2.7.6.23　第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたプラセボ対照試験（CI-0007 試験）

添付資料：5.3.5.1—4　参考資料

2.7.6.23.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.23－1 に示した.

表 2.7.6.23－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Safety, and Tolerability to 20 Weeks of Oral Dosing of AKB-6548 in Subjects With Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), GFR Categories G3a-G5 (Stages 3, 4, and 5) (Pre-Dialysis)
試験番号	AKB-6548-CI-0007
試験実施国，実施施設数	アメリカ，61 施設
試験実施期間	2013 年 7 月 23 日（最初の被験者の最初の来院）～2014 年 9 月 29 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 保存期慢性腎臓病｛糸球体ろ過量（以下，GFR）カテゴリー：G3a～G5｝に伴う貧血患者を対象として，MT-6548 を 20 週間経口投与したときの Hb 値反応（投与前値及びプラセボ群との比較）を評価する. (2) 副次目的 MT-6548 の血液学的作用，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，並行群間比較 スクリーニング時の赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤の使用状況により，被験者を以下の 3 つの集団のうちいずれか 1 つに割り当てた. (1) ESA 未治療：ESA 製剤を過去に一度も使用していない被験者で，スクリーニング時の Hb 値が 10.5 g/dL 以下 (2) ESA 既治療：ESA 製剤を過去に 1 回以上使用したが，スクリーニング前 11 週間以上使用していない被験者で，スクリーニング時の Hb 値が 10.5 g/dL 以下 (3) ESA 治療中：ESA 製剤をスクリーニング前少なくとも 4 ケ月間使用しており，直近 4 ケ月以内に 2 回以上の投与を受け，スクリーニング前 6 週間以内に最後の投与を受けた被験者で，スクリーニング時の Hb 値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 それぞれの被験者集団で，MT-6548 群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の比率でランダムに割付けた．また，以下を層別因子とした. - GFR カテゴリー：G3a／b，G4 又は G5（血液透析導入前） - 糖尿病の合併の有無 被験者は治験期間中，血清フェリチン値を 50 ng/mL 以上 300 ng/mL 以下に維持するために，必要に応じて鉄剤の補充療法を受けた.

表 2.7.6.23－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験者数	［計画時］約 200 名 ［登録時］210 名 ［解析時］ Intent-to-treat（以下，ITT）集団：210 名（MT-6548 群；138 名，プラセボ群；72 名） Modified intent-to-treat（以下，MITT）集団：208 名（MT-6548 群；136 名，プラセボ群；72 名） Per protocol（以下，PP）集団：160 名（MT-6548 群；102 名，プラセボ群；58 名）
対象（主な選択基準）	- 年齢が 18 歳以上 - GFR カテゴリー：G3a～G5 の慢性腎臓病（以下，CKD）と診断されており，透析治療を実施しておらず，治験期間中に透析治療を開始しないと想定される患者 - スクリーニング時の推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）が 65 mL/min/1.73m^2 以下で，Hb 値が ESA 未治療集団で 10.5 g/dL 以下，ESA 既治療集団で 10.5 g/dL 以下，ESA 治療中集団で 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者 - フェリチン値が 50 ng/mL 以上かつ TSAT が 18%以上，又は TSAT の値にかかわらずフェリチン値が 100 ng/mL 以上の患者
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号；[redacted]，[redacted]） 用量及び投与方法： 1 日 1 回経口投与した．開始用量は 1 日 450 mg（3 錠）とし，各規定来院時（Week 2，4，6，8，12 及び 16）に Hb 値をモニターし，本治験にて規定した用量調節ガイドライン及びアルゴリズムに従い適宜増減した．維持投与量は，1 日 150 mg（1 錠）～600 mg（4 錠）とした．
対照薬（ロット番号），用量及び投与方法	対照薬：MT-6548 錠プラセボ（ロット番号；[redacted]） 用量及び投与方法： 1 日 1 回経口投与した．開始用量は 1 日 3 錠，維持投与量は 1 日 1 錠～4 錠とし，被験薬と同様に投与した．
治験薬の用量調節	被験者の安全確保のための又は Hb 値に基づく減量は，いつでも可能とした．増量は Week 4 から Week 12 まで可能とした．原則として，用量調節の頻度は 4 週間で 1 回のみとした．Hb 値が投与前の平均 Hb 値（スクリーニング時及びベースラインの平均 Hb 値）より 1.2 g/dL 以上上昇した場合は，増量しなかった．Hb 値が 13.0 g/dL 以上となった場合は投与を中断し，12.5 g/dL 以下になった後に投与を再開した．治験薬の投与を中断する前 2 週間以内に治験薬を減量していた場合は，直近の投与量で投与を再開した．治験薬の投与を中断する前 2 週間以内に治験薬を減量していなかった場合は，1 錠減量した上で投与を再開した．用量調節アルゴリズムを表 2.7.6.23－2 に示した．
試験期間	スクリーニング期間：最長 21 日間 治療期間：20 週間 後観察期間：4 週間

表 2.7.6.23－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	(1) 主要評価項目 以下のいずれかを満たす被験者の割合 - Week 19 及び Week 20 の平均 Hb 値が 11.0 g/dL 以上 - Week 19 及び Week 20 の平均 Hb 値が投与前の平均 Hb 値（スクリーニング及びベースライン来院時の 2 つの値の平均値）から 1.2 g/dL 以上上昇 (2) 副次評価項目 - 治療期間のいずれかの時点において Hb 値が 13.0 g/dL 以上となった被験者を「failure」とみなしたときの主要評価項目の再解析 - 救済治療を受けた被験者を「failure」とみなさない場合の主要評価項目の再解析 - ベースライン Hb 値による主要評価項目の解析 - 各被験者集団（ESA 未治療，ESA 既治療，ESA 治療中）における主要評価項目の解析 - Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球（数・率）の実測値及びベースラインからの変化量・変化率 - 輸血及び／又は ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合 - 救済治療の種類，量，時期 - 有害事象，バイタルサイン，心電図，臨床検査値を含む安全性
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.23－3 に示した．
統計手法	すべての安全性の解析は ITT 集団，すべての有効性の解析は MITT 集団を対象として実施した．有効性の主要評価項目の主解析は，PP 集団を対象として実施した． (1) 有効性 主要及び副次評価として，Hb 値の目標を達成した被験者の割合を算出し，Fisher の直接確率法を用いて MT-6548 群とプラセボ群との比較を行った．副次的な解析では，MT-6548 群の「success」とみなされた被験者の割合をプラセボ群と比較し，「success」とみなされた割合と ESA 製剤の使用状況（ESA 未治療，ESA 既治療又は ESA 治療中），GFR カテゴリー（G3a／b，G4 又は G5）及び糖尿病の合併の有無との関連性について解析した． 各説明変数について，主効果及び投与群を比較したオッズ比（以下，OR）の推定値及び 95%CI を算出した．投与群の OR は，説明変数の影響を取り除くように調整した．検定したプライマリーな仮説は，調整後の投与群の OR が 1 と等しくないことであり，このことを α=0.05 の両側検定を用いて判定した． Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数について，各評価時点の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した．各投与群において t 検定を実施し，治療期間の結果をベースライン値と比較した．また，治療期間の各評価時点におけるベースラインからの平均変化量について，t 検定を用いて群間比較を実施した． 輸血及び／又は ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合を示し，輸血の種類，量，時期を比較した．総輸血量及び ESA 製剤の総投与量について，要約統計量を算出した．

表 2.7.6.23－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(2) 安全性 有害事象は国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 15.1 を用いてコーディングし，投与群ごとに器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）別に発現割合を示した．程度別の有害事象，治験薬との因果関係別の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について，発現割合を示した．臨床検査値，バイタルサイン及び心電図のデータについて，要約統計量を算出した．

表 2.7.6.23－2　用量調節アルゴリズム

Change in HGB Since 4 Weeks Prior (g/dL)	HGB Value (g/dL) at Present Study Visit				
	<10.0	10.0 to 10.9	11.0 to 12.2	12.3 to 12.9	≥13.0
≤ -0.5	Increase 1 dose level[a]	Increase 1 dose level[a]	No change	No change	Stop drug and reevaluate[d]
-0.4 to +0.4	Increase 1 dose level[a]	No change[b]	No change	Reduce 1 dose level[c]	Stop drug and reevaluate[d]
+0.5 to +0.9	No change	No change	No change	Reduce 1 dose level[c]	Stop drug and reevaluate[d]
+1.0 to +1.4	No change	No change	Reduce 1 dose level[c]	Reduce 2 dose levels[c]	Stop drug and reevaluate[d]
≥+1.5	Reduce 1 dose level[c]	Reduce 1 dose level[c]	Reduce 2 dose levels[c]	Reduce 2 dose levels[c]	Stop drug and reevaluate[d]

Note: The initial starting dose was 450 mg of vadadustat (three 150-mg tablets) or 3 tablets of placebo once daily.
[a] Dose of study medication was not to be increased if the hemoglobin (HGB) level had increased by ≥1.2 g/dL from the pre-dose average (average of the 2 HGB values obtained before dosing at the screening and baseline visits). The highest dose level was 600 mg/day (four 150-mg tablets/day). Subjects who were receiving the highest dose level continued to receive 600 mg/day. The dose could not be increased after the Week 12 visit/adjustment.
[b] The dose could be increased by 1 dose level for subjects who had a baseline HGB value ≥10.0 g/dL and whose HGB level had not increased by >0.4 g/dL from baseline by Week 8 or Week 12.
[c] The lowest dose level was 150 mg/day (one 150-mg tablet/day). Subjects who were receiving the lowest dose level continued to receive 150 mg/day unless their HGB level increased to ≥13.0 g/dL.
[d] Dosing was to be suspended if the subject's HGB level increased to ≥13.0 g/dL and was not to be restarted until the subject's HGB level decreased to ≤12.5 g/dL. Factors that may temporarily change the subject's HGB level were to be considered before dosing was suspended. The subject's HGB level was to be assessed every 2 weeks during this time period.
5.3.5.1—4 Table 3 より引用

表 2.7.6.23－3　検査，観察スケジュール

Protocol Activities	Screening[a]	Baseline (Day 1)[a]	Weeks 2, 4, 6, 8, 12 & 16	Week 19	End of Treatment/ Week 20	Follow-Up Visit/ Week 24
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion criteria	X					
Demographics, medical history, physical examination	X					
Weight	X	X			X	X
Vital sign[b]	X	X	X		X	X
Laboratory procedures[c]						
Serum pregnancy test[d]	X				X	
Coagulation tests[e]	X					
Folate and vitamin B_{12}	X					
Dispense urine collection container[f]	X					
Urine albumin-to-creatinine ratio (uACR)[g]		X				
Urine pregnancy test[c, d]		X				
C-reactive protein		X				
CBC with differential & reticulocyte count[h,i]	X[j]	X	X	X	X	X[i]
Reticulocyte hemoglobin content (CHr)		X	Weeks 2, 4, & 12		X	
Hemoglobin A1c		X	Week 12		X	
Serum chemistry[k]	X	X	Weeks 4, 8, & 12		X	X
Iron indices[l, m]	X[m]	X	Weeks 4, 8, 12, & 16		X	X
Lipid profile[n]		X	Week 12		X	
Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)		X	Week 12		X	
Biomarkers (hepcidin, vascular endothelial growth factor [VEGF], interleukin 6 [IL-6], cystatin C, intact parathyroid hormone [iPTH], calcitonin)		X	Week 12		X	
Pharmacokinetic evaluation[o]			Subjects were contacted before the Week 12 visit to remind them not to take their dose of study medication until after the pharmacokinetic sample had been drawn.		X	

表 2.7.6.23－3　検査，観察スケジュール（続き）

Protocol Activities	Screening[a]	Baseline (Day 1)[a]	Weeks 2, 4, 6, 8, 12 & 16	Week 19	End of Treatment/ Week 20	Follow-Up Visit/ Week 24
Randomization to either vadadustat or placebo		X				
Study Medication Dispensing [p]		X	Weeks 4, 8, 12, & 16			
Study medication dose adjustments[q]			Study medication dose was adjusted as directed. Subjects were contacted within 1 business day and again 3 business days later to confirm their understanding.			
Oral iron supplementation[r]		As needed to maintain ferritin levels ≥50 ng/mL and ≤300 ng/mL				
12-lead Electrocardiogram (ECG)[s]	X	X	Week 12[s]		X	
Adverse event assessment[t]		X	X		X	X
Concomitant medication recording[u]	X	X	X		X	X
Neurocognitive and PRO measures[v]						
TMT-B, COWAT	X	X	Week 12		X	
SF-36v2, Neuro-QOL, BDI-II		X			X	

[a] The baseline visit must have been performed within 21 days of the screening visit; a minimum of 4 days must have separated the screening and baseline visits.
[b] Heart rate and blood pressure were assessed in the seated position after 5 minutes of rest and were to be taken before blood draws when possible.
[c] Samples for laboratory assays were sent to the central laboratory for analysis (with the exception of the urine pregnancy test at baseline, which was performed locally).
[d] Pregnancy tests were performed for females of childbearing potential. Subjects were advised to use an adequate contraceptive method.
[e] Coagulation tests included prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), and international normalized ratio (INR).
[f] Urine specimen collection container for first morning void urine sample was dispensed on the morning of baseline visit. Subjects were instructed to refrain from heavy exercise for 24 hours before the morning void.
[g] Subjects collected a first-morning void urine sample and brought it to the baseline visit (urine collection containers were distributed at the screening visit). If the first-void sample was not provided, a random spot sample was to be collected during the baseline visit. Subjects were instructed to refrain from heavy exercise for 24 hours before the test. The laboratory tested for and calculated the uACR.
[h] Complete blood count (CBC) included hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), red blood cell (RBC) count, mean corpuscular (cell) volume (MCV), mean corpuscular (cell) hemoglobin (MCH), mean corpuscular (cell) hemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width (RDW), RBC morphology, white blood cell (WBC) count with differential (neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils), platelets, and automated reticulocyte count (both absolute and percent).
[i] Each subject's HGB level was assessed through the follow-up (FU) visit. If the HGB level was ≥13.0 g/dL at FU visit, it was to continue to be assessed every 2 weeks until it was <13.0 g/dL.
[j] Subjects who failed to qualify for the study based solely on an elevated HGB level could be retested as specified in the protocol (refer to Amendment IV, Section 7.5).
[k] Serum chemistry evaluations included sodium, potassium, bicarbonate, chloride, calcium, magnesium, phosphorus, glucose, creatinine, blood urea nitrogen (BUN), creatine kinase (CK), uric acid, albumin, total protein, total bilirubin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), total

cholesterol, and triglycerides
[l] Iron indices included ferritin, iron, total iron binding capacity (TIBC), and transferrin saturation (TSAT).
[m] Subjects who failed to qualify for the study based solely on a low TSAT and/or ferritin level could be considered for rescreen as specified in the protocol (refer to Amendment IV, Section 7.4).
[n] Subjects were not required to fast for the lipid profiles; the subject's fasting status and the time of last food intake were recorded on the case report forms.
[o] Pharmacokinetic evaluations (for both parent compound and glucuronide metabolites) were performed at the Weeks 12 and 20 visits. Both a pre-dose and a post-dose pharmacokinetic sample were to be obtained at the Week 12 visit, which was to be scheduled in the morning if possible. Study medication for that day was to be held until after the pharmacokinetic sample had been drawn after which the subjects were to take their scheduled dose of study medication. For the Week 12 visit, subjects also had a post-dose pharmacokinetic sample drawn between 3 and 5 hours after the dose of study medication. The investigative site contacted the subjects before the Week 12 visit to remind them not to take their study medication on the day of the visit for the pharmacokinetic evaluation. The Week 20 pharmacokinetic sample was obtained along with the other scheduled labs at that visit. Subjects were also reminded to document the time of day that they took the last dose before the pharmacokinetic blood draw.
[p] Subjects were provided with a 4-week supply of study medication at the baseline and Weeks 4, 8, 12, and 16 study visits. The Week 12 supply of study medication was not to have been dispensed until after the post-dose ECG and pharmacokinetic assessment had been completed to ensure subject compliance with returning to the clinic for the post-dose assessments. Subjects were instructed to use a bottle completely before opening the next bottle. The dose was to be taken at approximately the same time each day, preferably between 7 AM and 2 PM.
[q] Each subject's HGB level was monitored throughout the study to determine if the dose of study medication needed to be adjusted or if dosing needed to be suspended. The dose was to be adjusted in accordance with the Dose Adjustment Guidelines and Algorithm (表 2.7.6.23—2). The investigative site contacted the subjects within 1 business day (and again 3 business days later to confirm understanding) of receiving the hematology report from the central laboratory to notify them of any dose adjustments or suspensions. Changes to dose were accomplished by changing the number of tablets that were to be taken per day.
[r] Iron supplementation was to be prescribed as needed during the study to maintain ferritin levels ≥50 and ≤300 ng/mL. In general, only oral iron was to be used for therapy, and a minimum daily dose of 50 mg of elemental iron was to be prescribed. The sponsor provided an oral iron supplement for dispensing as needed during the study; however, the subject could take a non-study supply as long as it contained a minimum of 50 mg of elemental iron. Study medication was not to be administered concurrently with the oral iron supplement. The iron supplement was to be taken at least 2 hours after the dose of study medication.
[s] The ECG was to be taken before the vital sign measurements and blood draws whenever possible and was to be obtained after the subject had been resting comfortably in a supine position for approximately 5 minutes. Both a pre-dose and a post-dose ECG were performed at the Week 12 visit. The Week 12 post-dose ECG was to be performed, along with the scheduled post-dose pharmacokinetic sample (see footnote [o]) between 3 and 5 hours after the dose of study medication.
[t] Adverse events (AEs) were to be documented and recorded at each visit. All AEs (serious and non-serious, related and non-related) were to be documented and recorded through the FU visit. Subjects were to be followed for AEs until the final required protocol visit or until all drug-related toxicities and serious AEs had resolved (or were considered chronic/stable).
[u] Concomitant medications were to be collected and recorded at each visit. All concomitant medications that were received up to and including 30 days before the start of study medication through the FU visit were to be recorded.
[v] Patient-reported outcome (PRO) and neurocognitive measures were to be administered before any other study-related activities were conducted. The PRO measures (Short Form-36 Version 2 Health Survey [SF-36v2], Quality of Life in Neurological Disorders [Neuro-QOL], and Beck Depression Inventory, 2nd Edition [BDI-II]) were to be administered first, followed by the neurocognitive measures (Trail Making Test, Part B [TMT-B] and Controlled Oral Word Association Test [COWAT], on study days when both were to be administered.
5.3.5.1—4 Table 5 より引用

