (5.3) |
| Ethnic group, n (%) | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 7 (38.9) | 4 (22.2) | 4 (23.5) | 4 (21.1) | 19 (26.4) | 5 (26.3) |
| Not Hispanic or Latino | 11 (61.1) | 14 (77.8) | 13 (76.5) | 15 (78.9) | 53 (73.6) | 14 (73.7) |
| Height (inches) | | | | | | |
| Mean (SD) | 65.1 (4.90) | 66.3 (3.96) | 63.9 (3.61) | 67.5 (4.14) | 65.7 (4.32) | 65.0 (3.87) |
| Median | 65.0 | 67.5 | 63.5 | 67.0 | 66.0 | 65.0 |
| Minimum, maximum | 54, 71 | 56, 72 | 56, 70 | 61, 75 | 54, 75 | 59, 74 |
| Weight (lb) | | | | | | |
| Mean (SD) | 186.3 (40.63) | 186.1 (37.62) | 185.0 (40.39) | 190.1 (51.08) | 187.0 (42.04) | 180.5 (46.12) |

表 2.7.6.22－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性（続き）

| Characteristic | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=18 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=72 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Median | 191.5 | 183.0 | 185.0 | 183.0 | 183.5 | 167.5 |
| Minimum, maximum | 130, 270 | 131, 267 | 109, 255 | 101, 303 | 101, 303 | 117, 266 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | | |
| Mean (SD) | 30.6 (4.23) | 29.8 (5.64) | 32.1 (6.79) | 29.1 (6.45) | 30.3 (5.84) | 29.8 (6.59) |
| Median | 29.5 | 28.5 | 35.0 | 28.0 | 29.0 | 30.0 |
| Minimum, maximum | 22, 38 | 22, 41 | 18, 40 | 18, 42 | 18, 42 | 20, 43 |
| eGFR ($mL/min/1.73m^2$) | | | | | | |
| Mean (SD) | 22.3 (12.10) | 25.0 (11.22) | 25.3 (9.18) | 24.9 (12.28) | 24.4 (11.13) | 25.2 (11.05) |
| Median | 18.6 | 22.9 | 23.0 | 20.6 | 21.4 | 21.6 |
| Minimum, maximum | 8, 51 | 11, 55 | 13, 43 | 11, 56 | 8, 56 | 8, 51 |
| Diabetes Status, n (%) | | | | | | |
| Yes | 14 (77.8) | 12 (66.7) | 12 (70.6) | 13 (68.4) | 51 (70.8) | 13 (68.4) |
| No | 4 (22.2) | 6 (33.3) | 5 (29.4) | 6 (31.6) | 21 (29.2) | 6 (31.6) |
| Kidney disease stage, n (%) | | | | | | |
| Stage 3 | 5 (27.8) | 4 (22.2) | 4 (23.5) | 5 (26.3) | 18 (25.0) | 5 (26.3) |
| Stage 4 | 13 (72.2) | 14 (77.8) | 13 (76.5) | 14 (73.7) | 54 (75.0) | 14 (73.7) |
| Previously received an ESA, n (%) | | | | | | |
| Yes | 6 (33.3) | 6 (33.3) | 4 (23.5) | 2 (10.5) | 18 (25.0) | 7 (36.8) |
| No | 12 (66.7) | 12 (66.7) | 13 (76.5) | 17 (89.5) | 54 (75.0) | 12 (63.2) |
| Blood transfusion in previous 6 months, n (%) | | | | | | |
| Yes | 2 (11.1) | 1 (5.6) | 1 (5.9) | 0 (0.0) | 4 (5.6) | 0 (0.0) |
| No | 16 (88.9) | 17 (94.4) | 16 (94.1) | 19 (100.0) | 68 (94.4.) | 19 (100.0) |

表 2.7.6.22－4　人口統計学的特性及びベースラインの特性（続き）

| Characteristic | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=18 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=72 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Etiology of CKD*, n (%) | | | | | | |
| Diabetes | 13 (72.2) | 11 (61.1) | 12 (70.6) | 10 (52.6) | 46 (63.9) | 12 (63.2) |
| Hypertension and large vessel disease | 11 (61.1) | 9 (50.0) | 10 (58.8) | 9 (47.4) | 39 (54.2) | 9 (47.4) |
| Glomerulonephritis/ vasculitis | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 1 (5.3) |
| Interstitial nephritis/pyelonephritis | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 1 (5.9) | 1 (5.3) | 3 (4.2) | 1 (5.3) |
| Cystic/hereditary/ congenital disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| Neoplasms/tumours | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Other | 1 (5.6) | 2 (11.1) | 2 (11.8) | 4 (21.1) | 9 (12.5) | 3 (15.8) |

* if subjects had more than one reason checked for etiology, all reasons were counted
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 5 より引用

(2)　治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

治験薬の曝露量及び治験薬を減量又は中止した被験者数とその割合を表 2.7.6.22－5 に示した．Hb 値の上昇により，治験薬の投与を中止した被験者はいなかった．

表 2.7.6.22－5　治験薬の曝露量及び治験薬を減量又は中止した被験者（ITT 集団）

| | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=18 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=72 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study Medication Exposure (mg)[1]** | | | | | | |
| n | 18 | 18 | 17 | 19 | 72 | 19 |
| Mean (SD) | 9058.3 (2755.67) | 14368.3 (3009.91) | 20588.2 (2021.26) | 23989.7 (5320.16) | 17048.4 (6781.14) | 0.0 (0.00) |
| Median | 9840.0 | 15355.0 | 21000.0 | 24570.0 | 15910.0 | 0.0 |
| Min, Max | 1440, 13290 | 6290, 17020 | 15750, 24000 | 3150, 28350 | 1440, 28350 | 0, 0 |
| **Dose reduction due to Hgb Increase n (%)** | | | | | | |
| Week 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 2 | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 0 (0.0) | 2 (2.8) | 0 (0.0) |
| Week 4 | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 5 (26.3) | 7 (9.7) | 1 (5.3) |
| Total | 2 (11.1) | 0 (0.0) | 2 (11.8) | 5 (26.3) | 9 (12.5) | 1 (5.3) |
| **Dose discontinuation due to Hgb Increase n (%)** | | | | | | |
| Week 1 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Week 4 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Total | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

[1] Study medication exposure = capsule strength (number of capsules dispensed - number of capsules returned)
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 16 より引用