2.7.6.23.2　結果の要約

2.7.6.23.2.1　被験者の内訳

(1)　被験者の内訳

計210名の被験者が登録され，209名がランダム化され投与群を割り当てられた．1名（ESA治療中集団）はランダム化されなかったが，プラセボの投与を受けた．したがって，登録された210名すべてが，治験薬（MT-6548又はプラセボ）の投与を少なくとも1回受けた．

治験薬の投与を少なくとも1回受けた210名の内訳は，MT-6548群が138名，プラセボ群が72名であった．MT-6548群の81.2%及びプラセボ群の87.5%の被験者が，治験をWeek 20まで完了した（表 2.7.6.23－4）．治験薬投与を中止した主な理由は，MT-6548群では有害事象（7.2%），透析を必要とするCKDの悪化（4.3%），同意撤回（3.6%）であった．一方，プラセボ群では透析を必要とするCKDの悪化（5.6%），有害事象（4.2%）であった．

210名のうち107名がESA未治療集団（MT-6548群；69名，プラセボ群；38名），63名がESA既治療集団（MT-6548群；42名，プラセボ群；21名），40名がESA治療中集団（MT-6548群；27名，プラセボ群；13名）に割り当てられた．ESA未治療，ESA既治療，ESA治療中の各集団でMT-6548の投与を受けた被験者のうち，治験をWeek 20まで完了した被験者の割合はそれぞれ78.3%，83.3%，85.2%であった．治験の中止理由について，ESA製剤の使用状況による被験者集団間で臨床的に重要な違いは認められなかった．

表 2.7.6.23－4　被験者の内訳

Disposition	All Subjects		ESA Study Group					
			Naïve		Previously Treated		Actively Treated	
	VAD (N=138)	Placebo (N=72)	VAD (N=69)	Placebo (N=38)	VAD (N=42)	Placebo (N=21)	VAD (N=27)	Placebo (N=13)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects randomized	138 (100.0)	71 (98.6)[3]	69 (100.0)	38 (100.0)	42 (100.0)	21 (100.0)	27 (100.0)	12 (92.3)[3]
Subjects treated	138 (100.0)	72 (100.0)	69 (100.0)	38 (100.0)	42 (100.0)	21 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)
Subjects completing through Week 20[1]	112 (81.2)	63 (87.5)	54 (78.3)	34 (89.5)	35 (83.3)	17 (81.0)	23 (85.2)	12 (92.3)
Subjects discontinued	26 (18.8)	9 (12.5)	15 (21.7)	4 (10.5)	7 (16.7)	4 (19.0)	4 (14.8)	1 (7.7)
Reason for Discontinuation[2]								
Withdrawal due to AE	10 (7.2)	3 (4.2)	7 (10.1)	2 (5.3)	2 (4.8)	1 (4.8)	1 (3.7)	0 (0.0)
Worsening of CKD requiring dialysis	6 (4.3)	4 (5.6)	2 (2.9)	2 (5.3)	2 (4.8)	2 (9.5)	2 (7.4)	0 (0.0)
Withdrawal of informed consent	5 (3.6)	0 (0.0)	4 (5.8)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsening of anemia/symptoms of anemia	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
Subject non-compliance	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sponsor or regulatory decision	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Major protocol deviation	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Other	1 (0.7)[4]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)[4]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event, CKD = chronic kidney disease, ESA = erythropoiesis-stimulating agent

[1] Week 20 = end of double-blind treatment with vadadustat or placebo.

[2] With the exception of "other," reasons for discontinuation are listed in decreasing order of frequency based on the vadadustat column for "all subjects."

[3] Subject 1070001 (Actively Treated study group) was not randomized to treatment but received treatment with placebo.

[4] Subject 1210006 (Previously Treated study group) reported for a study visit on 01 May 2014 and received resupply of study drug. The subject died on 10 May 2014; the date of the last dose of study medication is unknown.

VAD: MT-6548

5.3.5.1—4 Table 7 より引用

(2) 解析対象集団

各解析対象集団に含まれた被験者数を，投与群ごとに表 2.7.6.23－5 に示した．

安全性の解析及び有効性の主要評価項目に関する感度解析は，ITT 集団を対象として実施した．すべての有効性の解析は，MITT 集団を対象として実施した．PP 集団は，有効性主要評価項目（治療期間終了時に Hb 値の目標を達成した被験者の割合）の主要解析の対象とした．

表 2.7.6.23－5　解析対象集団

	Treatment	Analysis Population		
		ITT[1]	MITT[2]	PP[3]
All Subjects	Vadadustat	138	136	102
	Placebo	72[4]	72[4]	58
	Total	**210**	**208**	**160**
ESA Study Group				
Naïve	Vadadustat	69	68	53
	Placebo	38	38	33
	Total	**107**	**106**	**86**
Previously Treated	Vadadustat	42	41	27
	Placebo	21	21	16
	Total	**63**	**62**	**43**
Actively Treated	Vadadustat	27	27	22
	Placebo	13[4]	13[4]	9
	Total	**40**	**40**	**31**

Abbreviations: ESA = erythropoiesis-stimulating agent, HGB = hemoglobin, ITT = intent to treat, MITT = modified intent to treat, PP = per protocol, RBC = red blood cell.

[1] The ITT population includes all randomized subjects who received at least 1 dose of study medication. All of the safety analyses were performed using the ITT population.

[2] The MITT population includes all randomized subjects who received at least 1 dose of study medication and had a baseline (screening or baseline) measurement and at least one post-baseline measurement for HGB and RBC count. All of the efficacy analyses were performed using the MITT population.

[3] The PP population includes all of the subjects in the MITT population who completed the study, had efficacy data through Week 20, were ≥80% compliant with study medication, and had no major protocol deviations. The primary efficacy endpoint was analyzed using the PP population.

[4] Subject 1070001 (Actively Treated study group) was not randomized to treatment but received treatment with placebo and was included in the ITT and MITT populations.

Vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—4 Table 12 より引用

2.7.6.23.2.2　被験者背景

(1)　被験者背景

全体として，被験者の人口統計学的特性及び疾患に関連したベースラインの特性は，投与群間でよく類似していた（表 2.7.6.23－6）．各投与群の被験者の多くは，人種は白人，民族は非ヒスパニック又は非ラテン系，GFRカテゴリーはG4であった．両投与群で，CKDの原因疾患は糖尿病が最も多く，高血圧及び大血管疾患がそれに続いた．ベースラインの年齢，BMI，eGFR，尿中アルブミン／クレアチニン比及びC反応性蛋白の各平均値，過去6ケ月以内に輸血を受けた被験者の割合について，投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった．性別の分布のみ投与群間で差が認められ，女性の割合がプラセボ群｛47.2%（34／72名）｝と比較してMT-6548群｛58.7%（81／138名）｝で高かった．

ESA製剤の使用状況による各被験者集団において，人口統計学的特性及び疾患に関連したベースラインの特性は，投与群間でよく類似していた（表 2.7.6.23－6）．

表 2.7.6.23－6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT 集団）

Characteristic	All Subjects		ESA Study Group					
			Naïve		Previously Treated		Actively Treated	
	VAD (N=138)	Placebo (N=72)	VAD (N=69)	Placebo (N=38)	VAD (N=42)	Placebo (N=21)	VAD (N=27)	Placebo (N=13)
Sex, n (%)								
Male	57 (41.3)	38 (52.8)	34 (49.3)	18 (47.4)	16 (38.1)	14 (66.7)	7 (25.9)	6 (46.2)
Female	81 (58.7)	34 (47.2)	35 (50.7)	20 (52.6)	26 (61.9)	7 (33.3)	20 (74.1)	7 (53.8)
Race, n (%)								
White/Caucasian	83 (60.1)	49 (68.1)	43 (62.3)	22 (57.9)	23 (54.8)	18 (85.7)	17 (63.0)	9 (69.2)
Black/African American	49 (35.5)	19 (26.4)	24 (34.8)	14 (36.8)	16 (38.1)	2 (9.5)	9 (33.3)	3 (23.1)
American Indian	3 (2.2)	1 (1.4)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (3.7)	0 (0.0)
Asian	2 (1.4)	3 (4.2)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Other	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity, n (%)								
Not Hispanic or Latino	103 (74.6)	49 (68.1)	47 (68.1)	25 (65.8)	33 (78.6)	14 (66.7)	23 (85.2)	10 (76.9)
Hispanic or Latino	35 (25.4)	23 (31.9)	22 (31.9)	13 (34.2)	9 (21.4)	7 (33.3)	4 (14.8)	3 (23.1)
Age, years								
n	138	72	69	38	42	21	27	13
Mean (SD)	66.6 (9.97)	65.9 (12.33)	65.2 (9.22)	66.1 (11.43)	68.0 (10.87)	65.0 (14.81)	68.1 (10.25)	66.7 (11.33)
Median	68.0	68.5	67.0	68.5	69.5	65.0	68.0	69.0
Minimum, maximum	37, 86	25, 90	43, 86	25, 84	37, 85	34, 90	40, 85	42, 82
BMI, kg/m^2								
n	138	71	69	38	42	21	27	12
Mean (SD)	31.9 (6.56)	30.0 (7.27)	32.0 (6.59)	31.0 (7.95)	32.1 (6.83)	28.6 (6.97)	31.5 (6.27)	29.5 (5.28)
Median	31.0	30.0	31.0	31.5	31.0	27.0	30.0	30.5
Minimum, maximum	19, 48	14, 45	19, 47	14, 45	20, 48	17, 43	19, 42	21, 37

表 2.7.6.23－6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT 集団）（続き）

Characteristic	All Subjects		ESA Study Group					
			Naïve		Previously Treated		Actively Treated	
	VAD (N=138)	Placebo (N=72)	VAD (N=69)	Placebo (N=38)	VAD (N=42)	Placebo (N=21)	VAD (N=27)	Placebo (N=13)
Diabetes, n (%)								
Yes	106 (76.8)	57 (79.2)	57 (82.6)	29 (76.3)	31 (73.8)	16 (76.2)	18 (66.7)	12 (92.3)
No	32 (23.2)	15 (20.8)	12 (17.4)	9 (23.7)	11 (26.2)	5 (23.8)	9 (33.3)	1 (7.7)
CKD Status, n (%)[1]								
G3a/b	36 (26.1)	18 (25.0)	19 (27.5)	11 (28.9)	8 (19.0)	4 (19.0)	9 (33.3)	3 (23.1)
G4	85 (61.6)	42 (58.3)	44 (63.8)	22 (57.9)	26 (61.9)	13 (61.9)	15 (55.6)	7 (53.8)
G5	17 (12.3)	12 (16.7)	6 (8.7)	5 (13.2)	8 (19.0)	4 (19.0)	3 (11.1)	3 (23.1)
Etiology of CKD, n (%)[2]								
Diabetes	103 (74.6)	51 (70.8)	55 (79.7)	27 (71.1)	30 (71.4)	14 (66.7)	18 (66.7)	10 (76.9)
Hypertension and large vessel disease	78 (56.5)	36 (50.0)	38 (55.1)	22 (57.9)	27 (64.3)	8 (38.1)	13 (48.1)	6 (46.2)
Glomerulonephritis/vasculitis	2 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)
Interstitial nephritis/pyelonephritis	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystic/hereditary/congenital disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
Other	5 (3.6)	7 (9.7)	3 (4.3)	2 (5.3)	2 (4.8)	4 (19.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
eGFR, mL/min/1.73 m^2								
n	138	72	69	38	42	21	27	13
Mean (SD)	25.2 (10.41)	25.0 (11.72)	25.8 (10.22)	27.1 (12.41)	23.2 (11.04)	22.9 (11.81)	27.1 (9.71)	22.4 (8.7)
Median	24.0	23.5	26.0	25.0	21.5	18.0	24.0	22.0
Minimum, maximum	4, 60	7, 59	4, 56	9, 59	8, 60	7, 50	13, 47	13, 37

表 2.7.6.23－6　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ITT 集団）（続き）

Characteristic	All Subjects		ESA Study Group					
			Naïve		Previously Treated		Actively Treated	
	VAD (N=138)	Placebo (N=72)	VAD (N=69)	Placebo (N=38)	VAD (N=42)	Placebo (N=21)	VAD (N=27)	Placebo (N=13)
uACR (mg/g)								
n	130	72	65	38	39	21	26	13
Mean (SD)	1145.5 (1620.69)	1454.6 (2046.51)	1301.7 (1931.21)	1578.9 (2073.99)	1186.1 (1418.31)	1145.1 (1831.55)	694.1 (818.60)	1591.3 (2385.29)
Median	415.5	487.0	342.0	771.5	481.0	452.0	382.5	348.0
Minimum, maximum	3, 9467	6, 8311	4, 9467	6, 8311	3, 5776	12, 7522	4, 3116	7, 8000
ACR Category, n (%)								
<30 mg/g	28 (20.3)	8 (11.1)	15 (21.7)	6 (15.8)	8 (19.0)	1 (4.8)	5 (18.5)	1 (7.7)
30-300 mg/g	31 (22.5)	22 (30.6)	16 (23.2)	10 (26.3)	8 (19.0)	8 (38.1)	7 (25.9)	4 (30.8)
>300 mg/g	71 (51.4)	42 (58.3)	34 (49.3)	22 (57.9)	23 (54.8)	12 (57.1)	14 (51.9)	8 (61.5)
C-reactive Protein, mg/dL								
n	135	70	68	36	41	21	26	13
Mean (SD)	0.7 (0.98)	0.5 (0.61)	0.8 (1.04)	0.5 (0.57)	0.6 (0.72)	0.5 (0.63)	0.8 (1.14)	0.5 (0.72)
Median	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	0.3	0.2	0.2
Minimum, maximum	0.0, 5.2	0.0, 2.8	0.0, 5.2	0.1, 2.8	0.0, 3.4	0.1, 2.6	0.0, 3.7	0.0, 2.4
Blood Transfusion in Previous 6 months, n (%)								
No	136 (98.6)	70 (97.2)	67 (97.1)	36 (94.7)	42 (100.0)	21 (100.0)	27 (100.0)	13 (100.0)
Yes	2 (1.4)	2 (2.8)	2 (2.9)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: ACR = albumin-to-creatinine ratio, BMI = body mass index, CKD = chronic kidney disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESA = erythropoiesis-stimulating agent, ITT = intent to treat, SD = standard deviation, uACR = urine albumin-to-creatinine ratio

[1] G3a/b = GFR, 30-59 mL/min/1.73 m^2; G4 = GFR, 15-29 mL/min/1.73 m^2, G5 = GFR, <15 mL/min/1.73 m^2.

[2] If a subject had more than one reason checked for etiology, all reasons were counted.

VAD: MT-6548

5.3.5.1—4 Table 13 より引用

(2)　治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

20 週間の治療期間中に投与された治験薬の錠数（平均値）は，MT-6548 群よりプラセボ群で多かった（表 2.7.6.23－7）．これは，Week 19 の治験薬の平均投与量が MT-6548 群（3.0 錠/日）と比較してプラセボ群（3.9 錠/日）で多かったことと一致していた．治療期間終了時の MT-6548 の最終平均投与量は 3.0 錠/日（Week 19）であり，450 mg/日（150 mg 錠を 3 錠）の開始用量は，本治験に登録された複合的な被験者集団（ESA 未治療集団，ESA 既治療集団，ESA 治療中集団を含む）において適切であった．

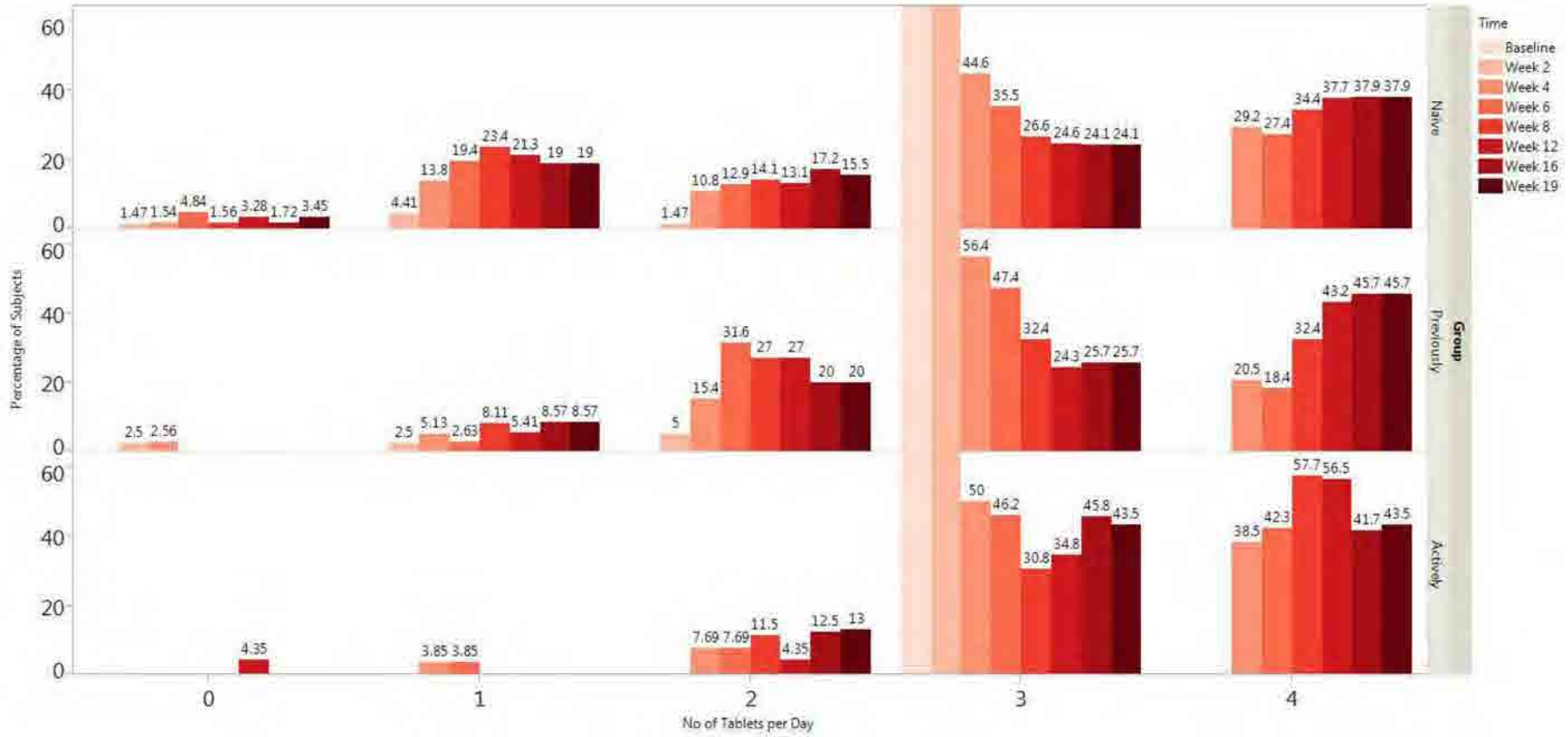
Week 19 の MT-6548 の投与量が 3 錠（450 mg/日）又は 4 錠（600 mg/日）であった被験者の割合は，ESA 未治療集団で 62.1%（36／58 名），ESA 既治療集団で 71.4%（25／35 名），ESA 治療中集団で 87.0%（20／23 名）であった．MT-6548 の処方用量別の被験者の分布を，ESA 製剤の使用状況による被験者集団ごとに図 2.7.6.23－1 に示した．

Week 19 における MT-6548 の 1 日あたりの投与錠数（平均値）は，ESA 未治療集団（2.7 錠/日）と比較して，ESA 既治療集団（3.1 錠/日）及び ESA 治療中集団（3.3 錠/日）で多かった．MT-6548 の 1 日あたりの投与錠数（平均値）は，CKD の重症度が高くなるにつれて減少した（GFR カテゴリーG3a 又は G3b；3.3 錠/日，G4；2.9 錠/日，G5；2.4 錠/日）．

表 2.7.6.23－7　治療期間の治験薬の曝露量（錠数）（ITT 集団及び PP 集団）

Total Number of Tablets Ingested	ITT Population		PP Population	
	VAD (N=138)	Placebo (N=72)	VAD (N=102)	Placebo (N=58)
Mean (SD)	353.1 (148.73)	449.9 (115.34)	399.4 (111.08)	494.5 (40.31)
Median	390.0	497.0	415.5	507.5
Minimum, maximum	1, 560	9, 550	83, 560	371, 550

Abbreviations: ITT = intent to treat, PP = per protocol, SD = standard deviation
VAD: MT-6548
5.3.5.1—4 Table 41 より引用



Abbreviations: ESA = erythropoiesis-stimulating agent, ITT = intent to treat.

図 2.7.6.23－1　ESA 製剤の使用状況による被験者集団ごと及び時点ごとの MT-6548 の処方量（錠数）別の被験者の割合（ITT 集団）

5.3.5.1—4 Figure 4 より引用

(3) 治験薬の用量調節

治験中に治験薬の用量調節を少なくとも1回行った被験者の割合は，MT-6548群｛75.6%（102／135名）｝と比較してプラセボ群｛91.5%（65／71名）｝で高かった．MT-6548群の被験者が用量調節を必要とした回数は比較的少なく，被験者の多く｛88.8%（120／135名｝は20週間の治療期間を通して2回以下の用量調節で安定したHb値を維持できていた．MT-6548の用量調節を行わなかった被験者，用量調節を1回行った被験者，用量調節を2回行った被験者の割合はそれぞれ24.4%（33／135名），45.9%（62／135名），18.5%（25／135名）であった．

治験中に治験薬を少なくとも1回減量した被験者の割合は，プラセボ群（5.6%）と比較してMT-6548群（41.5%）で高かった（表 2.7.6.23－8）．MT-6548群で治験中に治験薬を少なくとも1回減量した被験者の割合（ESA製剤の使用状況による被験者集団ごと）は，ESA未治療集団で45.6%，ESA既治療集団で37.5%，ESA治療中集団で37.0%であった．

治験中に治験薬を少なくとも1回増量した被験者の割合は，MT-6548群（55.6%）と比較してプラセボ群（91.5%）で高く，これはESA製剤の使用状況による各被験者集団においても同様であった．MT-6548群で治験中に治験薬を少なくとも1回増量した被験者の割合（ESA製剤の使用状況による被験者集団ごと）は，ESA未治療集団で52.9%，ESA既治療集団で55.0%，ESA治療中集団で63.0%であった．

表 2.7.6.23－8　治験薬の用量を変更しなかった，減量又は増量した被験者の割合（ITT 集団）

	All Subjects		ESA Study Group					
			Naïve		Previously Treated		Actively Treated	
	VAD (N=138)	Placebo (N=72)	VAD (N=69)	Placebo (N=38)	VAD (N=42)	Placebo (N=21)	VAD (N=27)	Placebo (N=13)
No Change								
Week 2	95.6% (129/135)	98.6% (70/71)	94.1% (64/68)	97.4% (37/38)	95.0% (38/40)	100.0% (21/21)	100.0% (27/27)	100.0% (12/12)
Week 4	55.8% (72/129)	38.6% (27/70)	52.3% (34/65)	44.7% (17/38)	65.8% (25/38)	40.0% (8/20)	50.0% (13/26)	16.7% (2/12)
Week 6	83.2% (104/125)	82.6% (57/69)	83.9% (52/62)	78.9% (30/38)	83.8% (31/37)	84.2% (16/19)	80.8% (21/26)	91.7% (11/12)
Week 8	75.2% (94/125)	88.2% (60/68)	74.2% (46/62)	86.5% (32/37)	70.3% (26/37)	84.2% (16/19)	84.6% (22/26)	100.0% (12/12)
Week 12	75.2% (91/121)	96.9% (63/65)	77.0% (47/61)	94.4% (34/36)	67.6% (25/37)	100.0% (17/17)	82.6% (19/23)	100.0% (12/12)
Week 16	93.0% (107/115)	95.3% (61/64)	96.5% (55/57)	94.3% (33/35)	97.1% (34/35)	94.1% (16/17)	78.3% (18/23)	100.0% (12/12)
Week 19	99.1% (114/115)	100.0% (64/64)	98.2% (56/57)	100.0% (35/35)	100.0% (35/35)	100.0% (17/17)	100.0% (23/23)	100.0% (12/12)
Overall[1]	24.4% (33/135)	8.5% (6/71)	23.5% (16/68)	5.3% (2/38)	25.0% (10/40)	14.3% (3/21)	25.9% (7/27)	8.3% (1/12)
Dose Reduction								
Week 2	4.4% (6/135)	1.4% (1/71)	5.9% (4/68)	2.6% (1/38)	5.0% (2/40)	0% (0/21)	0% (0/27)	0% (0/12)
Week 4	14.7% (19/129)	0% (0/70)	18.5% (12/65)	0% (0/38)	10.5% (4/38)	0% (0/20)	11.5% (3/26)	0% (0/12)
Week 6	12.0% (15/125)	0% (0/69)	11.3% (7/62)	0% (0/38)	16.2% (6/37)	0% (0/19)	7.7% (2/26)	0% (0/12)
Week 8	10.4% (13/125)	0% (0/68)	14.5% (9/62)	0% (0/37)	10.8% (4/37)	0% (0/19)	0% (0/26)	0% (0/12)
Week 12	7.4% (9/121)	0% (0/65)	8.2% (5/61)	0% (0/36)	8.1% (3/37)	0% (0/17)	4.3% (1/23)	0% (0/12)
Week 16	5.2% (6/115)	4.7% (3/64)	0% (0/57)	5.7% (2/35)	2.9% (1/35)	5.9% (1/17)	21.7% (5/23)	0% (0/12)
Week 19	0% (0/115)	0% (0/64)	0% (0/57)	0% (0/35)	0% (0/35)	0% (0/17)	0% (0/23)	0% (0/12)
Overall[1]	41.5% (56/135)	5.6% (4/71)	45.6% (31/68)	7.9% (3/38)	37.5% (15/40)	4.8% (1/21)	37.0% (10/27)	0% (0/12)

表 2.7.6.23－8　治験薬の用量を変更しなかった，減量又は増量した被験者の割合（ITT 集団）（続き）

	All Subjects		ESA Study Group					
			Naïve		Previously Treated		Actively Treated	
	VAD (N=138)	Placebo (N=72)	VAD (N=69)	Placebo (N=38)	VAD (N=42)	Placebo (N=21)	VAD (N=27)	Placebo (N=13)
Dose Increase								
Week 2	0% (0/135)	0% (0/71)	0% (0/68)	0% (0/38)	0% (0/40)	0% (0/21)	0% (0/27)	0% (0/12)
Week 4	28.7% (37/129)	61.4% (43/70)	29.2% (19/65)	55.3% (21/38)	21.1% (8/38)	60.0% (12/20)	38.5% (10/26)	83.3% (10/12)
Week 6	3.2% (4/125)	17.4% (12/69)	1.6% (1/62)	21.1% (8/38)	0% (0/37)	15.8% (3/19)	11.5% (3/26)	8.3% (1/12)
Week 8	14.4% (18/125)	11.8% (8/68)	11.3% (7/62)	13.5% (5/37)	18.9% (7/37)	15.8% (3/19)	15.4% (4/26)	0% (0/12)
Week 12	16.5% (20/121)	3.1% (2/65)	14.8% (9/61)	5.6% (2/36)	24.3% (9/37)	0% (0/17)	8.7% (2/23)	0% (0/12)
Week 16	0.9% (1/115)	0% (0/64)	1.8% (1/57)	0% (0/35)	0% (0/35)	0% (0/17)	0% (0/23)	0% (0/12)
Week 19	0% (0/115)	0% (0/64)	0% (0/57)	0% (0/35)	0% (0/35)	0% (0/17)	0% (0/23)	0% (0/12)
Overall[1]	55.6% (75/135)	91.5% (65/71)	52.9% (36/68)	94.7% (36/38)	55.0% (22/40)	85.7% (18/21)	63.0% (17/27)	91.7% (11/12)

Abbreviations: ESA = erythropoiesis-stimulating agent, ITT = intent to treat

[1] Subjects were counted once per column but could be counted in multiple columns (increase, decrease). Subjects were classified as “no change” if they were not counted in any other column.

VAD: MT-6548

5.3.5.1—4 Table 42 より引用

(4) 治験薬の服用遵守割合

治験薬の服用遵守割合は，治験薬管理記録，被験者への問診，症例報告書に記録された治験薬情報から算出した．

服用遵守割合が80%を超えていた被験者は，MT-6548群で138名中129名（93.4%），プラセボ群で72名中67名（93.1%）であった．

2.7.6.23.2.3 有効性

(1) 主要評価項目（治療期間終了時に Hb 値の目標を達成した被験者の割合）

主要評価項目は，1) Week 19及びWeek 20の平均Hb値が11.0 g/dL以上を達成又は維持したか，2) Week 19及びWeek 20の平均Hb値が投与前の平均Hb値（スクリーニング及びベースライン来院時の2つのHb値の平均値）から1.2 g/dL以上上昇した被験者の割合とした．

Hb値の目標を達成した被験者の割合は，MT-6548群（54.9%）でプラセボ群（10.3%）より有意に高かった（p<0.0001）（表 2.7.6.23－9）．

表 2.7.6.23－9　治療期間終了時に Hb 値の目標を達成した被験者の割合（PP 集団）

Outcome	Vadadustat (N=102)	Placebo (N=58)
Success[1]	56 (54.9%)	6 (10.3%)
Failure[2]	46 (45.1%)	52 (89.7%)
p-value[3]	<0.0001	

Abbreviations: ESA = erythropoiesis-stimulating agent, HGB = hemoglobin, PP = per protocol.
[1] Success: HGB average of Weeks 19 and 20 ≥11.0 g/dL or HGB average of Weeks 19 and 20 ≥1.2 g/dL higher than pre-dose mean. If one of the values was missing, the remaining value was used.
[2] Nonsuccess or received ESA or transfusion rescue.
[3] Fisher's exact test.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—4 Table 16 より引用

(2) 副次評価項目

1) 治験中のいずれかの時点で Hb 値が 13.0 g/dL 以上となった被験者を「failure」とみなした場合の Hb 値反応の解析

MITT 集団の MT-6548 群で主要評価項目の解析において「success」とみなされた被験者 60 名のうち 5 名は，治験中のいずれかの時点で Hb 値が 13.0 g/dL 以上となった．MITT 集団のプラセボ群で主要評価項目の解析において「success」とみなされた被験者 8 名では，治験中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上となった被験者はいなかった．

治験中のいずれかの時点で Hb 値が 13.0 g/dL 以上となった被験者を「failure」とみなし解析した場合でも，Hb 値の目標を達成した被験者の割合は MT-6548 群（40.4%）でプラセボ群（11.1%）より有意に高かった（p<0.0001）（表 2.7.6.23－10）．

表 2.7.6.23－10　治療期間のいずれかの時点において Hb 値が 13.0 g/dL 以上となった被験者を「failure」とみなした場合に，治療期間終了時に Hb 値の目標を達成した被験者の割合（MITT 集団）

Outcome	Vadadustat (N=136)	Placebo (N=72)
Success[1]	55 (40.4%)	8 (11.1%)
Failure[2]	81 (59.6%)	64 (88.9%)
p-value[3]	<0.0001	

Abbreviations: ESA = erythropoiesis-stimulating agent, HGB = hemoglobin, MITT = modified intent to treat.
[1] Success: HGB average of Weeks 19 and 20 ≥11.0 g/dL or HGB average of Weeks 19 and 20 ≥1.2 g/dL higher than pre-dose mean. If one of the values was missing, the remaining value was used.
[2] Nonsuccess or received ESA or transfusion rescue or HGB ≥13.0 g/dL at any time.
[3] Fisher's exact test.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—4 Table 20 より引用

2)　救済治療を受けた被験者を「failure」とみなさない場合の Hb 値反応の解析

MITT 集団の被験者のうち 3 名（MT-6548 群 1 名及びプラセボ群 2 名）は，治験中に ESA 製剤による救済治療を受けたため，主要評価項目の解析で「failure」とみなされた．

ESA 製剤による救済治療を受けた被験者を「failure」とみなさない場合も，Hb 値の目標を達成した被験者の割合は MT-6548 群（44.9%）でプラセボ群（13.9%）より有意に高かった（p<0.0001）（表 2.7.6.23－11）

表 2.7.6.23－11　救済治療を受けた被験者を「failure」とみなさない場合に，治療期間終了時に Hb 値の目標を達成した被験者の割合（MITT 集団）

Outcome	Vadadustat (N=136)	Placebo (N=72)
Success[1]	61 (44.9%)	10 (13.9%)
Failure[2]	75 (55.1%)	62 (86.1%)
p-value[3]	<0.0001	

Abbreviations: HGB = hemoglobin, MITT = modified intent to treat.
[1] Success: HGB average of Weeks 19 and 20 ≥11.0 g/dL or HGB average of Weeks 19 and 20 ≥1.2 g/dL higher than pre-dose mean. If one of the values was missing, the remaining value was used.
[2] Nonsuccess.
[3] Fisher's exact test.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—4 Table 21 より引用

3)　ベースラインの Hb 値を共変量とした Hb 値反応の解析

MITT 集団で Hb 値の目標を達成した被験者の割合は，MT-6548 群（44.1%）でプラセボ群（11.1%）より有意に高かった（p<0.0001）（表 2.7.6.23－12）.

OR の推定値に基づくと，MT-6548 群で「success」とみさなれた被験者は，プラセボ群の約 3.9 倍であった．

表 2.7.6.23－12　治療期間終了時に Hb 値の目標を達成した被験者の割合（MITT 集団）

Outcome	Vadadustat (N=136)	Placebo (N=72)
Success[1]	60 (44.1%)	8 (11.1%)
Failure[2]	76 (55.9%)	64 (88.9%)
p-value[3,4]	<0.0001	

Abbreviations: ESA = erythropoiesis-stimulating agent, HGB = hemoglobin, MITT = modified intent to treat.
[1] Success: HGB average of Weeks 19 and 20 ≥11.0 g/dL or HGB average of Weeks 19 and 20 ≥1.2 g/dL higher than pre-dose mean. If one of the values was missing, the remaining value was used.
[2] Nonsuccess or received ESA or transfusion rescue.
[3] Fisher's exact test.
[4] This table is a duplicate of 5.3.5.1—4 Table 18 and Table 14.2.1.1.2 and is provided to maintain consistency in the presentation of results across the report. An analysis of the hemoglobin response rate with baseline hemoglobin as a covariate is not possible using Fisher's exact test.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—4 Table 22 より引用

4)　各被験者集団（ESA 未治療，ESA 既治療，ESA 治療中）の Hb 値反応の解析

ESA製剤治療集団別のHb値反応はあらかじめ規定された解析であったが，サブグループ解析の評価を行うときはESA既治療集団及びESA治療中集団に登録された被験者が少なかったことを考慮すべきである．

ESA未治療集団でHb値の目標を達成した被験者の割合はMT-6548群（50.0%）でプラセボ群（7.9%）より有意に高かった（p<0.0001）が，ESA既治療集団（p=0.0953）及びESA治療中集団（p=0.1238）では投与群間で有意差は認められなかった（表 2.7.6.23－13）．

ESA治療中集団でMT-6548群とプラセボ群の間でHb値反応に統計的な有意差がなかったという結果は，これらの被験者の登録時のベースラインの平均Hb値が10.6 g/dLであり，被験者のHb値が10 g/dL以上に維持されている場合は投与アルゴリズムで増量が制限されていたため，予測できないものではなかった．

表 2.7.6.23－13　赤血球造血刺激因子製剤治療集団別の治療期間終了時に Hb 値の目標を達成した被験者の割合（MITT 集団）

Outcome	ESA Study Group					
	Naïve		Previously Treated		Actively Treated	
	VAD (N=68)	Placebo (N=38)	VAD (N=41)	Placebo (N=21)	VAD (N=27)	Placebo (N=13)
Success[1]	34 (50.0%)	3 (7.9%)	17 (41.5%)	4 (19.0%)	9 (33.3%)	1 (7.7%)
Failure[2]	34 (50.0%)	35 (92.1%)	24 (58.5%)	17 (81.0%)	18 (66.7%)	12 (92.3%)
p-value[3]	<0.0001		0.0953		0.1238	

Abbreviations: ESA = erythropoiesis-stimulating agent, HGB = hemoglobin, MITT = modified intent to treat

[1] Success: HGB average of Weeks 19 and 20 ≥11.0 g/dL or HGB average of Weeks 19 and 20 ≥1.2 g/dL higher than pre-dose mean. If one of the values was missing, the remaining value was used.

[2] Nonsuccess or received ESA or transfusion rescue.

[3] Fisher's exact test.