(3)　治験薬の服用割合

全体として，治験薬の服薬コンプライアンスは良く，投与群間で類似していた．すべての投与群で，平均服用遵守割合は 90%超であった（表 2.7.6.22－6）．

表 2.7.6.22－6　治験薬の服用遵守割合（ITT 集団）

| | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=18 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=72 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Study Medication Compliance (%) (1)** | | | | | | |
| n | 18 | 18 | 17 | 19 | 72 | 19 |
| Mean (SD) | 92.81 (26.650) | 92.46 (19.360) | 100.62 (6.470) | 93.92 (21.030) | 94.86 (19.800) | 95.27 (10.120) |
| Median | 98.81 | 98.81 | 101.19 | 100.00 | 100.00 | 98.81 |
| Min, Max | 14.3, 131.8 | 40.5, 109.5 | 81.0, 114.3 | 11.9, 113.7 | 11.9, 131.8 | 61.9, 104.1 |

(1) Study medication compliance was calculated as: Compliance % = study medication exposure/14*(Dose1+Dose2+Dose3), where Dose1, Dose2, and Dose3 are the assigned dose for the 1st, 2nd, and 3rd two week period.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 17 より引用

### 2.7.6.22.2.3　有効性

(1)　主要評価項目（Hb 値の投与前平均値から治療期間終了時の平均変化量）

主要評価項目は，Hb 値のベースライン（投与前平均値）から治療期間終了時（Week 6）の平均変化量であった．MITT 集団において，MT-6548 のすべての用量群でプラセボ群と比較して Hb 値は有意に上昇した（表 2.7.6.22－7）．

ベースラインからの平均変化量（SD）は，プラセボ群で -0.03（0.649）g/dL であったのに対し，MT-6548 240 mg 群，370 mg 群，500 mg 群，630 mg 群及び MT-6548 群全体でそれぞれ 0.77（0.665），0.73（0.623），1.25（0.644），1.43（0.668），及び 1.06（0.704）g/dL であった．ベースラインからの変化量の 95%CI は，MT-6548 の 4 つの用量群すべてで有意差を示した．つまり，240 mg 群，370 mg 群，500 mg 群又は 630 mg 群の信頼区間は，0 を含まなかった．

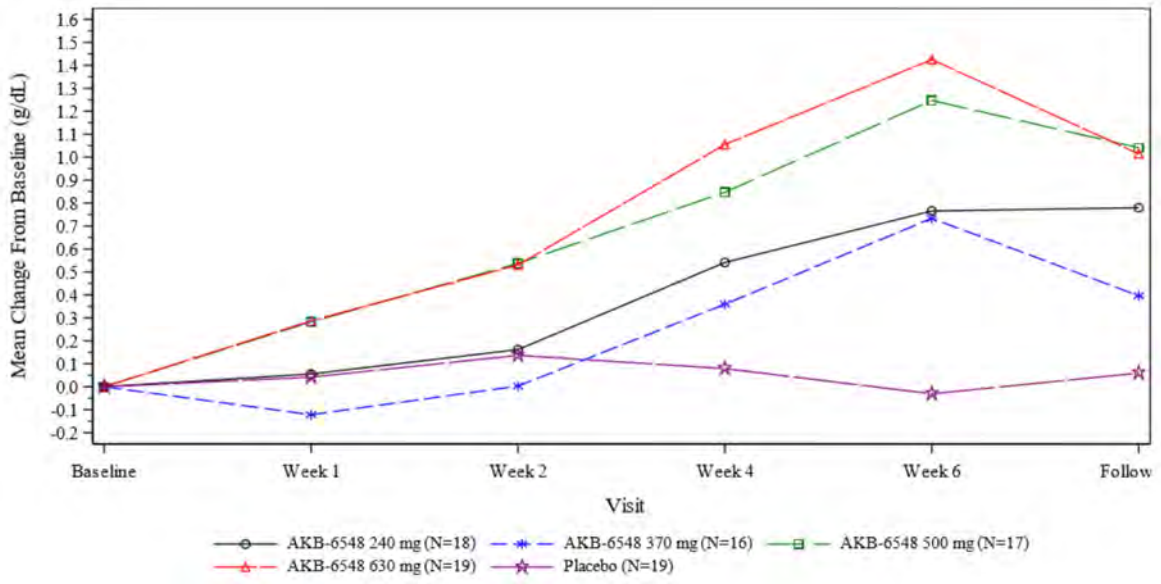
一元配置分散分析の結果，MT-6548 群はプラセボ群と比較して，Hb 値が統計学的に有意に上昇した（p<0.0001）．PP 集団における結果も同様であった．

Hb 値のベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.22－1 に示した．MT-6548 群はプラセボ群と比較して，すべての用量群で用量依存的に Hb 値が上昇した．

表 2.7.6.22－7　ベースライン及び Week 6 の Hb 値，Hb 値変化量の要約統計量（MITT 集団）

| Hgb (g/dL) | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=16 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=70 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Baseline**[a] | | | | | | |
| N | 18 | 16 | 17 | 19 | 70 | 19 |
| Mean (SD) | 9.46 (0.792) | 9.93 (0.643) | 9.86 (0.606) | 9.67 (0.796) | 9.72 (0.727) | 9.83 (0.677) |
| Median | 9.48 | 10.05 | 10.05 | 9.90 | 9.88 | 9.95 |
| Min, Max | 8.0, 10.5 | 8.5, 10.8 | 8.8, 10.7 | 7.7, 10.7 | 7.7, 10.8 | 8.1, 10.9 |
| **Week 6 Visit** | | | | | | |
| N | 16 | 15 | 17 | 18 | 66 | 18 |
| Mean (SD) | 10.22 (0.776) | 10.68 (0.736) | 11.11 (0.771) | 11.08 (1.051) | 10.79 (0.908) | 9.79 (0.900) |
| Median | 10.35 | 10.60 | 11.20 | 11.55 | 10.80 | 9.80 |
| Min, Max | 8.6, 11.3 | 9.4, 11.8 | 9.4, 12.4 | 8.8, 12.5 | 8.6, 12.5 | 7.8, 11.9 |
| **Change from Baseline** | | | | | | |
| N | 16 | 15 | 17 | 18 | 66 | 18 |
| Mean (SD) | 0.77 (0.665) | 0.73 (0.623) | 1.25 (0.644) | 1.43 (0.668) | 1.06 (0.704) | -0.03 (0.649) |
| Median | 0.75 | 0.85 | 1.30 | 1.53 | 1.08 | -0.10 |
| Min, Max | -1.1, 2.0 | -0.4, 1.7 | 0.4, 3.1 | -0.2, 2.6 | -1.1, 3.1 | -1.3, 1.5 |
| *p-value*[1] | | | | | | <0.0001 |
| *Mean difference vs placebo* | 0.80 | 0.76 | 1.28 | 1.45 | | |
| *Simultaneous 95% CL*[2] | 0.24, 1.35 | 0.20, 1.33 | 0.73, 1.83 | 0.91, 2.00 | | |