VAD: MT-6548

5.3.5.1—4 Table 23 より引用

5) Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数の実測値及びベースラインからの変化量

(a) Hb 値

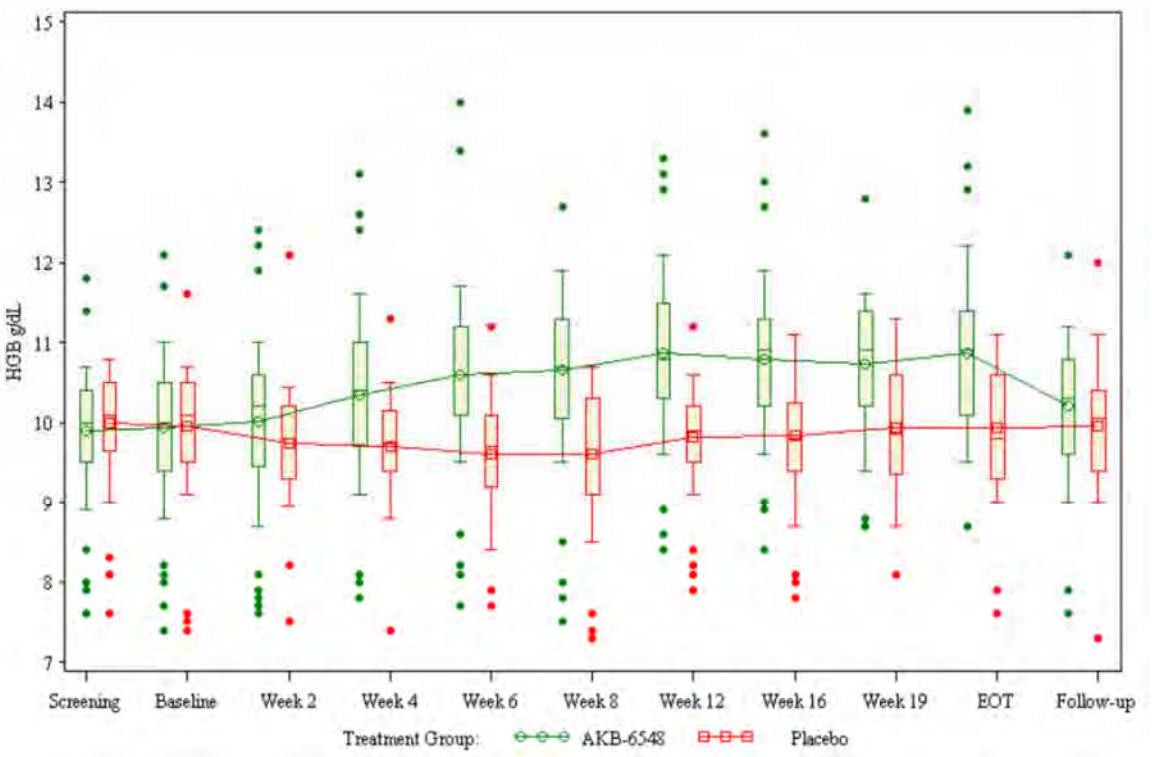
被験者集団全体及び ESA 製剤の使用状況による各被験者集団において，治験期間を通して，MT-6548 群の平均 Hb 値は一貫してベースラインより高く，一貫してプラセボ群より高かった（図 2.7.6.23－2）．

MITT 集団の Hb 値のベースラインからの平均変化量を各群内で比較したところ，MT-6548 群では Week 4 から統計学的に有意な Hb 値のベースラインからの上昇が認められ（p<0.0001），治療期間を通して（Week 6，8，12，16 及び 19 並びに治療期間終了時）持続した．これに対し，プラセボ群では治験期間を通して平均 Hb 値の低下が認められた．Week 2，4，6，8，12，16 及び 19 並びに治療期間終了時において，Hb 値のベースラインからの平均変化量（上昇）は，プラセボ群と比較して MT-6548 群で統計学的に有意に大きかった（表 2.7.6.23－14）．MT-6548 群では治療期間終了時に治験薬投与を中止した後に Hb 値がベースライン値近くまで低下し，投与終了後の追跡調査来院時（治験薬の最終投与から 4 週間後）には，MT-6548 群とプラセボ群の間で Hb 値のベースラインからの平均変化量に統計学的な有意差は認められなかった．

ESA 未治療集団及び ESA 既治療集団における Hb 値の変化の傾向は，被験者集団全体の傾向と一致していた．ESA 未治療及び ESA 既治療のいずれの集団でも，MT-6548 群では Week 4 から統計学的に有意な Hb 値のベースラインからの上昇が認められ，治療期間を通して持続した．Hb 値のベースラインからの平均変化量（上昇）は，ESA 未治療集団では Week 2 から治療期間終了時まで，ESA 既治療集団では Week 4 から治療期間終了時まで，プラセボ群と比較して MT-6548 群で統計学的に有意に大きかった（表 2.7.6.23－14）．

ESA 治療中集団の MT-6548 群では，Week 2 を除くすべての時点で安定した平均 Hb 値を維持した．これに対し，プラセボ群では治療期間中に一貫して平均 Hb 値のベースラインからの低下が認められた（Week 2，4，6，8 及び 16 で統計学的に有意であった）．ESA 治療中集団の MT-6548 群及びプラセボ群におけるこれらの Hb 値の変化の傾向は予測されていた．ESA 治療中集団の被験者は ESA 療法から切り替えることから，MT-6548 群では安定した Hb 値を維持し，プラセボ群では低下することが予測された．Week 2，4，6，8 及び 16 の Hb 値について，MT-6548 群とプラセボ群の間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.6.23－14）．

全被験者



ESA 未治療集団

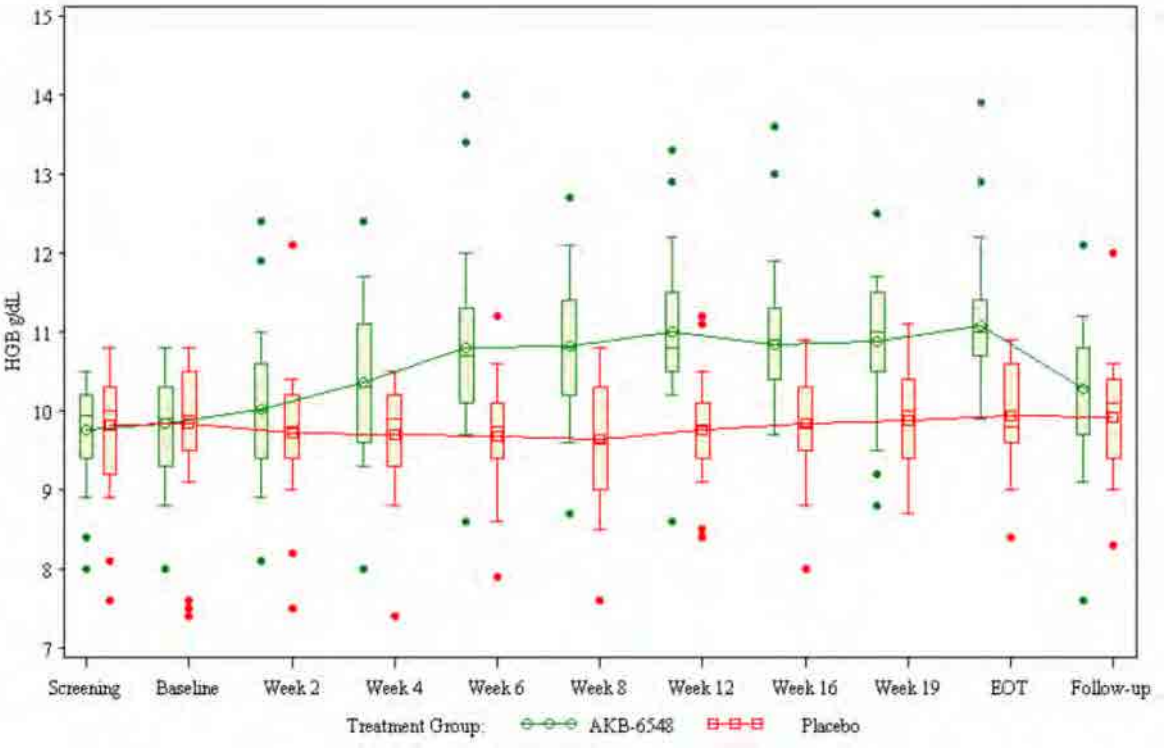
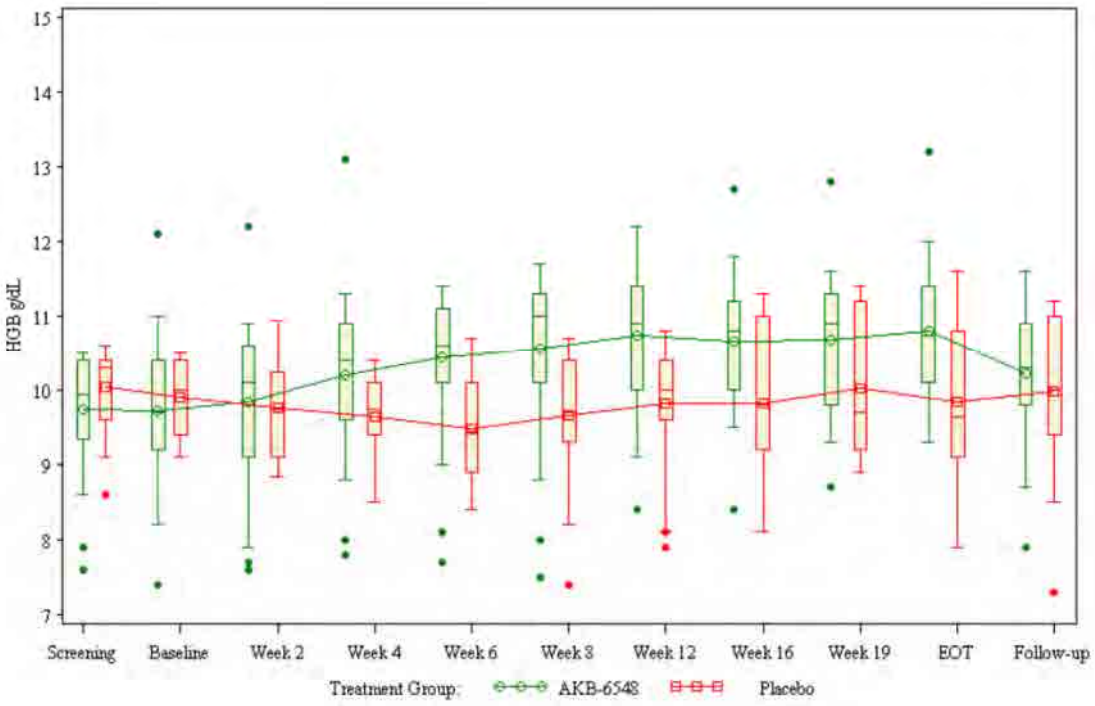
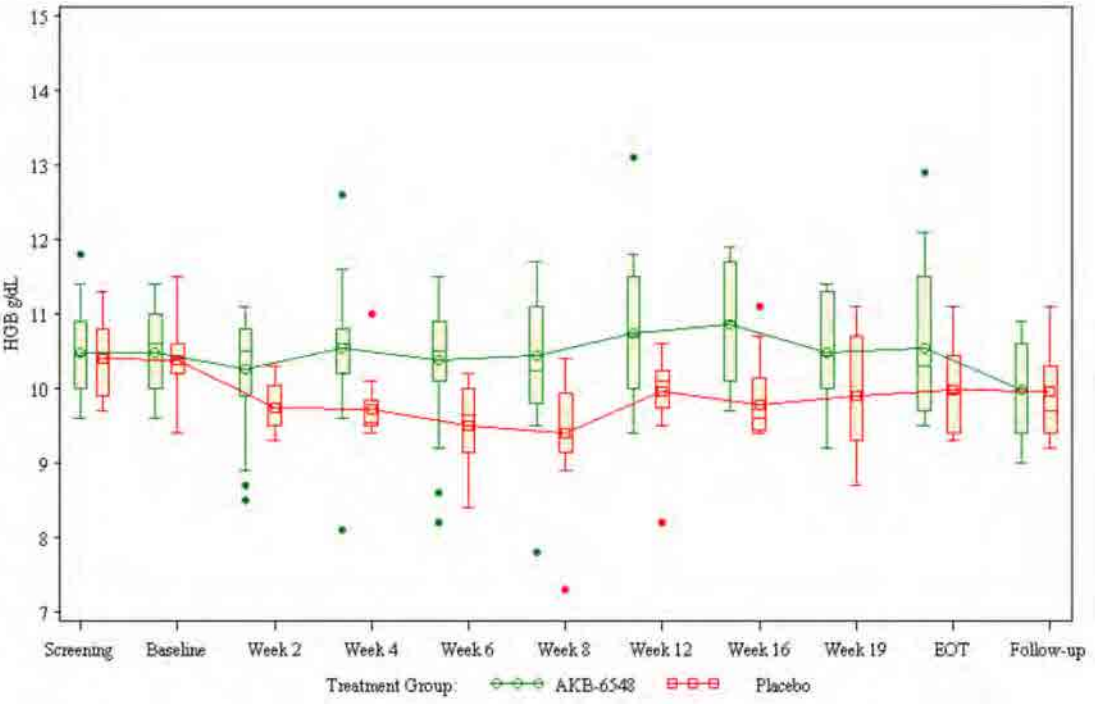


図 2.7.6.23－2　平均 Hb 値（g/dL）の推移（MITT 集団）

ESA 既治療集団



ESA 治療中集団



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

図 2.7.6.23－2　平均 Hb 値（g/dL）の推移（MITT 集団）（続き）

5.3.5.1—4 Figure 2 より引用

表 2.7.6.23－14　Hb 値のベースラインからの平均変化量（g/dL）（MITT 集団）

Visit	Statistic	All Subjects		ESA Study Group					
				Naïve		Previously Treated		Actively Treated	
		VAD (N=136)	Placebo (N=72)	VAD (N=68)	Placebo (N=38)	VAD (N=41)	Placebo (N=21)	VAD (N=27)	Placebo (N=13)
Baseline	n	135	72	67	38	41	21	27	13
	Mean value (SD)	9.9 (0.86)	10.0 (0.79)	9.8 (0.72)	9.9 (0.89)	9.7 (1.04)	9.9 (0.56)	10.5 (0.66)	10.4 (0.71)
Week 2	n	131	70	65	38	39	20	27	12
	Mean change (SD)	0.1 (0.76)	-0.2 (0.56)	0.2 (0.80)	-0.1 (0.55)	0.2 (0.75)	-0.2 (0.54)	-0.2 (0.54)	-0.6 (0.52)
	p-value[1]	0.0019		0.0299		0.0810		0.0437	
Week 4	n	126	68	63	38	38	18	25	12
	Mean change (SD)	0.4 (0.87)	-0.3 (0.68)	0.5 (0.92)	-0.1 (0.70)	0.5 (0.79)	-0.2 (0.56)	0.0 (0.72)	-0.6 (0.68)
	p-value[1]	<0.0001		0.0003		0.0014		0.0236	
Week 6	n	123	67	61	37	37	18	25	12
	Mean change (SD)	0.6 (1.06)	-0.4 (0.84)	0.9 (1.05)	-0.2 (0.71)	0.7 (0.94)	-0.5 (0.82)	-0.2 (0.82)	-0.9 (1.07)
	p-value[1]	<0.0001		<0.0001		<0.0001		0.0427	
Week 8	n	124	67	61	36	37	19	26	12
	Mean change (SD)	0.7 (1.09)	-0.4 (0.88)	0.9 (1.06)	-0.3 (0.82)	0.8 (1.03)	-0.3 (0.81)	-0.1 (0.86)	-1.0 (1.00)
	p-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0001		0.0102	
Week 12	n	121	64	61	35	37	17	23	12
	Mean change (SD)	0.9 (1.07)	-0.2 (0.86)	1.1 (1.02)	-0.1 (0.84)	1.0 (0.96)	-0.2 (0.94)	0.1 (1.06)	-0.4 (0.87)
	p-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0001		0.1365	
Week 16	n	113	64	55	35	35	17	23	12
	Mean change (SD)	0.8 (1.06)	-0.2 (0.96)	0.9 (0.96)	-0.1 (0.97)	0.9 (1.09)	-0.2 (1.02)	0.3 (1.11)	-0.6 (0.81)
	p-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0015		0.0284	

表 2.7.6.23－14　Hb 値のベースラインからの平均変化量（g/dL）（MITT 集団）（続き）

Visit	Statistic	All Subjects		ESA Study Group					
				Naïve		Previously Treated		Actively Treated	
		VAD (N=136)	Placebo (N=72)	VAD (N=68)	Placebo (N=38)	VAD (N=41)	Placebo (N=21)	VAD (N=27)	Placebo (N=13)
Week 19	n	110	56	54	29	34	15	22	12
	Mean change (SD)	0.7 (1.06)	-0.2 (0.93)	0.9 (0.92)	-0.1 (0.81)	0.9 (1.05)	0.0 (0.94)	-0.1 (1.03)	-0.5 (1.17)
	p-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0060		0.3695	
EOT	n	105	63	50	33	32	18	23	12
	Mean change (SD)	0.9 (1.16)	-0.1 (0.93)	1.2 (1.04)	0.1 (0.85)	1.0 (1.14)	-0.1 (0.98)	0.0 (1.09)	-0.4 (1.09)
	p-value[1]	<0.0001		<0.0001		0.0008		0.2943	
Follow-up	n	111	66	55	34	35	19	21	13
	Mean change(SD)	0.2 (0.99)	0.0 (0.97)	0.4 (0.90)	0.1 (1.0)	0.5 (0.91)	0.0 (0.80)	-0.6 (0.93)	-0.4 (1.07)
	p-value[1]	0.1139		0.1938		0.0729		0.5797	

Abbreviations: EOT = end of treatment, ESA = erythropoiesis-stimulating agent, MITT = modified intent to treat, SD = standard deviation
[1] P-value is from a t-test comparing the mean change from baseline in the vadadustat group with that in the placebo group.
VAD: MT-6548
5.3.5.1—4 Table 27 より引用

(b)　ヘマトクリット及びRBC

MITT集団におけるヘマトクリット及びRBCの変化の傾向は, Hb値と同様であった. MT-6548群ではヘマトクリットはWeek 2までに，また，RBCはWeek 4までに，平均値の統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められ（それぞれ$p<0.0001$），治療期間終了時まで持続した．これに対し，プラセボ群では概して，治験期間を通してヘマトクリット及びRBCの平均値は低下した．群間解析を行ったところ，ヘマトクリット及びRBCのベースラインからの平均変化量（上昇）は，治療期間を通して（Week 2，4，6，8，12，16及び19並びに治療期間終了時）プラセボ群と比較してMT-6548群で統計学的に有意に大きかった. MT-6548群では治療期間終了時に治験薬投与を中止した後にヘマトクリット及びRBCがいずれもベースライン値近くまで低下し，投与終了後の追跡調査来院時（治験薬の最終投与から4週間後）には，MT-6548群とプラセボ群の間でヘマトクリット及びRBCのベースラインからの平均変化量に統計学的な有意差は認められなかった.

ESA未治療集団及びESA既治療集団におけるヘマトクリット及びRBCの変化の傾向は被験者集団全体の傾向と一致しており，概して，Week 2までにヘマトクリット及びRBCはベースラインから統計学的に有意に上昇し, 治療期間を通して持続したこと, 並びに, 治療期間を通してヘマトクリット及びRBC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群で統計学的に有意に大きかったことが示された.

ESA治療中集団におけるヘマトクリット及びRBCの変化の傾向は前述のHb値と類似しており，MT-6548群では安定した値を維持し，プラセボ群では統計学的に有意に低下した．ESA治療中集団の被験者はESA療法から切り替えたことから，MT-6548群では安定したヘマトクリット及びRBCを維持し, プラセボ群では低下することが予測された.

(c)　網状赤血球数

MT-6548群では，Week 2で平均網状赤血球数のベースラインからの上昇（ベースラインから約$0.02\times10^6/\mu L$の上昇）が認められた．その後，平均網状赤血球数は低下した後に安定した．ESA未治療集団及びESA既治療集団において，また，程度は小さいがESA治療中集団においても，同様の網状赤血球数の変化の傾向が認められた.

(d)　輸血及び／又はESA製剤による救済治療を必要とした被験者

治験中に輸血による救済治療を受けた被験者の割合はプラセボ群で72名中1名（1.4%）で, この1名（ESA未治療集団）は赤血球製剤1.0単位の投与を受けた. MT-6548群の136名のうち，治験中に輸血による救済治療を受けた被験者はいなかった.

治験中にESA製剤による救済治療を受けた被験者は，MT-6548群｛4.4%（6／136名）｝でプラセボ群｛16.7%（12／72名）｝より少なく（表 2.7.6.23－15），その結果, MT-6548群ではプラセボ群より被験者1名あたりのエポエチンアルファ（遺伝子組換え）の投与回数の平均値及び中央値が低値であり，エポエチンアルファ（遺伝子組換

え）の総投与量の平均値及び中央値が低値であった.

表 2.7.6.23－15　治験期間中に ESA 製剤による救済治療を必要とした被験者の割合及び ESA 製剤の投与量（MITT 集団）

Parameter	Vadadustat (N=136)	Placebo (N=72)
ESA Rescue		
Yes	6 (4.4%)	12 (16.7%)
No	130 (95.6%)	60 (83.3%)
Rescue Medication		
Epoetin alfa	6 (4.4%)	9 (12.5%)
Darbepoetin alfa[1]	0 (0.0%)	3 (4.2%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total Dose of Epoetin Alfa, n (%)		
Number of doses per subject		
Mean	1.7	2.8
Standard deviation	1.63	1.79
Median	1.0	2.0
Minimum, maximum	1, 5	1, 5
Total amount per subject (units)		
Mean	26000.0	47222.2
Standard deviation	16000.00	36151.69
Median	20000.0	40000.0
Minimum, maximum	6000, 50000	10000, 110000

Abbreviations: ESA = erythropoiesis-stimulating agent, MITT = modified intent to treat.
[1] Dosing data for darbepoetin alfa (only used by subjects in the placebo group) are provided in 5.3.5.1—4 Table 14.2.7.2.1.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—4 Table 25 より引用

6)　輸血又は ESA 製剤による救済治療を初めて実施するまでの時間

PP集団において，治験中に輸血又はESA製剤による救済治療を受けた被験者の割合は，MT-6548群で102名中2名（2.0%），プラセボ群で58名中9名（15.5%）であった（表 2.7.6.23－16）．ハザード比に基づくと，プラセボ群の被験者では治験中に輸血又はESA製剤による救済治療を必要とする可能性がMT-6548群の被験者の約8.4倍高かった（p=0.0011）．初回救済治療／打ち切りまでの平均期間は，MT-6548群（24.0週間）でプラセボ群（22.7週間）より長かった.

MITT集団の結果からも，MT-6548群の被験者では輸血又はESA製剤による救済治療を必要とする可能性がプラセボ群の被験者より低いことが示された. ハザード比に基づくと，MITT集団において，プラセボ群の被験者では治験中に輸血又はESA製剤による救済治療を必要とする可能性がMT-6548群の被験者の約4.1倍高かった（p=0.0017）．初回救済治療／打ち切りまでの平均期間は，MT-6548群で21.6週間，プラセボ群で21.2週

間であった.

表 2.7.6.23－16　輸血又は ESA 製剤による救済治療を初めて実施するまでの時間（MITT 及び PP 集団）

	PP Population		MITT Population	
	VAD (N=102)	Placebo (N=58)	VAD (N=136)	Placebo (N=72)
Number assessed	102	58	136	72
Number (%) with rescue	2 (2.0)	9 (15.5)	6 (4.4)	13 (18.1)
Number (%) censored (no rescue)	100 (98.0)	49 (84.5)	130 (95.6)	59 (81.9)
Hazard ratio (95% CI)		8.4 (1.8, 38.8)		4.1 (1.6, 10.9)
Log-rank p-value (2-sided test)		0.0011		0.0017
Mean (SD) time to rescue/censoring[1] (weeks)	24.0 (1.97)	22.7 (4.02)	21.6 (6.08)	21.2 (5.71)

Abbreviations: CI = confidence interval, ESA = erythropoiesis-stimulating agent, MITT = modified intent to treat, PP = per protocol, SD = standard deviation

[1] Data for subjects who did not require transfusion or ESA rescue during the study were censored at the time of their last visit (follow-up visit 4 weeks after the end of therapy).

VAD: MT-6548

5.3.5.1—4 Table 26 より引用

2.7.6.23.2.4　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 2.7.6.23－17に示した．有害事象を少なくとも1件認めた被験者の割合は，MT-6548群｛74.6%（103／138名）｝及びプラセボ群｛73.6%（53／72名）｝で類似していた．しかしながら，実薬が投与されたときに想定されるとおり，副作用を少なくとも1件認めた被験者の割合｛MT-6548群；25.4%（35／138名），プラセボ群；11.1%（8／72名）｝及び中止に至った有害事象を認めた被験者の割合｛MT-6548群；7.2%（10／138名），プラセボ群；4.2%（3／72名）｝は，MT-6548群で高かった．両投与群の多くの有害事象は程度が軽度又は中等度で，程度が高度の有害事象の発現割合はMT-6548群｛14.5%（20／138名）｝及びプラセボ群｛12.5%（9／72名）｝で類似していた.

表 2.7.6.23－17　有害事象の要約（ITT 集団）

Category	VAD (N=138) n (%)	Placebo (N=72) n (%)
Number of TEAEs	453	186
Subjects with at least one TEAE	103 (74.6)	53 (73.6)
Subjects with drug-related TEAE	35 (25.4)	8 (11.1)
Subjects with a severe TEAE	20 (14.5)	9 (12.5)
Subjects with TEAE leading to study withdrawal	10 (7.2)	3 (4.2)
Subjects with at least one SAE	33 (23.9)	11 (15.3)
Subjects with at least one drug-related SAE	3 (2.2)	0 (0.0)
Deaths	3 (2.2)	0 (0.0)

Abbreviations: ITT = intent to treat, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event
VAD: MT-6548
5.3.5.1—4 Table 46 より引用

2)　有害事象の表示

いずれかの投与群で5%以上の被験者で認められた有害事象を表 2.7.6.23－18に示した．MT-6548群で認められた有害事象のプロファイルは，プラセボ群と類似していた．下痢，悪心，高カリウム血症及び高血圧は，プラセボ群と比較してMT-6548群で発現割合が高かった（発現割合の群間差が5%超であった）．一方，胃腸出血及び上気道感染は，プラセボ群の方が発現割合が高かった．両投与群における多くの有害事象は，程度が軽度又は中等度であった．

高カリウム血症の発現割合は，プラセボ群｛0%（0／72名）｝と比較してMT-6548群｛5.1%（7／138名）｝で高かった．高カリウム血症はすべて，治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され，高カリウム血症によりMT-6548の投与を中止した被験者はいなかった．高カリウム血症を発現したすべての被験者は，高カリウム血症の既往，高カリウム血症を引き起こすと考えられている薬剤の併用，スクリーニング期間又はベースラインの血清カリウム高値又はそれに伴う入院といった複数のリスク要因を有していた．治験中の血清カリウムの変化について，MT-6548群で一定の傾向は見られなかった．

高血圧に関連した有害事象（PTが「高血圧」，報告者の使用した用語が「高血圧の悪化」「進行性高血圧」及び「高血圧クリーゼ」）の発現割合は，プラセボ群｛2.8%（2／72名）｝と比較してMT-6548群｛9.4%（13／138名）｝で高かった．高血圧として報告された有害事象はすべて，高血圧の既往を有する被験者で認められた．MT-6548群の1名（0.7%）で認められた高血圧は，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された．

治験中の血圧及び脈拍数の変化について，MT-6548群で一定の傾向は見られなかった．

表 2.7.6.23－18　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 5%以上の被験者に認められた事象：ITT 集団）

MedDRA System Organ Class[1]/ Preferred Term[2]	**MedDRA 器官別大分類**／基本語	**VAD (N=138)** n (%)	**Placebo (N=72)** n (%)
Subjects with at least one TEAE		**103 (74.6)**	**53 (73.6)**
Total number of TEAEs		**453**	**186**
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**		
Diarrhoea	下痢	14 (10.1)	3 (4.2)
Nausea	悪心	14 (10.1)	3 (4.2)
Constipation	便秘	5 (3.6)	4 (5.6)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0 (0.0)	4 (5.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**		
Fatigue	疲労	12 (8.7)	5 (6.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10 (7.2)	7 (9.7)
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**		
Urinary tract infection	尿路感染	9 (6.5)	6 (8.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.4)	5 (6.9)
Metabolism And Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**		
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (5.1)	0 (0.0)
Nervous System Disorders	**神経系障害**		
Headache	頭痛	8 (5.8)	2 (2.8)
Dizziness	浮動性めまい	7 (5.1)	3 (4.2)
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**		
Renal failure acute	急性腎不全	10 (7.2)	4 (5.6)
Renal failure chronic	慢性腎不全	7 (5.1)	3 (4.2)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器，胸郭および縦隔障害**		
Dyspnoea	呼吸困難	6 (4.3)	4 (5.6)
Vascular Disorders	**血管障害**		
Hypertension	高血圧	11 (8.0)	2 (2.8)
Hypotension	低血圧	6 (4.3)	4 (5.6)

Abbreviations: ITT = intent to treat, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
[1] MedDRA System Organ Classes are listed in alphabetical order.
[2] MedDRA Preferred Terms in each System Organ Class are listed in decreasing order of frequency based on the vadadustat column. Subjects who experienced the same event more than once were counted only once for that event.
VAD: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version: 15.1
5.3.5.1—4 Table 47 より引用（一部改変）

3)　副作用の表示

いずれかの投与群で2名以上に認められた副作用を表 2.7.6.23－19に示した．

MT-6548群で最も多く認められた副作用（発現割合）は，下痢｛4.3%（6／138名）｝及び悪心｛4.3%（6／138名）｝であった．一方，プラセボ群で最も多く認められた副作用（発現割合）は，下痢｛2.8%（2／72名）｝であった．

表 2.7.6.23－19　器官別大分類及び基本語別副作用（いずれかの投与群において 2 名以上に認められた事象：ITT 集団）

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term[1,2]	**MedDRA 器官別大分類**／基本語	**VAD (N=138)** n (%)	**Placebo (N=72)** n (%)
Subjects with at least one drug-related TEAE		**35 (25.4)**	**8 (11.1)**
Total number of drug-related TEAEs		**58**	**14**
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**		
Diarrhoea	下痢	6 (4.3)	2 (2.8)
Nausea	悪心	6 (4.3)	1 (1.4)
Constipation	便秘	2 (1.4)	0 (0.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**		
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (1.4)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	2 (1.4)	1 (1.4)
Immune System Disorders	**免疫系障害**		
Angioedema	血管浮腫	2 (1.4)	0 (0.0)
Nervous System Disorders	**神経系障害**		
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.2)	0 (0.0)
Headache	頭痛	2 (1.4)	0 (0.0)
Syncope	失神	2 (1.4)	0 (0.0)
Psychiatric Disorders	**精神障害**		
Insomnia	不眠症	2 (1.4)	1 (1.4)
Vascular Disorders	**血管障害**		
Hypotension	低血圧	2 (1.4)	0 (0.0)

Abbreviations: ITT = intent to treat, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
[1] MedDRA System Organ Classes are listed in alphabetical order.
[2] MedDRA Preferred Terms are listed in decreasing order of frequency based on the vadadustat group. Subjects who experienced the same event more than once were counted only once for that event.
VAD: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version:15.1
5.3.5.1―4 Table 48 より引用（一部改変）

4)　死亡

MT-6548を投与された138名中3名が死亡し，死亡率は2.2%（3／138名）であった．これら被験者の死亡の原因は，心筋虚血，心突然死及び心停止であった．心筋虚血による死亡は，治療期間中（Day 37）に発生した．この被験者は自宅で死亡したため，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断され，剖検は行われなかった（つまり，治験担当医師は本事象が治験薬と関連している可能性を排除できなかった）．心突然死は投与終了2日後に発生し，心停止による死亡は，高度の末梢動脈疾患及びそれに伴う左大腿切断のための長期入院中に発生した．これら2名の死亡は，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．プラセボを投与された72名で，死亡は報告されなかった．

以下，死亡例の詳細を簡潔に叙述する．

(a)　被験者 1210006：心筋虚血による死亡

65 歳の肥満の黒人女性で，ステージ 3 の CKD，2 型糖尿病，高血圧及び末梢血管疾患の病歴を有していた．治験薬投与開始から約 5 週間後に死亡した．死亡状況に関する更なる情報を家族から入手することはできなかった．剖検は実施されず，監察医によると死亡の原因は虚血性心疾患であった．被験者は複数の心臓のリスク因子を有していたが，剖検が実施されず，明らかに死亡と無関係であることが示されていないことから，治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連あるかもしれない」と評価された．

(b)　被験者 1270002：心突然死による死亡

70 歳の肥満の白人男性で，ステージ 4 の CKD，2 型糖尿病，高血圧，うっ血心不全，心房細動，肺高血圧症を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（24 時間酸素療法実施中），睡眠時無呼吸症候群，高脂血症及び痛風の病歴を有していた．最終投与の来院（Week 20）の 2 日後に，心突然死で死亡した．治験担当医師は，本事象は治験薬との関連はなく，被験者の基礎疾患である慢性心不全と心房細動に関連していると評価した．

(c)　被験者 1280001：心停止による死亡

54 歳の白人女性で，ステージ 3 の CKD，高血圧，消化性潰瘍，高脂血症の病歴及び 40 箱/年の喫煙歴を有していた．4 日間左下肢の痛みが悪化し，（治験薬投与開始から約 2 ケ月後に）緊急治療室に収容された．被験者は，低血圧（73／48 mmHg），左足の虚血及び敗血症のため，集中治療室に収容された．膝上切断，急性腎不全，頻脈，右前頭葉梗塞，高カリウム血症，心停止及び挿管や人工呼吸器を必要とする代謝性アシドーシスにより，更に複雑な経過をたどった．その後，被験者は 2 回目の心停止を発現し，生命維持装置を外されて死亡した．この死亡は治験薬との関連はなく，多数の併発事象の合併に起因していると考えられた．

5)　重篤な有害事象

治験期間を通して，計62件の重篤な有害事象が報告された（表 2.7.6.23－20）．少なくとも1件の重篤な有害事象を認めた被験者の割合は，MT-6548群で23.9%（33／138名），プラセボ群で15.3%（11／72名）であった．発現割合に差が認められた主な要因は，「腎および尿路障害（SOC）」の発現割合がMT-6548群で高かった｛MT-6548群；10.1%（14／138名），プラセボ群；2.8%（2／72名）｝こと及び重篤な感染症に関連した事象の発現割合がプラセボ群で高かった｛プラセボ群；8.3%（6／72名），MT-6548群；2.9%（4／138名）｝ことであった．他の重篤な有害事象は，いずれかの投与群の少数の被験者で報告された．

腎に関連した重篤な有害事象を認めた被験者の割合は，MT-6548群｛9.4%（13／138名）｝でプラセボ群｛2.8%（2／72名）｝より高かった．更に検討したところ，少なくとも1件の腎及び／又は透析に関連した有害事象を発現した被験者の割合は，MT-6548群

とプラセボ群で同程度｛MT-6548群；13.0%（18／138名），プラセボ群；12.5%（9／72名）｝であり，また，透析を必要とした有害事象を発現した被験者の割合も同程度｛MT-6548群；8.0%（11／138名），プラセボ群；9.7%（7／72名）｝であった（表 2.7.6.23－21）．同様に，透析を必要とするCKDの増悪により治験を中止した被験者の割合は，MT-6548群とプラセボ群で同程度｛MT-6548群；4.3%（6／138名），プラセボ群；5.6%（4／72名）｝であった．腎に関連した重篤な有害事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象はなかった．

表 2.7.6.23－20　器官別大分類及び基本語別重篤な有害事象（ITT 集団）

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term[1,2]	**MedDRA 器官別大分類**／基本語	**VAD (N=138)**	**Placebo (N=72)**
		n (%)	**n (%)**
Subjects with at least one treatment-emergent SAE		**33 (23.9)**	**11 (15.3)**
Number of treatment-emergent SAEs		**49**	**13**
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**	**14 (10.1)**	**2 (2.8)**
Renal failure acute	急性腎不全	7 (5.1)	2 (2.8)
Renal failure chronic	慢性腎不全	6 (4.3)	0 (0.0)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	1 (0.7)	0 (0.0)
Goodpasture’s syndrome	グッドパスチャー症候群	1 (0.7)	0 (0.0)
Kidney fibrosis	腎線維症	1 (0.7)	0 (0.0)
Renal tubular necrosis	腎尿細管壊死	1 (0.7)	0 (0.0)
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	**4 (2.9)**	**6 (8.3)**
Pneumonia	肺炎	2 (1.4)	1 (1.4)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.7)	0 (0.0)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.7)	0 (0.0)
Cryptosporidiosis infection	クリプトスポリジウム感染	0 (0.0)	1 (1.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)
Osteomyelitis	骨髄炎	0 (0.0)	1 (1.4)
Pneumonia influenzal	インフルエンザ性肺炎	0 (0.0)	1 (1.4)
Urosepsis	尿路性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)
Nervous System Disorders	**神経系障害**	**4 (2.9)**	**0 (0.0)**
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.7)	0 (0.0)
Diabetic autonomic neuropathy	糖尿病性自律神経ニューロパチー	1 (0.7)	0 (0.0)
Hypoglycaemic unconsciousness	低血糖性意識消失	1 (0.7)	0 (0.0)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.7)	0 (0.0)
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	**4 (2.9)**	**1 (1.4)**
Fluid overload	水分過負荷	2 (1.4)	1 (1.4)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (0.7)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.7)	0 (0.0)
Cardiac Disorders	**心臓障害**	**3 (2.2)**	**0 (0.0)**
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.7)	0 (0.0)
Cardiac arrest	心停止	1 (0.7)	0 (0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.7)[3]	0 (0.0)

表 2.7.6.23－20　器官別大分類及び基本語別重篤な有害事象（ITT 集団）（続き）

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term[1,2]	**MedDRA 器官別大分類／基本語**	**VAD (N=138)**	**Placebo (N=72)**
		n (%)	**n (%)**
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (2.2)**	**0 (0.0)**
Asthenia	無力症	1 (0.7)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	1 (0.7)	0 (0.0)
Sudden cardiac death	心突然死	1 (0.7)	0 (0.0)
Systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	1 (0.7)	0 (0.0)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器，胸郭および縦隔障害**	**3 (2.2)**	**1 (1.4)**
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	2 (1.4)	0 (0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.7)	0 (0.0)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.4)
Vascular Disorders	**血管障害**	**3 (2.2)**	**0 (0.0)**
Accelerated hypertension	進行性高血圧	1 (0.7)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	1 (0.7)	0 (0.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (0.7)	0 (0.0)
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**1 (0.7)**	**2 (2.8)**
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.7)	0 (0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0 (0.0)	1 (1.4)
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (1.4)
Psychiatric Disorders	**精神障害**	**1 (0.7)**	**1 (1.4)**
Mental status changes	精神状態変化	1 (0.7)	1 (1.4)
Ear and Labyrinth Disorders	**耳および迷路障害**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**
Vertigo	回転性めまい	1 (0.7)	0 (0.0)
Immune System Disorders	**免疫系障害**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**
Angioedema	血管浮腫	1 (0.7)[4]	0 (0.0)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害，中毒および処置合併症**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**
Cerebral haemorrhage traumatic	外傷性脳出血	1 (0.7)	0 (0.0)
Investigations	**臨床検査**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.7)[3]	0 (0.0)

Abbreviations: ITT = intent to treat, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = serious adverse event

[1] Subjects who experienced more than one event within a System Organ Class were counted only once in the System Organ Class. Subjects who experienced the same event more than once were counted only once for that event.