[1] The p-value was from one-way ANOVA test with change from baseline as the dependent variable and treatment group as the independent variable.
[2] Dunnett's test was used to control type I experiment-wise error for comparisons of all treatments against placebo. If the confidence limit (CL) does not include zero, the comparison is significant.
[a] Baseline hemoglobin was defined as the average of the last two measurements obtained prior to dosing; if there was only one measurement prior to dosing, this measurement served as baseline
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 8 より引用




AKB-6548: MT-6548

**図 2.7.6.22－1　Hb 値のベースラインからの平均変化量の推移（MITT 集団）**

5.3.5.1—3 Figure 1 より引用

(2)　副次評価項目

1)　各時点の Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数のベースラインからの変化量

Hb値，ヘマトクリット，RBC及び網状赤血球数のベースラインからの変化量のp値を表 2.7.6.22－8に示した．Hb値は，MT-6548のすべての用量群のWeek 4，Week 6及び後観察期で，ベースラインから統計学的に有意に上昇した．

ヘマトクリットは，MT-6548のすべての用量群のWeek 6，370 mg群を除く用量群の後観察期，また500 mg群及び630 mg群のすべての時点で，ベースラインから統計学的に有意に上昇した．

RBCは，MT-6548のすべての用量群のWeek 6，370 mg群を除く用量群の後観察期，また500 mg群及び630 mg群のWeek 2及びWeek 4で，ベースラインから統計学的に有意に上昇した．

網状赤血球数は，MT-6548 370 mg群，500 mg群及び630 mg群のWeek 1，Week 2及びWeek 4で，ベースラインから統計学的に有意に上昇した．網状赤血球数は，MT-6548 500 mg群の後観察期で，ベースラインから有意に減少した．

プラセボ群では，いずれの測定値においても統計学的に有意な変化は認められなかった．

全体的に各測定項目で上昇の傾向が認められたが，減少した項目がいくつかあった．これらのほとんどがわずかな減少であり，統計学的に有意ではなかった．しかし，MT-6548 500 mg群の後観察期に認められた網状赤血球数の減少は，統計学的に有意であった．

表 2.7.6.22－8　各評価時点の Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数のベースラインからの変化量の p 値（MITT 集団）

| p-values | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=16 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=70 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hgb** | | | | | | |
| Week 1 | p=0.9355 | p=0.6594 | p=0.0203* | p=0.0369* | p=0.0353* | p=0.3713 |
| Week 2 | p=0.1630 | p=0.7615 | p=0.0040* | p=0.0003* | p<0.0001* | p=0.3978 |
| Week 4 | p=0.0083* | p=0.0323* | p=0.0003* | p=0.0001* | p<0.0001* | p=0.4230 |
| Week 6 | p=0.0023* | p=0.0009* | p<0.0001* | p<0.0001* | p<0.0001* | p=0.5291 |
| Follow-up | p=0.0002* | p=0.0222* | p=0.0002* | p=0.0002* | p<0.0001* | p=0.9314 |
| **HCT** | | | | | | |
| Week 1 | p=0.5219 | p=0.6743 | p=0.0078* | p=0.0301* | p=0.0020* | p=0.4502 |
| Week 2 | p=0.6967 | p=0.7385 | p=0.0176* | p=0.0057* | p=0.0016* | p=0.5551 |
| Week 4 | p=0.0086* | p=0.2385 | p=0.0007* | p=0.0002* | p<0.0001* | p=0.8895 |
| Week 6 | p=0.0127* | p=0.0076* | p=0.0007* | p<0.0001* | p<0.0001* | p=0.5522 |
| Follow-up | p=0.0031* | p=0.2188 | p=0.0054* | p=0.0037* | p<0.0001* | p=0.9521 |
| **RBC Count** | | | | | | |
| Week 1 | p=0.3943 | p=0.2096 | p=0.0637 | p=0.5016 | p=0.5220 | p=0.7549 |
| Week 2 | p=0.5991 | p=0.4258 | p=0.0336* | p=0.0258* | p=0.0169* | p=0.2412 |
| Week 4 | p=0.0031* | p=0.7705 | p=0.0024* | p=0.0006* | p<0.0001* | p=0.6189 |
| Week 6 | p=0.0075* | p=0.0259* | p<0.0001* | p<0.0001* | p<0.0001* | p=0.8898 |
| Follow-up | p=0.0010* | p=0.2864 | p=0.0002* | p=0.0016* | p<0.0001* | p=0.9697 |
| **Absolute Reticulocyte Count** | | | | | | |
| Week 1 | p=1.0000 | p=0.0055* | p=0.0009* | p=0.0002* | p<0.0001* | p=0.9722 |
| Week 2 | p=1.0000 | p=0.0008* | p=0.0002* | p<0.0001* | p<0.0001* | p=0.6579 |
| Week 4 | p=0.4102 | p=0.0023* | p=0.0052* | p=0.0017* | p<0.0001* | p=0.7378 |
| Week 6 | p=0.3371 | p=0.0916 | p=0.4656 | p=0.1629 | p=0.0934 | p=0.7032 |
| Follow-up | p=0.5194 | p=0.8516 | p=0.0017* | p=0.0656 | p=0.0045* | p=0.6495 |

p-value was based on the comparison within treatment group.
Baseline hemoglobin and RBC were defined as the average of the last two samples obtained prior to dosing; if there was only one value prior to dosing, this value served as baseline.
* changes are statistically significant
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 9 より引用

2) ベースラインの CKD ステージごとの Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び CHr のベースラインからの変化量

MITT 集団における，ベースラインの CKD ステージが 3 の被験者の Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び CHr のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.22－9 に示した．

Hb 値，ヘマトクリットのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群と比較して

MT-6548 370 mg 群, 500 mg 群, 630 mg 群及び MT-6548 合計群で多く, MT-6548 240 mg 群はプラセボ群と同程度であった.

MT-6548 の各用量群の RBC，網状赤血球数及び CHr のベースラインからの変化量をプラセボ群と比較したとき，明らかな傾向は認めらなかった.

ベースラインの CKD ステージが 4 の被験者における各評価項目のベースラインからの平均変化量は，CKD ステージ 3 の被験者と同程度であった（表 2.7.6.22－10）.