[2] MedDRA System Organ Classes and Preferred Terms are listed in decreasing order of frequency based on the vadadustat column.

[3] This event was considered to have a possible relationship to the study medication.

[4] This event was considered to have a probable relationship to the study medication.

VAD: MT-6548

MedDRA version, MedDRA/J version:15.1

5.3.5.1—4 Table 49 より引用（一部改変）

表 2.7.6.23－21　有害事象：急性及び慢性腎不全（ITT 集団）

Category	VAD (N=138) n (%)	Placebo (N=72) n (%)
Subjects with any renal- and/or dialysis related AE	18 (13.0)	9 (12.5)
Subjects with any renal-related SAE	13 (9.4)[1]	2 (2.8)
Subjects with events that required dialysis	11 (8.0)	7 (9.7)
No renal-related AE but **nonrenal** SAE that required dialysis	1 (0.7)	2 (2.8)
Renal-related AE with no associated SAE but required dialysis	0 (0.0)	2 (2.8)
Renal-related AE with associated **nonrenal** SAE that required dialysis	0 (0.0)	1 (1.4)
Renal-related SAE that required dialysis	10 (7.2)	2 (2.8)
Subjects with renal-related SAE/AE not requiring dialysis	7 (5.1)	2 (2.8)
Renal-related AE not requiring dialysis	4 (2.9)	2 (2.8)
Renal-related SAE not requiring dialysis	3 (2.2)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event, ITT = intent to treat, SAE = serious adverse event
[1] One of the 14 AKB-6548-treated subjects who was reported to have a renal-related SAE (see 5.3.5.1—4 Table 49) is not included in this table. This subject (Subject 1490001, Previously Treated study group) was admitted to the hospital for worsening Goodpasture's syndrome after receiving 1 dose of study medication (no other renal-related events were reported).
VAD, AKB-6548: MT-6548
5.3.5.1—4 Table 50 より引用

6)　重篤な副作用

重篤な副作用を認めた被験者の割合は，MT-6548群で2.2%（3／138名）であった（表 2.7.6.23－22）．その内訳は，肝機能検査異常（ESA未治療群の1名），血管浮腫（ESA未治療群の1名）及び心筋虚血（ESA既治療群の1名；死亡に至った）であった．

肝機能検査値異常は，治験担当医師によりMT-6548と「関連あるかもしれない」と判断された．本事象は，Hy's lawの基準に該当する薬剤性肝障害と考えられ，治験終了後，治験依頼者によりMT-6548と「おそらく関連あり」と判断された．

プラセボ群では，重篤な副作用は報告されなかった（表 2.7.6.23－17）．

表 2.7.6.23－22　重篤な副作用（ITT 集団）

Subject No.	Age/Sex/ Race/CKD Status	Pretreatment			Date First/Last Dose of Vadadustat [1]	Serious Event (Date of Onset/Date of Resolution) [Study Day Onset/Resolution]	Relationship to Study Medication (Outcome)	Relevant Comorbidities
		eGFR (mL/min/1.73 m^2)	uACR (mg/g)	HGB (g/dL)				
1010010	69 y/F/W/ G4	18	<6	9.4	04 Feb 2014/ 30 Apr 2014[2]	LFT abnormal (30 Apr 2014/ 04 Sep 2014) [86/127P]	Possibly related (Completely resolved without sequelae)	Secondary hyperparathyroidism Diabetes mellitus Hyperlipidemia Cholecystectomy Hypertension
1210006	65 y/F/B/ G3	30	100	10.1	05 Apr 2014 Unknown	Myocardial ischaemia (10 May 2014/ 10 May 2014) [37/37]	Possibly related (Death)	Diabetes mellitus Obesity Renal osteodystrophy Hypertension Peripheral vascular disease
1510016	61 y/M/W/ G4	22	34	9.4	20 Feb 2014/ 06 Mar 2014[3]	Angioedema (22 Feb 2014/ 08 Mar 2014) [3/2P]	Probably related (Completely resolved without sequelae)	Secondary hyperparathyroidism Hyperuricemia Metabolic acidosis Hypertension Edema Diabetes mellitus Hyperlipidemia

Abbreviations: 2P = 2 days after last dose of study medication, 127P = 127 days after last dose of study medication, B = black/African American, CKD = chronic kidney disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESA = erythropoiesis-stimulating agent, F = female, HGB = hemoglobin, ITT = intent to treat, LFT = liver function test, M = male, uACR = urine albumin-to-creatinine ratio, W = white.

[1] No drug-related serious adverse events were reported among the placebo-treated subjects.

[2] Study medication was discontinued as a result of this event.

[3] Study medication was suspended on 26 Feb 2014. The subject was rechallenged on 06 Mar 2014 and study drug was then discontinued.

Vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—4 Table 52 より引用

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，プラセボ群｛4.2%（3／72名）｝と比較してMT-6548群｛7.2%（10／138名）｝で高かった（表 2.7.6.23－23）．中止に至った有害事象について，いずれかの投与群で2名以上の被験者で報告された事象はなかった．

中止に至った有害事象の多くは，治験薬との関連性が否定された．中止に至った副作用の発現割合は，MT-6548群で3.6%（5／138名）であった．その内訳は，肝機能検査異常，倦怠感，下痢，悪心及び血管浮腫がそれぞれ1名ずつであった．プラセボ群では，中止に至った副作用は報告されなかった．

表 2.7.6.23－23　中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別；ITT 集団）

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term[1,2]	**MedDRA 器官別大分類**／基本語	**VAD (N=138)**	**Placebo (N=72)**
		n (%)	**n (%)**
Subjects with at least one TEAE leading to study withdrawal		**10 (7.2)**	**3 (4.2)**
Total number of TEAEs leading to study withdrawal		**12**	**3**
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**4 (2.9)**	**0 (0.0)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.7)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	1 (0.7)[3]	0 (0.0)
Nausea	悪心	1 (0.7)[3]	0 (0.0)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.7)	0 (0.0)
Renal and Urinary Disorders	**腎および尿路障害**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**
Goodpasture's syndrome	グッドパスチャー症候群	1 (0.7)	0 (0.0)
Renal failure acute	急性腎不全	1 (0.7)	0 (0.0)
Vascular Disorders	**血管障害**	**2 (1.4)**	**0 (0.0)**
Accelerated hypertension	進行性高血圧	1 (0.7)	0 (0.0)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (0.7)	0 (0.0)
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (0.7)**	**1 (1.4)**
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.7)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)
Investigations	**臨床検査**	**1 (0.7)**	**1 (1.4)**
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.7)[3]	0 (0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.4)
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**
Malaise	倦怠感	1 (0.7)[3]	0 (0.0)
Immune System Disorders	**免疫系障害**	**1 (0.7)**	**0 (0.0)**
Angioedema	血管浮腫	1 (0.7)[4]	0 (0.0)
Psychiatric Disorders	**精神障害**	**0 (0.0)**	**1 (1.4)**
Mental status changes	精神状態変化	0 (0.0)	1 (1.4)

Abbreviations: ITT = intent to treat, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event

[1] Subjects who experienced more than one event within a System Organ Class were counted only once in the System Organ Class. Subjects who experienced the same event more than once were counted only once for that event.

[2] MedDRA System Organ Classes and Preferred Terms are listed in decreasing order of frequency based on the vadadustat column.

[3] This event was considered to have a possible relationship to the study medication.

[4] This event was considered to have a probable relationship to the study medication.

VAD: MT-6548

MedDRA version, MedDRA/J version: 15.1

5.3.5.1―4 Table 53 より引用（一部改変）

(2) 臨床検査値

ALT，AST及び総ビリルビンの顕著な上昇が1名に認められ，重篤な有害事象「肝機能異常」として報告され．本事象は，Hy's lawの基準に該当する薬剤性肝障害と考えられ，MT-6548と「おそらく関連あり」と判断された．本事象以外では，臨床検査値において，MT-6548による臨床的に意味のある変化は認められなかった．

(3) バイタルサイン

高血圧に関連した有害事象の発現割合は，プラセボ群｛2.8%（2／72名）｝と比較してMT-6548群｛9.4%（13／138名）｝で高かったが，治験中の血圧又は脈拍数の変化について，MT-6548群で明らかな傾向は認められなかった．

(4) 心電図

心電図検査において，MT-6548群で臨床的に重要な所見はなかった．

2.7.6.23.2.5 薬物動態

(1) MT-6548 及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度

MT-6548 並びにグルクロン酸抱合体であるアシルグルクロン酸抱合体及び O-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度測定用血液検体を Week 12（投与前及び投与 3～5 時間後）及び治療期間終了時に採取した．

Week12 の投与前，投与 3～5 時間後及び治療期終了時における血漿中 MT-6548 濃度及びグルクロン酸抱合体濃度を表 2.7.6.23－24 に示した．

表 2.7.6.23－24　MT-6548 及びグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（ITT 集団）

Analyte	Study Visit	Statistic	All Subjects (N=138)
Vadadustat	Week 12 Pre-dose	n	108
		Mean (SD)	8.2 (9.42)
		Median	4.9
	Week 12 Post-dose[1]	n	108
		Mean (SD)	29.8 (17.63)
		Median	26.4
	EOT	n	102
		Mean (SD)	13.7 (13.53)
		Median	9.4
Vadadustat-Acyl-Glucuronide[2]	Week 12 Pre-dose	n	11
		Mean (SD)	0.013 (0.0110)
		Median	0.009
	Week 12 Post-dose[1]	n	87
		Mean (SD)	0.024 (0.0243)
		Median	0.015
	EOT	n	31
		Mean (SD)	0.017 (0.0138)
		Median	0.010
Vadadustat-*O*-Glucuronide	Week 12 Pre-dose	n	109
		Mean (SD)	5.4 (5.76)
		Median	3.3
	Week 12 Post-dose[1]	n	108
		Mean (SD)	9.3 (6.74)
		Median	7.0
	EOT	n	103
		Mean (SD)	5.9 (5.45)
		Median	4.6

Abbreviations: EOT = end of treatment, ITT = intent to treat, SD = standard deviation.
[1] This blood sample was drawn 3 to 5 hours post-dose.
[2] The results of plasma concentrations for vadadustat-acyl-glucuronide should be viewed with caution due to potentially inadequate support for the presence of the acid stabilizer (glacial acetic acid) in the plasma collection tubes.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1―4 Table 44 より引用（一部改変）

2.7.6.23.3　結論

本治験の結果から，CKD に伴う貧血患者に MT-6548 を 450 mg/日の開始用量で 1 日 1 回経口投与したとき，有効性においてプラセボと比較して統計学的な有意差が認められた．本治験で規定した用量調節アルゴリズムに従って MT-6548 を投与したところ，Hb 値は上昇し，20 週間の治験期間を通して予測可能な範囲にコントロールされた．Hb 値 13.0 g/dL 以上の過剰な上昇は，ほとんど認められなかった．重篤な有害事象「肝機能異常」が 1 件報告され，本事象は Hy’s law の基準に該当する薬剤性肝障害と考えられ，MT-6548 と「おそらく関連あり」と判断された．

2.7.6.24　第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験（CI-0011 試験）

添付資料：5.3.5.1—5　参考資料

2.7.6.24.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.24－1 に示した．

表 2.7.6.24－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	Phase 2 Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AKB-6548 in Subjects With Anemia Secondary to End-Stage Renal Disease (ESRD), Undergoing Chronic Hemodialysis
試験番号	AKB-6548-CI-0011
試験実施国，実施施設数	アメリカ，22 施設
試験実施期間	2014 年 9 月 10 日（最初の被験者の最初の来院）～2015 年 7 月 22 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 血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下，HD-CKD）に伴う貧血患者で，赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤から MT-6548 に切り替えた患者を対象に，MT-6548 を 3 つの異なる開始用量及び用法で 8 週間経口投与したときの Hb 値反応を評価する．また，それに続くアルゴリズムに準じた用量調節期間を含めた計 16 週間の Hb 値の変化を評価する． (2) 副次目的 MT-6548 の血液学的作用，安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	多施設共同，非盲検試験 基準を満たした被験者は，ベースライン来院前に ESA 製剤を中止し，ベースライン来院時に以下のいずれかの用法用量で MT-6548 の投与を開始した． (1) 300 mg を 1 日 1 回（以下，300 mg QD） (2) 450 mg を 1 日 1 回（以下，450 mg QD） (3) 450 mg を週 3 回（以下，450 mg TIW） 血清フェリチン値を 100 ng/mL 以上 1200 ng/mL 以下に維持するために，鉄剤を静脈投与した．鉄剤の経口投与は不可とした．
被験者数	［計画時］約 90 名 ［登録時］94 名 ［解析時］ Intent-to-treat（以下，ITT）集団：94 名 Modified intent-to-treat（以下，MITT）集団：94 名 Per protocol（以下，PP）集団：64 名

表 2.7.6.24－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（主な選択基準）	- 年齢が 18 歳以上 79 歳以下 - 糸球体ろ過量（以下，GFR）カテゴリーG5 の CKD と診断され，血液透析を 3 ケ月間以上受けており，治験期間中も血液透析を継続すると想定される患者 - Hb 値が以下の基準を満たす患者 (1) 最初のスクリーニング時の Hb 値が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 (2) 最初及び 2 回目のスクリーニング時の平均 Hb 値が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下で，これら 2 時点の測定値の差が 1.5 g/dL 以下 - スクリーニング前の 3 ケ月間エポエチンアルファ（遺伝子組換え）（Epogen 又は Procrit）の投与を受けている患者（スクリーニング前 12 週間のうち 8 週間以上エポエチンアルファの投与を受けていること） - 週 3 回の血液透析を受けており，スクリーニング前の直近 4 週間で透析をスキップした回数が 2 回以下の患者 - スクリーニング前 3 ケ月以上，定期的な鉄剤の静注投与を受けている患者 - スクリーニング前 6 週間以内の直近の検査で標準化透析量（以下，Kt/V）が 1.2 以上の患者 - 治験期間中バスキュラーアクセスが安定していると想定される患者
被験薬，バッチ番号，用量及び投与方法	被験薬：MT-6548 カプセル 150 mg（オーバーカプセル化した錠剤） バッチ番号：[redacted]（カプセル）／[redacted]（錠），[redacted]（カプセル）／[redacted]（錠），[redacted]（カプセル）／[redacted]（錠） 用量及び投与方法：16 週間経口投与した．開始用量及び用法は，300 mg（2 カプセル）を 1 日 1 回，450 mg（3 カプセル）を 1 日 1 回，450 mg（3 カプセル）を週 3 回のいずれかとした．
治験薬の用量調節	各規定来院時に Hb 値をモニターし，用量調節（増量又は減量）又は中断が必要か否か適宜判断した．治療期間の最初の 8 週間は治験薬の増量は不可とした．8 週以降（Week 8，10 又は 12）は，最大 600 mg（4 カプセル）まで増量可能とした．Week 8 から Week 12 まで，増量の頻度は 4 週間で 1 回のみとした．忍容性を考慮した又は Hb 値の過剰な上昇（Hb 値 13.0 g/dL 以上）による減量及び中断は，16 週間の治療期間中いつでも可能とした．最低用量は 150 mg（1 カプセル）とし，この用量で投与できない場合は治験を中止した． すべての用量調節は，本治験にて規定したガイドライン及びアルゴリズム（表 2.7.6.24－2）に従い行った．用量調節は Week 2，4，6，8，10，12 及び 14 の Hb 値に基づき実施し，原則，Week 7 及び Week 15 の Hb 値に基づいた用量調節は行わないこととした．治験薬の用量は，150 mg（1 カプセル），300 mg（2 カプセル），450 mg（3 カプセル）又は 600 mg（4 カプセル）のいずれかとした．ベースライン時に割り当てられた投与回数（1 日 1 回又は週 3 回）は，16 週間の治療期間を通して変更不可とした．
試験期間	スクリーニング期間：最長 3 週間 治療期間：16 週間 後観察期間：4 週間