表 2.7.6.22－9　Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び網状赤血球ヘモグロビン含量のベースラインからの変化量の要約統計量（ベースラインの CKD ステージが 3 の被験者；MITT 集団）

| | Vadadustat 240 mg N=5 | Vadadustat 370 mg N=4 | Vadadustat 500 mg N=4 | Vadadustat 630 mg N=5 | Vadadustat Total N=18 | Placebo N=5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hgb (g/dL)** | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 4 | 5 | 17 | 4 |
| Mean (SD) | 0.49 (1.097) | 0.96 (0.838) | 0.76 (0.497) | 1.63 (0.762) | 1.00 (0.868) | 0.41 (0.798) |
| Median | 0.83 | 1.10 | 0.63 | 1.70 | 0.95 | 0.23 |
| Min, Max | -1.1, 1.4 | -0.1, 1.7 | 0.4, 1.5 | 0.5, 2.6 | -1.1, 2.6 | -0.3, 1.5 |
| **HCT (%)** | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 4 | 5 | 17 | 4 |
| Mean (SD) | 0.5 (2.65) | 2.0 (4.08) | 1.5 (2.65) | 3.2 (1.30) | 1.9 (2.69) | 0.3 (2.50) |
| Median | 1.0 | 2.0 | 1.0 | 4.0 | 2.0 | 0.5 |
| Min, Max | -3, 3 | -2, 6 | -1, 5 | 1, 4 | -3, 6 | -3, 3 |
| **RBC Count ($x10^6$/UL)** | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 4 | 5 | 17 | 4 |
| Mean (SD) | 0.10 (0.339) | 0.28 (0.352) | 0.26 (0.229) | 0.44 (0.185) | 0.28 (0.282) | 0.19 (0.225) |
| Median | 0.23 | 0.25 | 0.18 | 0.50 | 0.25 | 0.13 |
| Min, Max | -0.4, 0.4 | -0.1, 0.7 | 0.1, 0.6 | 0.2, 0.7 | -0.4, 0.7 | 0.0, 0.5 |
| **Absolute Reticulocyte Count ($x10^6$/UL)** | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 4 | 5 | 17 | 4 |
| Mean (SD) | -0.0078 (0.0146) | 0.0103 (0.0138) | 0.0115 (0.0134) | -0.0022 (0.0182) | 0.0026 (0.0161) | -0.0078 (0.0290) |
| Median | -0.0100 | 0.0105 | 0.0145 | -0.0020 | 0.0010 | -0.0125 |
| Min, Max | -0.022, 0.011 | -0.004, 0.024 | -0.007, 0.024 | -0.032, 0.014 | -0.032, 0.024 | -0.037, 0.031 |
| **Reticulocyte Hgb Content (pg)** | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 4 | 5 | 17 | 4 |
| Mean (SD) | 1.20 (1.203) | 0.03 (0.544) | 0.10 (1.225) | 1.02 (0.676) | 0.61 (1.006) | 0.13 (0.585) |
| Median | 1.35 | 0.10 | 0.10 | 0.80 | 0.60 | 0.15 |
| Min, Max | -0.2, 2.3 | -0.7, 0.6 | -1.1, 1.3 | 0.5, 2.2 | -1.1, 2.3 | -0.6, 0.8 |

Baseline hemoglobin and RBC were defined as the average of the last two samples obtained prior to dosing; if there was only one value prior to dosing, this value served as baseline.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 10 より引用

表 2.7.6.22－10　Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び網状赤血球ヘモグロビン含量のベースラインからの変化量の要約統計量（ベースラインの CKD ステージが 4 の被験者；MITT 集団）

| | Vadadustat 240 mg N=13 | Vadadustat 370 mg N=12 | Vadadustat 500 mg N=13 | Vadadustat 630 mg N=14 | Vadadustat Total N=52 | Placebo N=14 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hgb (g/dL)** | | | | | | |
| n | 12 | 11 | 13 | 13 | 49 | 14 |
| Mean (SD) | 0.86 (0.487) | 0.65 (0.551) | 1.40 (0.624) | 1.35 (0.643) | 1.08 (0.647) | -0.16 (0.571) |
| Median | 0.70 | 0.85 | 1.35 | 1.50 | 1.10 | -0.13 |
| Min, Max | 0.3, 2.0 | -0.4, 1.3 | 0.5, 3.1 | -0.2, 2.1 | -0.4, 3.1 | -1.4, 1.1 |
| **HCT (%)** | | | | | | |
| n | 12 | 11 | 10 | 13 | 46 | 14 |
| Mean (SD) | 2.3 (2.70) | 2.1 (1.87) | 4.2 (2.04) | 4.8 (3.06) | 3.3 (2.71) | -0.6 (2.44) |
| Median | 2.0 | 2.0 | 4.5 | 5.0 | 3.0 | 0.0 |
| Min, Max | -1, 9 | -1, 5 | 1, 8 | 0, 10 | -1, 10 | -5, 4 |
| **RBC Count ($x10^6$/UL)** | | | | | | |
| n | 12 | 11 | 13 | 13 | 49 | 14 |
| Mean (SD) | 0.19 (0.216) | 0.15 (0.249) | 0.42 (0.255) | 0.40 (0.268) | 0.30 (0.270) | -0.08 (0.192) |
| Median | 0.18 | 0.20 | 0.35 | 0.40 | 0.25 | 0.03 |
| Min, Max | -0.1, 0.8 | -0.5, 0.5 | 0.1, 1.0 | -0.1, 0.8 | -0.5, 1.0 | -0.5, 0.2 |
| **Absolute Reticulocyte Count ($x10^6$/UL)** | | | | | | |
| n | 12 | 11 | 10 | 13 | 46 | 13 |
| Mean (SD) | -0.0001 (0.0184) | 0.0121 (0.0272) | 0.0040 (0.0251) | 0.0073 (0.0291) | 0.0058 (0.0249) | 0.0019 (0.0139) |
| Median | -0.0045 | 0.0120 | 0.0030 | 0.0120 | 0.0030 | 0.0050 |
| Min, Max | -0.020, 0.037 | -0.023, 0.070 | -0.029, 0.062 | -0.072, 0.039 | -0.072, 0.070 | -0.025, 0.025 |
| **Reticulocyte Hgb Content (pg)** | | | | | | |
| n | 12 | 11 | 10 | 13 | 46 | 14 |
| Mean (SD) | 0.09 (0.745) | 0.38 (0.804) | 0.05 (0.918) | -0.18 (1.225) | 0.07 (0.944) | 0.00 (1.230) |
| Median | 0.00 | 0.50 | 0.05 | -0.10 | 0.10 | 0.15 |
| Min, Max | -1.0, 1.3 | -1.1, 1.5 | -1.5, 1.6 | -2.6, 2.0 | -2.6, 2.0 | -2.8, 1.7 |

Baseline hemoglobin and RBC were defined as the average of the last two samples obtained prior to dosing; if there was only one value prior to dosing, this value served as baseline.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 11 より引用

3) 各評価時点の Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び CHr のベースラインからの変化量と治験薬投与量の相関

MITT 集団において，Week 2，Week 4 及び Week 6 の Hb 値，ヘマトクリットの変化

量と治験薬投与量の間に，統計学的に有意な相関があった（両側 p 値<0.05）．

Week 4 及び Week 6 の RBC，Week 2 及び Week 4 の網状赤血球数と治験薬投与量の間にも，統計学的に有意な相関があった．Week 6 の CHr と治験薬投与量の間に，相関はなかった（表 2.7.6.22－11）．