表 2.7.6.24－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	(1) 主要評価項目 開始用量及び用法の異なる 3 つの投与群で，以下の Hb 値の変化量を比較した． - 投与前平均値（1 回目及び 2 回目のスクリーニング時とベースラインの 3 つの Hb 値の平均値）と Week 7 及び Week 8 の平均値 - 投与前平均値（1 回目及び 2 回目のスクリーニング時とベースラインの 3 つの Hb 値の平均値）と Week 15 及び Week 16 の平均値 - Week 7 及び Week 8 の平均値と Week 15 及び Week 16 の平均値 (2) 副次評価項目 - Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球（数・率），血清鉄，トランスフェリン飽和度（以下，TSAT），総鉄結合能（以下，TIBC），血清フェリチン値，ヘプシジン並びに網状赤血球ヘモグロビン含量（以下，CHr）の実測値及びベースラインからの変化量 - 輸血及び／又は ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合 - 有害事象，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値を含む安全性 - MT-6548 及びグルクロン酸抱合体の透析前後の血漿中濃度
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.24－3 に示した．
統計手法	すべての安全性の解析は ITT 集団，すべての有効性の解析は MITT 集団を対象として実施した．有効性の主要評価項目と一部の副次評価項目の解析は，PP 集団も対象として実施した． (1) 有効性 主要評価項目（3 つの各 Hb 値の変化量）は，時点ごとに要約統計量及び測定値を示した．欠測値の補完は行わなかった． 投与群間における対比較の差の両側 95%CI は，利用可能な全データを用い，3 つの各変化量に対し一元配置分散分析（以下，ANOVA）により算出した．全体モデルにおける対比較の差の算出には，CONTRAST ステートメントを用いた． Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球（数・率）の各時点の実測値及びベースラインからの変化量は，要約統計量（被験者数，平均値，SD，最小値，25 パーセンタイル，中央値，75 パーセンタイル及び最大値）を算出した．同様に，血清鉄，TSAT，TIBC，血清フェリチン値並びにヘプシジンの実測値及びベースラインからの変化量は，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．輸血及び ESA 製剤による救済治療を受けた被験者数とその割合を表に示した． (2) 安全性 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，器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）別に被験者数と発現割合を示した．程度別の有害事象，治験薬との因果関係別の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象についても，被験者数と発現割合を示した．臨床検査値，バイタルサイン及び心電図のパラメータは，要約統計量を算出した．

表 2.7.6.24－2　用量調節アルゴリズム

Change in HGB Since 4 Weeks Prior (g/dL)[a]	HGB value (g/dL) at Present Visit				
	<10.0	10.0 to 11.2	11.3 to 12.5	12.6 to 12.9	≥13.0
≥ -0.5	Increase 1 dose level[b]	Increase 1 dose level[b]	No change	No change	Stop drug and reevaluate[e]
-0.4 to +0.4	Increase 1 dose level[b]	No change[c]	No change	Reduce 1 dose level[d]	Stop drug and reevaluate[e]
+0.5 to +0.9	No change	No change	No change	Reduce 1 dose level[d]	Stop drug and reevaluate[e]
+1.0 to +1.5	No change	No change	Reduce 1 dose level[d]	Reduce 2 dose levels[d]	Stop drug and reevaluate[e]
≥ +1.6	No change	Reduce 1 dose level[d]	Reduce 1 dose level[d]	Reduce 2 dose levels[d]	Stop drug and reevaluate[e]

[a] The Week 2 hemoglobin (HGB) was compared with the baseline HGB value.
[b] The dose could be increased starting at Week 8 but could not be increased after the Week 12 visit/adjustment. The highest dose level was 600 mg. Subjects who were already receiving the highest dose level continued to receive 600 mg at the frequency assigned at the baseline visit.
[c] The investigator could increase the dose by 1 level in subjects who had a baseline HGB value of ≥10.0 g/dL to ≤11.2 g/dL and whose HGB level had not increased by >0.4 g/dL from baseline at the Weeks 8, 10, and 12 study visits. The frequency of dosing could not be changed.
[d] The lowest dose level was 150 mg. Subjects who were already receiving the lowest dose level continued to receive 150 mg unless their HGB level increased to ≥13.0 g/dL. The frequency of dosing could not be modified.
[e] Dosing was suspended if the HGB level rose to ≥13.0 g/dL and was not restarted until the HGB level reduced to ≤12.5 g/dL. Factors that may have temporarily changed the HGB level were to be considered before dosing was suspended. The HGB level was assessed every 2 weeks during this time period.
5.3.5.1―5 Table 2 より引用

表 2.7.6.24－3　検査，観察スケジュール

Protocol Activities	Screening		Baseline (Day 1)[a]	Weeks 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14 & 15[a]	End of Treatment (Week 16 or Early Withdrawal)[a,b]	Follow-Up Visit[c]
	Visit 1[a]	Visit 2				
Informed consent[d]	X					
Inclusion/exclusion criteria	X	X				
Demographics and medical history		X				
Physical examination		X				
Height		X				
Pre-dialysis weight		X	X	Week 8	X	
Vital signs[e]		X	X	Weeks 2, 4, 6, 8, 10, 12 & 14	X	X
Laboratory procedures[f]						
Serum pregnancy test[g]		X			X	
Coagulation tests[h]		X				
Folate and vitamin B_{12}		X				
CBC, including reticulocyte count[i]	X	X	X	X	X	X
Reticulocyte hemoglobin content (CHr)			X	Weeks 2, 4 & 8	X	
Hemoglobin A1c			X		X	
Serum chemistry[j]		X	X	Weeks 4, 8 & 12	X	X
Iron indices[k]			X	Weeks 4, 8 & 12	X	
C-reactive protein			X			
Lipid panel[l]			X	Week 8	X	
Biomarkers[m]			X	Week 8	X	
Pharmacokinetic sample[n]				Week 2	X[w]	

表 2.7.6.24－3　検査，観察スケジュール（続き）

Protocol Activities	Screening		Baseline (Day 1)[a]	Weeks 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14 & 15[a]	End of Treatment (Week 16 or Early Withdrawal)[a,b]	Follow-Up Visit[c]
	Visit 1[a]	Visit 2				
Assignment of starting dose[o]			X			
Study medication dispensing and compliance checks[p]			X	Weeks 2, 4, 6, 8, 10, 12 & 14	X	
Study medication dose adjustments[q]				Adjust dose as directed		
Iron therapy[r]			As needed to maintain ferritin level ≥100 ng/mL and ≤1200 ng/mL			
12-Lead electrocardiogram (ECG)[s]		X	X	Week 2	X	
Concomitant medication review[t]		X	X	X	X	X
Concomitant procedure review[u]			X	X	X	X
Adverse event assessment[v]			X	X	X	X

[a] Eligibility was determined during 2 separate screening visits. The total screening period was a maximum of 3 weeks, and the baseline visit must have been performed within 21 days of the first screening visit. A minimum of 4 days was to elapse between the first and second screening visits and between the second screening visit and the baseline visit. All study visits, including the 2 screening visits, the end-of-treatment (EOT) visit (1 day after last dose of study medication), and the follow-up (FU) visit, were to be scheduled using a 2-day interdialytic window and on a day of either the second or third dialysis session for the week. Study visits were to be scheduled on either a Wednesday or Friday for subjects who were on a Monday/Wednesday/Friday schedule and on either a Thursday or Saturday for subjects who were on a Tuesday/Thursday/Saturday schedule.

[b] The study medication dose regimen was to be followed until the EOT visit unless the subject was withdrawn from the study because of adverse events.

[c] The FU visit was to be conducted 4 weeks after the last dose of study medication. A visit window of ±7 days was allowed for scheduling the FU visit.

[d] Informed consent was to be obtained within 30 days before the first screening visit.

[e] Vital signs included body temperature (screening visit 2 and baseline), pulse rate, respiratory rate, and blood pressure. Vital signs were to be measured with the subject in the seated position and after 5 minutes of rest. Vital signs were to be measured within 10 minutes before the start of the dialysis session when possible; otherwise, measurements were to be taken within the first 10 minutes of starting dialysis.

[f] Samples for laboratory assays were sent to the central laboratory for analysis. All protocol-specified laboratory evaluations (except the post-dialysis pharmacokinetic blood sample) were obtained before the start of the dialysis session on the day of the study visit.

[g] A serum pregnancy test was obtained for female subjects of childbearing potential. Subjects were also advised to use an adequate contraceptive method.

[h] Coagulation tests included prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), and international normalized ratio (INR).

[i] Complete blood count (CBC) included hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), red blood cell (RBC) count, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red blood cell distribution width (RDW), RBC morphology, white blood cell (WBC) count with differential (neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils), platelets, and automated reticulocyte count (both absolute and percent).

[j] Serum Chemistry included sodium, potassium, bicarbonate, chloride, calcium, magnesium, phosphorus, glucose, creatinine, blood urea nitrogen (BUN), creatine kinase (CK), uric acid, albumin, total protein, total bilirubin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and lactate dehydrogenase (LDH).
[k] Iron indices included ferritin, iron, total iron-binding capacity (TIBC), and transferrin saturation (TSAT).
[l] Lipid panel included total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglycerides. Subjects were not required to fast for the lipid profiles; however, the subjects were asked whether they had fasted and the time of the last food intake was recorded.
[m] Biomarkers included hepcidin, vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6), and calcitonin.
[n] Pharmacokinetic blood samples (for parent compound and the glucuronide metabolites) were obtained pre-dialysis and post-dialysis at the Week 2 and EOT visits. Samples were obtained just before and 10 minutes after the end of the dialysis session, using a technique that avoided dilution of the blood sample with saline or heparin. Subjects were reminded to document the date and time of day that they had taken the last dose of study medication before the pharmacokinetic blood draw.
[o] Assignment of starting dose regimen by the interactive web-response system (IWRS) could have been performed up to 2 days before the baseline visit.
[p] Subjects were provided with a supply of study medication at the baseline visit, which consisted of 1 bottle of study medication containing 65 tablets. The subject was instructed to take the appropriate number of capsules at an appropriate frequency depending on the starting dose regimen or on subsequent dose level adjustments. The dose was to be taken at approximately the same time of the day. The timing of the dose was to be such that, on dialysis days, the dose was not taken during dialysis or for 1 hour after the end of the dialysis session. Study medication compliance checks and capsule counts were performed at the Weeks 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, and 16 visits. Depending on the subject's dose level, frequency of dosing, and the number of capsules remaining in the subject's current study medication supply, an additional bottle of study medication was dispensed as needed. Subjects were instructed to finish one bottle before opening the next bottle.
[q] HGB level, as assessed by the central laboratory, was monitored throughout the study to determine if the dose of study medication should be adjusted or suspended. The dose level (not the frequency) will be adjusted in accordance with the Dose Adjustment Guidelines and Algorithm. The investigative site contacted the subject within 2 business days (and again within 3 business days after the initial contact to confirm understanding) of receiving the hematology report from the central laboratory to notify the subject of any dose level adjustments or suspensions. Changes to dose level were accomplished by changing the number of capsules that were to be taken each day that study drug was taken. Dose level adjustments were generally not to be made based on the HGB measurements that were obtained at Week 7 or Week 15. The investigators were to contact the sponsor or medical monitor if they believed that a dose level adjustment was needed based on the Week 7 or Week 15 HGB results.
[r] Intravenous iron therapy was to be administered throughout the study in accordance with the investigative site's local guidelines and usual routine. Ferritin was generally to be maintained at ≥100 ng/mL and ≤1200 ng/mL.
[s] Twelve-lead ECGs were obtained pre-dialysis and before vital sign measurement, circulatory access cannulation, and blood draws when possible; ECGs were to be obtained after the subject had rested comfortably in a supine position for approximately 5 minutes.
[t] Concomitant medications were to be collected and recorded at each visit (except Weeks 7 and 15 visits, which were only for a laboratory procedure). All concomitant medications that were received within 30 days before the start of study medication through the FU visit were to be recorded. An extended interval beyond 30 days was to be used to record historical ESA and intravenous iron use as directed in the protocol.
[u] Procedures were to be documented and recorded at each study visit (except Weeks 7 and 15, which were only for a laboratory procedure). All procedures that were performed after the first dose of study medication through the FU visit were to be recorded.
[v] Adverse events (AEs) were to be documented and recorded at each visit (except Weeks 7 and 15 visits, which were only for a laboratory procedure). All AEs (serious [SAE] and nonserious, related and nonrelated) were to be documented and recorded from the time of the first dose of study medication through the FU visit. Subjects were followed for AEs until the final required protocol visit or until all drug-related toxicities and SAEs had resolved (or were considered chronic/stable).
[w] Subjects who discontinued study medication sooner than the planned 16-week dosing period did not have a pharmacokinetic blood draw at the EOT (early withdrawal) visit.
5.3.5.1—5 Table 3 より引用

2.7.6.24.2　結果の要約

2.7.6.24.2.1　被験者の内訳

計 94 名の被験者（300 mg QD 群；30 名，450 mg QD 群；33 名，450 mg TIW 群；31 名）が治験に登録され，MT-6548 の投与を少なくとも 1 回受けた（表 2.7.6.24－4）．94 名中 69 名（73.4%）が，治験を Week 16 まで完了した．

94 名中 8 名（8.5%）が，有害事象により治験を中止した．8 名中 6 名は非重篤な有害事象により治験を中止し，これらの有害事象と MT-6548 との因果関係は治験担当医師により「関連あるかもしれない」（消化不良，トランスアミナーゼ上昇及び上腹部痛）又は「おそらく関連あり」（腹部膨満，不眠症及び悪心）と判断された．2 名は，重篤な有害事象（足関節部骨折及び動静脈グラフト部位感染）により治験を中止し，これらの有害事象と MT-6548 との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判断された．

94 名中 7 名（7.4%）が貧血の悪化により治験を中止｛貧血の悪化又は貧血の症状により早期に治験を中止し，輸血，エポエチンアルファ（遺伝子組換え）の再開，ESA 製剤による救済治療を行う決定がなされたことを示す｝し，その内訳は 450 mg QD 群の 1 名及び 450 mg TIW 群の 6 名であった．

各解析対象集団に含まれた被験者数を表 2.7.6.24－5 に示した．治験に登録された 94 名すべてが，ITT 集団及び MITT 集団に含まれた．94 名中 30 名が PP 集団から除外された．PP 集団から除外された主な理由は，Week 16 までの有効性データの欠測（25 名）であった．

表 2.7.6.24－4　被験者の内訳（全被験者）

Disposition	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
	300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects enrolled	30 (100.0)	33 (100.0)	31 (100.0)	94 (100.0)
Subjects dosed	30 (100.0)	33 (100.0)	31 (100.0)	94 (100.0)
Subjects completing through Week 16	24 (80.0)	24 (72.7)	21 (67.7)	69 (73.4)
Subjects discontinuing study	6 (20.0)	9 (27.3)	10 (32.3)	25 (26.6)
Reason for Discontinuation[a]				
Adverse event	3 (10.0)	4 (12.1)	1 (3.2)	8 (8.5)
Worsening of anemia[b]	0 (0.0)	1 (3.0)	6 (19.4)	7 (7.4)
Withdrawal of informed consent	3 (10.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	5 (5.3)
Protocol deviation	0 (0.0)	4 (12.1)	0 (0.0)	4 (4.3)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)[c]	1 (1.1)

Abbreviations: QD = once daily, TIW = 3 times per week.
[a] Reasons for discontinuation are listed in decreasing order of frequency based on the “all subjects” column.
[b] “Worsening of anemia” represents early withdrawals due to worsening of anemia or the symptoms of anemia that resulted in the decision to transfuse a subject, to restart epoetin alfa (Epogen or Procrit) therapy, or to rescue with an erythropoiesissimulating agent.
[c] Subject received a kidney transplant.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—5 Table 5 より引用

表 2.7.6.24－5　解析対象集団（全被験者）

Analysis Population	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
	300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ITT population[a]	30 (100.0)	33 (100.0)	31 (100.0)	94 (100.0)
MITT population[b]	30 (100.0)	33 (100.0)	31 (100.0)	94 (100.0)
PP population[c]	21 (70.0)	23 (69.7)	20 (64.5)	64 (68.1)

Abbreviations: ITT = intent to treat, MITT = modified intent to treat, PP = per protocol, QD = once daily, TIW = 3 times per week.
[a] The ITT population includes all subjects who were assigned to study medication and received at least 1 dose of study medication.
[b] The MITT population includes all subjects who were assigned to study medication, received at least 1 dose of study medication, and had a pre-dose average and at least one post-baseline hemoglobin measurement.
[c] The PP population includes all of the subjects in the MITT population who have completed the study and had efficacy data through Week 16, were ≥80% compliant with study medication, and had no major protocol deviations.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—5 Table 10 より引用

2.7.6.24.2.2　被験者背景

(1)　被験者背景

本治験に登録された被験者の人口統計学的特性及び疾患に関連した特性は，アメリカ全体の透析を実施中のCKD患者の特性を反映していた．被験者の性別の分布（男性が多い），人種（白人が多い），平均年齢（50歳代半ばから後半）及びCKDの原因疾患（高血圧及び／又は糖尿病が多い）は，3つの投与群で類似していた（表 2.7.6.24－6）．透析の状況（慢性腎臓透析の実施期間，週あたりの透析回数，バスキュラーアクセスの種類及びKt/V）も，3つの投与群で類似していた．平均CRPは3つのすべての投与群で高かったが，透析を実施中のCKD患者で想定される範囲内であった．

表 2.7.6.24－6　ベースラインの人口統計学的特性，病歴及び透析歴（ITT 集団）

Characteristic	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
	300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
Sex, n (%)				
Male	17 (56.7)	18 (54.5)	19 (61.3)	54 (57.4)
Female	13 (43.3)	15 (45.5)	12 (38.7)	40 (42.6)
Race, n (%)				
White/Caucasian	24 (80.0)	21 (63.6)	19 (61.3)	64 (68.1)
Black or African American	6 (20.0)	9 (27.3)	9 (29.0)	24 (25.5)
Asian	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (6.5)	3 (3.2)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.1)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	14 (46.7)	18 (54.5)	15 (48.4)	47 (50.0)
Not Hispanic or Latino	16 (53.3)	15 (45.5)	16 (51.6)	47 (50.0)
Age, years				
n	30	33	31	94
Mean (SD)	55.5 (12.44)	59.4 (11.62)	57.8 (8.26)	57.6 (10.93)
Median	56.5	63.0	59.0	59.0
Minimum, maximum	28, 76	32, 75	40, 70	28, 76
BMI, kg/m^2				
n	30	33	31	94
Mean (SD)	29.8 (7.65)	29.6 (6.02)	29.2 (5.43)	29.5 (6.35)
Median	29.4	28.9	29.1	29.1
Minimum, maximum	17, 44	20, 43	21, 40	17, 44
Etiology of CKD, n (%)				
Diabetes	16 (53.3)	23 (69.7)	21 (67.7)	60 (63.8)
Hypertension and large vessel disease	15 (50.0)	17 (51.5)	21 (67.7)	53 (56.4)
Glomerulonephritis/vasculitis	2 (6.7)	2 (6.1)	0 (0.0)	4 (4.3)
Cystic/hereditary/congenital disease	3 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	4 (4.3)
Other	2 (6.7)[a]	2 (6.1)[b]	0 (0.0)	4 (4.3)[a,b]