**表 2.7.6.22－11　各時点の Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び網状赤血球ヘモグロビン含量のベースラインからの変化量と治験薬投与量の相関（MITT 集団）**

| Parameter | Visit | N | Spearman Correlation | p-value (2-sided) |
|---|---|---|---|---|
| Hgb[a] (g/dL) | Week 2 | 86 | 0.3105 | 0.0036 |
| | Week 4 | 88 | 0.4533 | <0.0001 |
| | Week 6 | 84 | 0.6095 | <0.0001 |
| HCT (%) | Week 2 | 83 | 0.2296 | 0.0368 |
| | Week 4 | 85 | 0.3933 | 0.0002 |
| | Week 6 | 81 | 0.5483 | <0.0001 |
| RBC[a] ($10^6$/UL) | Week 2 | 86 | 0.1545 | 0.1554 |
| | Week 4 | 88 | 0.3278 | 0.0018 |
| | Week 6 | 84 | 0.5809 | <0.0001 |
| Absolute reticulocyte count ($10^6$/UL) | Week 2 | 82 | 0.6596 | <0.0001 |
| | Week 4 | 84 | 0.4242 | <0.0001 |
| | Week 6 | 80 | 0.1681 | 0.1361 |
| Reticulocyte Hgb content (pg) | Week 6 | 81 | -0.0051 | 0.9640 |

[a] Baseline Hgb and RBC were defined as the average of the last 2 samples obtained prior to dosing; if there was only one value prior to dosing, this value served as baseline.
5.3.5.1—3 Table 12 より引用

4)　CHr のベースラインからの変化量

いずれの用量群でも，CHr はベースラインから統計学的に有意な変化を認めなかった．

5)　Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数のベースラインからの最大変化量

MITT集団及びPP集団において，Hb値，ヘマトクリット，RBC及び網状赤血球数のベースラインからの最大変化量は，MT-6548合計群及びプラセボ群の被験者で統計学的に有意であった．

6)　治療期間終了時の Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数の反応率

MITT集団及びPP集団において，治療期間終了時のHb値，ヘマトクリット，RBC及び網状赤血球数の反応率は，MT-6548のすべての用量群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.6.22－12）．

表 2.7.6.22－12　治療期間終了時のHb値，ヘマトクリット，RBC及び網状赤血球数の反応率（MITT集団）

| Change from Baseline | Vadadust at 240 mg N=18 | Vadadust at 370 mg N=16 | Vadadust at 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadust at Total N=70 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hgb** | | | | | | |
| ≥0.4 g/dL | 3 (16.7) | 2 (12.5) | 2 (11.8) | 1 (5.3) | 8 (11.4) | 2 (10.5) |
| ≥0.6 g/dL | 3 (16.7) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 6 (8.6) | 0 (0.0) |
| ≥0.8 g/dL | 3 (16.7) | 2 (12.5) | 3 (17.6) | 1 (5.3) | 9 (12.9) | 0 (0.0) |
| ≥1.0 g/dL | 5 (27.8) | 6 (37.5) | 11 (64.7) | 14 (73.7) | 36 (51.4) | 2 (10.5) |
| **% Change from Baseline** | | | | | | |
| ≥5.0% | 4 (22.2) | 3 (18.8) | 1 (5.9) | 1 (5.3) | 9 (12.9) | 2 (10.5) |
| ≥7.5% | 4 (22.2) | 3 (18.8) | 3 (17.6) | 1 (5.3) | 11 (15.7) | 0 (0.0) |
| ≥10.0% | 5 (27.8) | 5 (31.3) | 11 (64.7) | 14 (73.7) | 35 (50.0) | 2 (10.5) |
| **HCT (% Change from Baseline)** | | | | | | |
| ≥5.0% | 4 (22.2) | 3 (18.8) | 2 (11.8) | 0 (0.0) | 9 (12.9) | 1 (5.3) |
| ≥7.5% | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (21.1) | 5 (7.1) | 1 (5.3) |
| ≥10.0% | 4 (22.2) | 6 (37.5) | 9 (52.9) | 11 (57.9) | 30 (42.9) | 1 (5.3) |
| **RBC count (% Change from Baseline)** | | | | | | |
| ≥5.0% | 4 (22.2) | 3 (18.8) | 2 (11.8) | 3 (15.8) | 12 (17.1) | 1 (5.3) |
| ≥7.5% | 2 (11.1) | 2 (12.5) | 3 (17.6) | 1 (5.3) | 8 (11.4) | 0 (0.0) |
| ≥10.0% | 2 (11.1) | 4 (25.0) | 8 (47.1) | 11 (57.9) | 25 (35.7) | 1 (5.3) |
| **Absolute reticulocyte count (% Change from Baseline)** | | | | | | |
| ≥6000 cell/μL | 1 (5.6) | 1 (6.3) | 4 (23.5) | 2 (10.5) | 8 (11.4) | 3 (15.8) |
| ≥12000 cell/μL | 1 (5.6) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 3 (15.8) | 7 (10.0) | 1 (5.3) |
| ≥18000 cell/μL | 2 (11.1) | 5 (31.3) | 4 (23.5) | 5 (26.3) | 16 (22.9) | 2(10.5) |

Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 13 より引用

### 2.7.6.22.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.22－13に示した．1件以上の有害事象を認めた被験者は，計45名であった．有害事象の発現割合は，MT-6548群で47.2%（34／72名），プラセボ群で57.9%（11／19名）であった．有害事象の発現割合は各投与群で類似しており，明らかな用量依存性は認められなかった｛240 mg群で50.0%（9／18名），370 mg群で33.3%（6／18名），500 mg群で47.1%（8／17名），630 mg群で57.9%（11／19名），プラセボ群で57.9%（11／19名）｝．

治験薬との関連ありと判断された有害事象を認めた被験者の割合は，240 mg群で

16.7%（3／18名），370 mg群で11.1%（2／18名），500 mg群で11.8%（2／17名），630 mg群で15.8%（3／19名），プラセボ群で5.3%（1／19名）であった．治験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は，240 mg群で5.6%（1／18名），370 mg群で11.1%（2／18名），630 mg群で5.3%（1／19名）であった．

程度が高度の有害事象を認めた被験者の割合は，370 mg群で16.7%（3／18名），500 mg群で5.9%（1／17名），630 mg群で5.3%（1／19名）であった．

表 2.7.6.22－13　有害事象の要約（ITT 集団）

| Number of: | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=18 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=72 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TEAEs | 14 | 15 | 20 | 28 | 77 | 25 |
| Subjects with at least 1 TEAE | 9 (50.0) | 6 (33.3) | 8 (47.1) | 11 (57.9) | 34 (47.2) | 11 (57.9) |
| Subjects with drug-related TEAE | 3 (16.7) | 2 (11.1) | 2 (11.8) | 3 (15.8) | 10 (13.9) | 1 (5.3) |
| Subjects with severe TEAE | 0 | 3 (16.7) | 1 (5.9) | 1 (5.3) | 5 (6.9) | 0 |
| Subjects with TEAEs leading to withdrawal | 1 (5.6) | 2 (11.1) | 0 | 1 (5.3) | 4 (5.6) | 0 |
| Subjects with SAEs | 2 (11.1) | 3 (16.7) | 1 (5.9) | 1 (5.3) | 7 (9.7) | 1 (5.3) |
| Subjects with drug-related SAEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Deaths | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 |

Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 18 より引用

2)　有害事象の表示

SOC及びPT別の有害事象の要約を表 2.7.6.22－14に示した．

多く認められた有害事象（SOC）は，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」及び「代謝および栄養障害」であった．

MT-6548群全体で多く認められた有害事象は悪心｛6.9%（5／72名）｝で，各用量群で発現割合は類似していた．いずれかの投与群で多く認められた有害事象は，貧血｛プラセボ群の10.5%（2／19名）｝，悪心｛500 mg群の11.8%（2／17名）及びプラセボ群の10.5%（2／19名）｝，尿路感染｛240 mg群の11.1%（2／18名）｝，高カリウム血症｛500 mg群の17.6%（3／17名）｝，低血糖症｛630 mg群の10.5%（2／19名）｝，頭痛｛240 mg群の11.1%（2／18名）｝，高血圧｛630 mg群の10.5%（2／19名）及びプラセボ群の 15.8%（3／19名）｝，低血圧｛プラセボ群の10.5%（2／19名）｝であった．これらの他に報告された有害事象はすべて，個々の投与群で1名のみに認められた．

いずれかの投与群で3名以上に認められた有害事象は，高カリウム血症｛500 mg群の

17.6%（3／17名）｝及び高血圧｛プラセボ群の15.8%（3／19名）｝であった．貧血の発現割合は，MT-6548群｛0%（0／72名）｝と比較してプラセボ群｛10.5%（2／19名）｝で高かったが，貧血は有効性に関連するパラメータであり，この発現割合の違いは治療を受けていないことによるものと考えられた. 有害事象の全体的な発現割合について用量依存性は認められず，個々の有害事象についてもMT-6548群又はプラセボ群で異なる傾向は認められなかった.

表 2.7.6.22－14　器官別大分類及び基本語別有害事象（いずれかの投与群で 10%超の被験者で認められた事象；ITT 集団）

| **System Organ Class**<br>Perferred Term | **器官別大分類**<br>基本語 | **Vadadustat 240 mg N=18** | **Vadadustat 370 mg N=18** | **Vadadustat 500 mg N=17** | **Vadadustat 630 mg N=19** | **Vadadustat Total N=72** | **Placebo N=19** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subjects with at least 1 TEAE** | | 9 (50.0) | 6 (33.3) | 8 (47.1) | 11 (57.9) | 34 (47.2) | 11 (57.9) |
| **Blood and Lymphatic system** | **血液およびリンパ系障害** | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (1.4) | 2 (10.5) |
| Anemia | 貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) |
| **Gastrointestinal Disorders** | **胃腸障害** | 1 (5.6) | 4 (22.2) | 4 (23.5) | 3 (15.8) | 12 (16.7) | 3 (15.8) |
| Nausea | 悪心 | 1 (5.6) | 1 (5.6) | 2 (11.8) | 1 (5.3) | 5 (6.9) | 2 (10.5) |
| **Infections and Infestations** | **感染症および寄生虫症** | 4 (22.2) | 1 (5.6) | 1 (5.9) | 4 (21.1) | 10 (13.9) | 2 (10.5) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 2 (11.1) | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.3) | 4 (5.6) | 0 |
| **Metabolism and Nutrition** | **代謝および栄養障害** | 1 (5.6) | 1 (5.6) | 3 (17.6) | 5 (26.3) | 10 (13.9) | 3 (15.8) |
| Hyperkalaemia | 高カリウム血症 | 1 (5.6) | 0 | 3 (17.6) | 0 | 4 (5.6) | 1 (5.3) |
| Hypoglycaemia | 低血糖症 | 0 | 1 (5.6) | 0 | 2 (10.5) | 3 (4.2) | 0 |
| **Nervous System Disorders** | **神経系障害** | 3 (16.7) | 0 | 1 (5.9) | 0 | 4 (5.6) | 2 (10.5) |
| Headache | 頭痛 | 2 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 0 |
| **Vascular Disorders** | **血管障害** | 0 | 1 (5.6) | 0 | 2 (10.5) | 3 (4.2) | 4 (21.1) |
| Hypertension | 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 2 (2.8) | 3 (15.8) |
| Hypotension | 低血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (10.5) |

Subjects who had more than one event within a SOC were counted once; Subjects who had more than one event assigned to the same preferred term were counted once.
MedDRA version, MedDRA/J version: 13.0
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 19 より引用（一部改変）

3)　程度別有害事象

すべての投与群において，有害事象の多くは程度が軽度又は中等度であった．高度の有害事象は，計 5 件認められた．MT-6548 370 mg 群では 16.7%（3／18 名）で高度の有害事象が認められ，その内訳は冠動脈疾患，高窒素血症，高血圧クリーゼがそれぞれ 1 名であった．また，500 mg 群では 1 名に高度の浮動性めまいが，630 mg 群では 1 名に高度の関節捻挫が認められた．これらの有害事象は，治験薬との関連なしと判断された（表 2.7.6.22－15）．

表 2.7.6.22－15　程度別有害事象

| System Organ Class<br>Preferred Term | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=18 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=72 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Overall subjects with ≥1 mild TEAE** | 6 (33.3) | 3 (16.7) | 4 (23.5) | 6 (31.6) | 19 (26.4) | 7 (36.8) |
| **Overall subjects with ≥1 moderate TEAE** | 3 (16.7) | 0 (0.0) | 3 (17.6) | 4 (21.1) | 10 (13.9) | 4 (21.1) |
| **Overall subjects with ≥1 severe TEAE** | 0 (0.0) | 3 (16.7) | 1 (5.9) | 1 (5.3) | 5 (6.9) | 0 (0.0) |

Subjects who had more than one event within a SOC were counted once; Subjects who had more than one event assigned to the same preferred term were counted once.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 20 より引用

4)　治験薬との因果関係別有害事象

すべての投与群において，有害事象の多くは治験薬との関連なしと判断された．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」と判断された有害事象の発現割合は，MT-6548 240 mg群，370 mg群，500 mg群，630 mg群及びプラセボ群でそれぞれ，16.7%（3／18名），11.1%（2／18名），11.8%（2／17名），15.8%（3／19名）及び5.3%（1／19名）であった．

治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判断された有害事象は，3名に計3件認められた．その内訳は，240 mg群の2名（頻尿及び悪心）及び630 mg群の1名（動悸）であった（表 2.7.6.22－16）．治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判断された有害事象はすべて，程度は軽度で非重篤な事象であった．

表 2.7.6.22－16　治験薬との因果関係別有害事象（ITT 集団）

| Subjects with at least 1 TEAE by relationship | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=18 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=72 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Probably related | 2 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 3 (4.2) | 0 (0.0) |
| Possibly related | 1 (5.6) | 2 (11.1) | 2 (11.8) | 2 (10.5) | 7 (9.7) | 1 (5.3) |
| Not related | 6 (33.3) | 4 (22.2.) | 6 (35.3) | 8 (42.1) | 24 (33.3) | 10 (52.6) |

Subjects who had more than one event within a SOC were counted once; Subjects who had more than one event assigned to the same preferred term were counted once.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 21 より引用

5)　死亡

370 mg 群の 1 名が死亡した．本被験者は，CKD の進行に伴う高窒素血症（尿毒症）のため入院し，入院中に持続性心室性頻脈及び心停止により死亡した．高窒素血症の程度は高度，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．

死亡した被験者について，以下叙述する．

本被験者は 67 歳の白人女性で，1999 年に CKD と診断された．2011 年 12 月 14 日に治験薬（MT-6548 370 mg）の服用を開始し，2011 年 12 月 18 日に非心原性急性肺水腫及びクレアチニン上昇を伴う尿毒症の疑いで入院した．入院後，被験者の状態は改善したが，BNP の著明な上昇が認められた．2011 年 12 月 24 日，透析継続中であり，足の痛みが認められた．被験者の呼吸状態は改善し，透析治療と水分除去により肺水腫は回復したと考えられた. 2011 年 12 月 25 日, 心音 S3 及び S4 は検出可能であった. その後，肺水腫が再発し，透析治療により肺水腫は改善した．しかし，2011 年 12 月 26 日に，持続性心室性頻脈のため，状態が悪化した．初回の蘇生術は成功し，血圧のコントロールのためにドーパミンの投与を開始し，ICU に搬送された．血圧は 121/41 mmHg であり，リズムは安定していた. 被験者は挿管され，人工呼吸器管理となった. 被験者の状態は急速に悪化し，治療に反応せず，心停止となった．そして，2011 年 12 月 26 日に死亡した．

治験担当医師は，尿毒症は CKD の進行に伴う事象であり，治験薬との関連なしと報告した．また，本事象が基礎疾患（CKD 及び心血管疾患）と関連している可能性があると評価した．治験依頼者は，尿毒症は CKD の進行に伴う事象であり，治験薬との関連なしと評価した．

6)　重篤な有害事象

全体で8名（MT-6548群の7名及びプラセボ群の1名）に，重篤な有害事象が認められた．重篤な有害事象の発現割合は，MT-6548 240 mg群，370 mg群，500 mg群，630 mg

群及びプラセボ群でそれぞれ，11.1%（2／18名），16.7%（3／18名），5.9%（1／17名），5.3%（1／19名）及び5.3%（1／19名）であった．（表 2.7.6.22－17）．

2名以上に認められた重篤な有害事象はなかった．また，治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった．

表 2.7.6.22－17　器官別大分類及び基本語別重篤な有害事象（ITT 集団）

| Preferred Term[1] | 基本語 | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=18 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=72 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subjects with at least 1 SAE** | | 2 (11.1) | 3 (16.7) | 1 (5.9) | 1 (5.3) | 7 (9.7) | 1 (5.3) |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Gastroenteritis | 胃腸炎 | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Fluid overload | 水分過負荷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) |
| Hypoglycaemia | 低血糖症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Azotaemia | 高窒素血症 | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Cardiac pacemaker replacement | 心臓ペースメーカー置換 | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Hypertensive crisis | 高血圧クリーゼ | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |

[1] Subjects who had more than one event assigned to the same preferred term were counted once.
MedDRA version, MedDRA/J version:13.0
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―3 Table 22 より引用（一部改変）

7)　その他の重要な有害事象

有害事象により治験を中止した被験者の割合は，MT-6548群全体で5.6%（4／72名）であった（表 2.7.6.22－18）．

MT-6548 240 mg群の被験者14002は，悪心により治験を中止した．悪心は軽度で，治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判断された．

MT-6548 370 mg群の被験者06012は，高度の高窒素血症により治験を中止した．高窒素血症は重篤な有害事象であり，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．

MT-6548 370 mg群の被験者24003は，非ST上昇型心筋梗塞を伴う冠動脈疾患により治験を中止した．本事象は高度で，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．

MT-6548 630 mg群の被験者07015は，軽度の動悸及び高血圧の悪化により治験を中止した．治験薬との因果関係は，動悸は「おそらく関連あり」，高血圧の悪化は「関連あるかもしれない」と判断された．

表 2.7.6.22－18　治験中止に至った有害事象（ITT 集団）

| Preferred Term[1] | 基本語 | Vadadustat 240 mg N=18 | Vadadustat 370 mg N=18 | Vadadustat 500 mg N=17 | Vadadustat 630 mg N=19 | Vadadustat Total N=72 | Placebo N=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Subjects with at least 1 TEAE leading to withdrawal** | | 1 (5.6) | 2 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 4 (5.6) | 0 (0.0) |
| Coronary artery disease | 冠動脈疾患 | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Palpitations | 動悸 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Nausea | 悪心 | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Azotaemia | 高窒素血症 | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |
| Hypertension | 高血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.3) | 1 (1.4) | 0 (0.0) |

[1] Subjects who had more than one event assigned to the same preferred term were counted once.
MedDRA version, MedDRA/J version: 13.0
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―3 Table 23 より引用（一部改変）

(2)　臨床検査値

臨床検査値のベースラインからの平均変化量は概して小さく，臨床的に重要ではないと判断された．臨床的に意義のある臨床検査値異常について明らかな傾向はなく，臨床検査値異常を認めた被験者数は各投与群間で類似していた．

(3)　バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均変化量は概して小さく，臨床的に重要な所見はなかった．また，投与群間で明らかな傾向は認められなかった．

(4)　心電図

心電図のベースラインからの平均変化量は概して小さく，臨床的に重要な所見はなかった．

### 2.7.6.22.2.5　薬物動態

(1)　visit ごとの PK

時点ごとの血漿中MT-6548濃度を表 2.7.6.22－19に示した．

いずれの用量群でも，血漿中MT-6548濃度は被験者間でばらつきが大きかったが，Week 2及びWeek 4の投与前で，平均血漿中MT-6548濃度は用量依存的に上昇した．同様に，投与後でも平均血漿中MT-6548濃度は用量依存的に上昇した．

時点ごとの血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度を表 2.7.6.22－20に示した．Week 2及びWeek 4の投与前のサンプルで，血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度は用量依存的に上昇した．平均血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度は，未変化体の平均濃度と比較して低かった．

表 2.7.6.22－19　時点ごとの血漿中 MT-6548 濃度（薬物動態解析対象集団）

| Raw Plasma Vadadustat Concentration (µg/mL) | Vadadustat 240 mg N=17 | Vadadustat 370 mg N=16 | Vadadustat 500 mg N=16 | Vadadustat 630 mg N=18 |
|---|---|---|---|---|
| **Week 2 Pre-Dose** | | | | |
| n | 16 | 15 | 16 | 18 |
| Mean (SD) | 4358.28 (2549.623) | 6640.04 (5141.484) | 10791.79 (9823.143) | 12443.17 (17095.495) |
| Median | 3831.50 | 7393.00 | 9995.50 | 7515.50 |
| Min, Max | 945.4, 10810.0 | 874.6, 21850.0 | 401.7, 35680.0 | 2441.0, 77280.0 |
| **Week 2 Post-Dose** | | | | |
| n | 17 | 16 | 15 | 18 |
| Mean (SD) | 17036.82 (8035.308) | 21371.63 (8664.304) | 39892.00 (19891.284) | 41656.11 (20002.713) |
| Median | 16460.00 | 22205.00 | 36850.00 | 45005.00 |
| Min, Max | 6436.0, 35200.0 | 4680.0, 33710.0 | 15310.0, 87280.0 | 5824.0, 89470.0 |
| **Week 4 Pre-Dose** | | | | |
| n | 16 | 16 | 15 | 18 |
| Mean (SD) | 4698.21 (3520.520) | 7884.56 (5517.132) | 14274.80 (16141.439) | 17700.17 (19532.648) |
| Median | 3752.50 | 7438.50 | 5875.00 | 12305.00 |
| Min, Max | 672.3, 12920.0 | 1413.0, 18920.0 | 1129.0, 54180.0 | 2237.0, 84470.0 |

Note: BQL and NS values are not included in the summary.
* The plasma concentration of vadadustat and vadadustat acyl-glucuronide are normalized using the dose taken in previous week.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 27 より引用

表 2.7.6.22－20　時点ごとの血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度（薬物動態解析対象集団）

| Raw Plasma Vadadustat Acyl-Glucuronide Concentration (ng/mL) | | Vadadustat 240 mg N=17 | Vadadustat 370 mg N=16 | Vadadustat 500 mg N=16 | Vadadustat 630 mg N=18 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Week 2 Pre-Dose** | | | | | |
| | n | 15 | 12 | 13 | 16 |
| (SD) | Mean | 1848.4 (979.73) | 2708.5 (1879.02) | 5900.1 (8309.24) | 6425.0 (7214.67) |
| | Median | 1682.0 | 1969.0 | 3841.0 | 2795.5 |
| | Min, Max | 582, 4335 | 735, 7162 | 326, 32220 | 1020, 21520 |
| **Week 4 Pre-Dose** | | | | | |
| | n | 13 | 15 | 13 | 14 |
| (SD) | Mean | 1999.3 (1427.74) | 2687.5 (2027.63) | 6866.9 (9247.39) | 7960.8 (6643.98) |
| | Median | 1915.0 | 2210.0 | 3020.0 | 6443.5 |
| | Min, Max | 465, 5430 | 355, 8230 | 576, 32600 | 1677, 25110 |

Note: BQL and NS values are not included in the summary.
* The plasma concentration of vadadustat and vadadustat acyl-glucuronide are normalized using the dose taken in previous week.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—3 Table 28 より引用

(2)　ベースラインのCKDステージごとのPK

高用量群（500 mg及び630 mg）の投与後サンプルを除いて，CKDステージ4の被験者はCKDステージ3の被験者と比較して血漿中MT-6548濃度が高かったが，他の用量では明らかな傾向はなかった．アシルグルクロン酸抱合体濃度は，CKDステージ3の被験者からは非常に限られたデータしかなかったため，結論づけることはできなかった．CKDステージ4の被験者では，アシルグルクロン酸抱合体濃度は用量依存的に上昇した．

(3)　性別ごとの PK

男性及び女性の投与前及び投与後サンプルで，血漿中 MT-6548 濃度は用量依存的に上昇した．サンプル数が少ないため明確に結論づけることはできないが，一般的に，男性は女性と比較して血漿中 MT-6548 濃度及び血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度が低い傾向があった．

### 2.7.6.22.3 結論

主要評価項目は，Hb値のベースラインから治療期間終了時（Week 6）の平均変化量であった．MITT集団及びPP集団において，Hb値はMT-6548のすべての用量群でプラセボ群と比較して有意に上昇した．

Hb値はMT-6548のすべての用量群のWeek 4，Week 6及び後観察期で，ヘマトクリットはMT-6548のすべての用量群のWeek 6で，ベースラインから統計学的に有意に上昇した．RBCは，MT-6548のすべての用量群のWeek 6で，またMT-6548 500 mg群及び630 mg群のWeek 2及びWeek 4で，ベースラインから統計学的に有意に上昇した．網状赤血球数は，MT-6548 370 mg群，500 mg群及び630 mg群のWeek 1，Week 2及びWeek 4でベースラインから統計学的に有意に上昇した．

Hb値及びヘマトクリットのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群と比較してMT-6548 500 mg群，630 mg群及びMT-6548群全体で多かった．Weeks 2，Week 4及びWeek 6のHb値及びヘマトクリットの変化量と治験薬投与量の間には，統計学的に有意な相関があった．

治療期間終了時の Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数の反応率は，MT-6548のすべての用量群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められた．

血漿中MT-6548濃度は，投与前及び投与後でともに用量依存的に上昇した．すべての用量群で，血漿中濃度は個体差が大きかった．投与前の血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度は用量依存的に上昇した．平均アシルグルクロン酸抱合体濃度は，未変化体の平均濃度と比較して低かった．男性は女性と比較して血漿中MT-6548濃度が低かったが，CKDステージ3とステージ4の被験者の比較では血漿中MT-6548濃度に一貫した違いは認められなかった．

全体的に，MT-6548は安全で忍容性は良好であった．MT-6548群で有害事象を発現した被験者の割合は，プラセボ群と同程度又は少なかった．2名以上に認められた重篤な有害事象又は治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった．臨床的に意義のある臨床検査値異常に明らかな傾向はなく，異常値を示した被験者数はいずれの群でも同程度であった．バイタルサイン又は心電図に，臨床的に重要な変化は認められなかった．