表 2.7.6.24－6　ベースラインの人口統計学的特性，病歴及び透析歴（ITT 集団）（続き）

Characteristic	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
	300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
History of IDH, n (%)				
Subjects with history of IDH	16 (53.3)	17 (51.5)	11 (35.5)	44 (46.8)
Mild	11 (36.7)	12 (36.4)	8 (25.8)	31 (33.0)
Moderate	5 (16.7)	5 (15.2)	3 (9.7)	13 (13.8)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Time on Chronic Renal Dialysis, years				
n	30	32	31	93
Mean (SD)	4.92 (4.330)	4.93 (6.670)	3.87 (3.596)	4.58 (5.037)
Median	2.95	2.00	3.00	2.70
Minimum, maximum	0.5, 16.1	0.4, 31.0	0.5, 18.6	0.4, 31.0
Sessions per Week, n (%)				
3	30 (100.0)	33 (100.0)	31 (100.0)	94 (100.0)
Type of Vascular Access, n (%)				
Arteriovenous fistula	25 (83.3)	28 (84.8)	26 (83.9)	79 (84.0)
Arteriovenous graft	4 (13.3)	4 (12.1)	2 (6.5)	10 (10.6)
Permanent/tunneled catheter	1 (3.3)	1 (3.0)	3 (9.7)	5 (5.3)
Kt/V				
n	29	33	31	93
Mean (SD)	1.6 (0.24)	1.6 (0.28)	1.6 (0.18)	1.6 (0.24)
Median	1.6	1.6	1.6	1.6
Minimum, maximum	1.3, 2.2	1.2, 2.3	1.3, 2.0	1.2, 2.3
C-reactive protein (mg/dL)[c]				
n	29	33	31	93
Mean (SD)	1.20 (2.376)	1.09 (1.474)	1.64 (3.254)	1.31 (2.446)
Median	0.39	0.46	0.42	0.43
Minimum, maximum	0.11, 12.30	0.03, 6.54	0.06, 16.60	0.03, 16.60

Abbreviations: CKD = chronic kidney disease, IDH = intradialytic hypotension, ITT = intent to treat, Kt/V = measure of adequacy of dialysis (calculated as dialyzer clearance of urea multiplied by dialysis time divided by subject's total body water), QD = once daily, SD = standard deviation, TIW = 3 times per week.
[a] Other includes immunoglobulin A nephropathy (1 subject) and recurrent kidney stones, left urethral structure, and obstructive neuropathy (1 subject).
[b] Other includes hypertensive nephrosclerosis (1 subject) and hydronephrosis (1 subject).
[c] Reference range: ≤0.287 mg/dL
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—5 Table 12 より引用

(2)　治験薬の投与量

1)　治験終了時の処方用量

本治験の用量調節アルゴリズムにて，忍容性を考慮して又は Hb 値の過剰な上昇により減量が必要とされた場合を除き，治験の最初の 8 週間は，開始用量及び用法（300 mg

QD，450 mg QD 又は 450 mg TIW）を継続することが規定されていた．

投与期間の最後の 2 週間の MT-6548 の投与量については，開始用量が 300 mg QD の投与群では，87.5%（21／24 名）が 300 mg QD，450 mg QD 又は 600 mg QD であった．開始用量が 450 mg QD の投与群では，75.0%（18／24 名）が 450 mg QD 又は 600 mg QD であった．開始用量が 450 mg TIW の投与群では，75.0%（15／20 名）が 450 mg TIW 又は 600 mg TIW であった．3 つのすべての投与群で，最後の 2 週間の MT-6548 の平均投与量はベースラインの開始用量と比較して多かった（表 2.7.6.24－7）．

表 2.7.6.24－7　治験終了時の MT-6548 処方用量（ITT 集団）

Vadadustat Treatment Group	N[b]	Prescribed Dose[a] During the Interval of Week 14 to Week 16					Average Dose (mg)
		0 mg	150 mg	300 mg	450 mg	600 mg	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
300 mg QD	24	0 (0.0)	3 (12.5)	9 (37.5)	9 (37.5)	3 (12.5)	375.0 QD
450 mg QD	24	0 (0.0)	3 (12.5)	3 (12.5)	3 (12.5)	15 (62.5)	487.5 QD
450 mg TIW	20[c]	0 (0.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	11 (55.0)	487.5 TIW

Abbreviations: ITT = intent to treat, QD = once daily, TIW = 3 times per week.
[a] The prescribed dose is the last known dose within the Week 14 to Week 16 interval.
[b] The number of subjects in the ITT population who had data dosing data available within the Week 14 to Week 16 interval.
[c] Data for 1 subject who had a missing visit at Week 14 were excluded.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—5 Table 35 より引用

2)　用量調節

各投与群の被験者の多くは，2 回以下の用量調節（増量，減量又は休薬）で安定した Hb 値を維持していた（表 2.7.6.24－8）．最も多かった用量調節の種類は，3 つの投与群のいずれも増量であった．用量を変更しなかった被験者の割合は，450 mg QD 群で比較的低かった．用量を減量又は増量した被験者の割合は，各投与群間で類似していた．

表 2.7.6.24－8　治験中の用量調節（ITT 集団）

	Vadadustat Treatment Group		
	300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)
Number of Dose Adjustments[a]			
0	11 (36.7%)	8 (24.2%)	10 (32.3%)
1	10 (52.6%)	19 (76.0%)	18 (85.7%)
2	7 (36.8%)	6 (24.0%)	2 (9.5%)
3	1 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
4	1 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Type of Dose Adjustment[b]			
No Change			
Baseline to < Week 2	100.0% (30/30)	93.9% (31/33)	100.0% (31/31)
Week 2 to < Week 4	96.6% (28/29)	93.8% (30/32)	96.7% (29/30)
Week 4 to < Week 6	100.0% (28/28)	100.0% (28/28)	96.6% (28/29)
Week 6 to < Week 8	92.6% (25/27)	96.4% (27/28)	100.0% (26/26)
Week 8 to < Week 10	77.8% (21/27)	32.0% (8/25)	56.0% (14/25)
Week 10 to < Week 12	64.0% (16/25)	80.0% (20/25)	87.5% (21/24)
Week 12 to < Week 14	64.0% (16/25)	96.0% (24/25)	71.4% (15/21)
Week 14 to Week 16	87.5% (21/24)	87.5% (21/24)	85.0% (17/20)
Overall[b]	**36.7% (11/30)**	**24.2% (8/33)**	**32.3% (10/31)**
Dose Reduction			
Baseline to < Week 2	0.0% (0/30)	0.0% (0/33)	0.0% (0/31)
Week 2 to < Week 4	3.4% (1/29)	3.1% (1/32)	3.3% (1/30)
Week 4 to < Week 6	0.0% (0/28)	0.0% (0/28)	3.4% (1/29)
Week 6 to < Week 8	7.4% (2/27)	0.0% (0/28)	0.0% (0/26)
Week 8 to < Week 10	3.7% (1/27)	16.0% (4/25)	4.0% (1/25)
Week 10 to < Week 12	4.0% (1/25)	4.0% (1/25)	0.0% (0/24)
Week 12 to < Week 14	4.0% (1/25)	4.0% (1/25)	14.3% (3/21)
Week 14 to Week 16	12.5% (3/24)	12.5% (3/24)	15.0% (3/20)
Overall[b]	**26.7% (8/30)**	**24.2% (8/33)**	**22.6% (7/31)**
Dose Increase			
Baseline to < Week 2	0.0% (0/30)	0.0% (0/33)	0.0% (0/31)
Week 2 to < Week 4	0.0% (0/29)	0.0% (0/32)	0.0% (0/30)
Week 4 to < Week 6	0.0% (0/28)	0.0% (0/28)	0.0% (0/29)
Week 6 to < Week 8	0.0% (0/27)	3.6% (1/28)	0.0% (0/26)
Week 8 to < Week 10	22.2% (6/27)	52.0% (13/25)	40.0% (10/25)
Week 10 to < Week 12	32.0% (8/25)	16.0% (4/25)	12.5% (3/24)
Week 12 to < Week 14	28.0% (7/25)	0.0% (0/25)	19.0% (4/21)
Week 14 to Week 16	0.0% (0/24)	0.0% (0/24)	0.0% (0/20)
Overall[b]	**53.3% (16/30)**	**54.5% (18/33)**	**51.6% (16/31)**

Abbreviations: ITT = intent to treat, QD = once daily, TIW = 3 times per week.

[a] Dose adjustments include increases in dose, decreases in dose, interruptions in dosing, and suspensions in dosing.

[b] Subjects are counted once per column but may be counted in multiple columns (e.g., increase, decrease, interrupted, or suspended, as shown in the source table). Subjects were only classified as “no change” if they are not counted in any of the other columns.

Vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—5 Table 36 より引用

3)　治験薬の服用遵守割合

治験薬の服用遵守割合は，治験薬管理記録，被験者への問診，症例報告書に記録された治験薬情報から算出した．

3 つのすべての投与群で服薬コンプライアンスは良好で，治験薬の服用遵守割合が 80%超の被験者の割合は 90%を超えていた（表 2.7.6.24－9）．

表 2.7.6.24－9　MT-6548 の服用遵守割合が 80%超の被験者（ITT 及び MITT 集団）

Analysis Population	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
	300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ITT/MITT population[a]	28 (93.3)	31 (93.9)	28 (90.3)	87 (92.6)

Abbreviations: ITT = intent to treat, MITT = modified intent to treat, QD = once daily, TIW = 3 times per week.
[a] All of the subjects in the ITT population were included in the MITT population.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—5 Table 15 より引用

2.7.6.24.2.3　有効性

(1)　主要評価項目（Hb 値の変化量）

有効性の主要評価項目は Hb 値の変化量であり，Week 7 及び Week 8 の平均値から投与前平均値，Week 15 及び Week 16 の平均値から投与前平均値，並びに Week 15 及び Week 16 の平均値から Week 7 及び Week 8 の平均値をそれぞれ減じて評価した．

投与前平均 Hb 値の平均値は，PP 集団及び MITT 集団のいずれにおいても 3 つの投与群間で同様であった（表 2.7.6.24－10）．

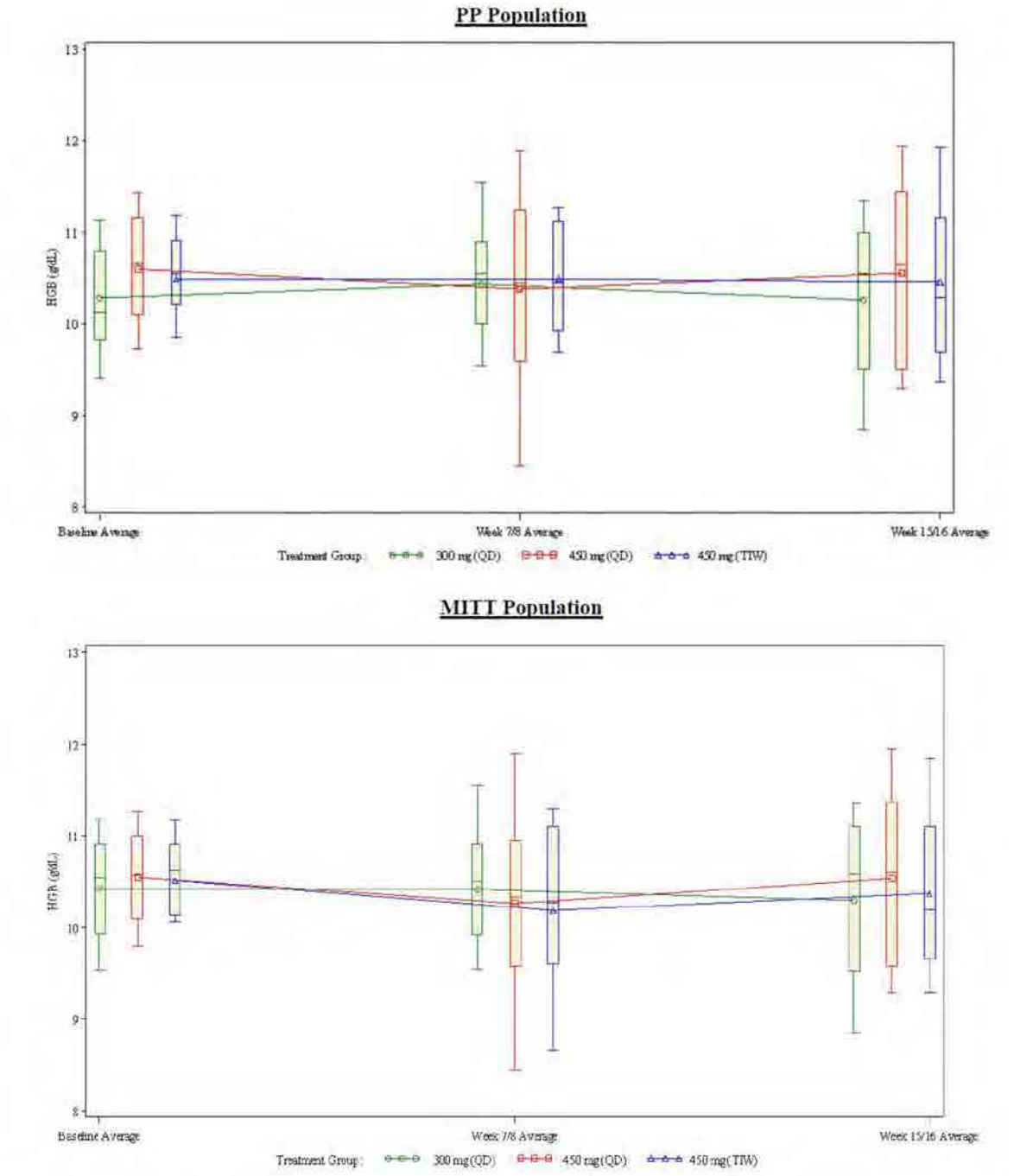
PP 集団及び MITT 集団のいずれにおいても，投与前平均 Hb 値の平均値は，Week 7 及び Week 8 並びに Week 15 及び Week 16 の時点で 3 つのすべての投与群で同様の値に維持されていた（表 2.7.6.24－10 及び図 2.7.6.24－1）．Week 7 及び Week 8 の平均値から投与前平均値，Week 15 及び Week 16 の平均値から投与前平均値，並びに Week 15 及び Week 16 の平均値から Week 7 及び Week 8 の平均値をそれぞれ減じた投与群間の比較では，PP 集団（表 2.7.6.24－11）及び MITT 集団（表 2.7.6.24－12）のいずれにおいても，Hb 値のベースラインからの変化量に開始用量及び用法間で有意差は認められなかった．

Hb 値は，過剰（13.0 g/dL 以上）に上昇することなく維持されていた．Hb 値が 13.0 g/dL を超えたことにより投与が中断されたのは，94 名中 1 名（1.1%）のみであった．

表 2.7.6.24－10　平均 Hb 値：投与前平均，Week 7 及び Week 8 の平均，Week 15 及び Week 16 の平均（PP 及び MITT 集団）

	PP Population						MITT Population					
	300 mg QD (N=21)		450 mg QD (N=23)		450 mg TIW (N=20)		300 mg QD (N=30)		450 mg QD (N=33)		450 mg TIW (N=31)	
HGB (g/dL)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Pre-dose average	21	10.3 (0.67)	23	10.6 (0.63)	20	10.5 (0.59)	30	10.4 (0.65)	33	10.6 (0.58)	31	10.5 (0.53)
Week 7/8 average	21	10.4 (0.91)	23	10.4 (1.20)	20	10.5 (0.63)	28	10.4 (0.83)	28	10.3 (1.17)	26	10.2 (0.95)
Week 15/16 average	21	10.3 (1.00)	23	10.6 (1.04)	20	10.5 (0.94)	24	10.3 (0.97)	24	10.5 (1.03)	21	10.4 (1.00)

Abbreviations: HGB = hemoglobin, MITT = modified intent to treat, PP = per protocol, QD = once daily, SD = standard deviation, TIW = 3 times per week.
5.3.5.1―5 Table 16 より引用



Abbreviations: HGB = hemoglobin, MITT = modified intent to treat, PP = per protocol, QD = once daily, TIW = 3 times per week.
Note: The box and whisker plots represent the 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles. The median line is within the box, and the mean is the symbol within the box.

図 2.7.6.24－1　平均 Hb 値の推移（PP 集団及び MITT 集団）

5.3.5.1—5 Figure 1 より引用

表 2.7.6.24－11　Hb 値（g/dL）の変化量（PP 集団）

	Average Difference Statistics				LS Mean Differences		
						95% CI	
	N	Mean	SD	Median	LS Mean Difference	Lower	Upper
Week 7/8 Average - Pre-dose Average							
300 mg QD (N=21)	21	0.15	0.941	0.45		-0.28	0.58
450 mg QD (N=23)	23	-0.22	0.945	-0.30		-0.63	0.19
450 mg TIW (N=20)	20	-0.01	0.722	0.06		-0.35	0.33
Treatment Mean Difference							
300 mg QD vs 450 mg QD					0.37	-0.16	0.90
300 mg QD vs 450 mg TIW					0.16	-0.39	0.71
450 mg QD vs 450 mg TIW					-0.21	-0.75	0.33
Week 15/16 Average - Pre-dose Average							
300 mg QD (N=21)	21	-0.02	0.966	0.13		-0.46	0.42
450 mg QD (N=23)	23	-0.04	0.981	-0.02		-0.46	0.39
450 mg TIW (N=20)	20	-0.04	1.053	-0.24		-0.53	0.46
Treatment Mean Difference							
300 mg QD vs 450 mg QD					0.02	-0.59	0.62
300 mg QD vs 450 mg TIW					0.02	-0.61	0.64
450 mg QD vs 450 mg TIW					-0.00	-0.61	0.61
Week 15/16 Average – Week 7/8 Average							
300 mg QD (N=21)	21	-0.17	0.540	-0.15		-0.42	0.07
450 mg QD (N=23)	23	0.18	0.819	0.20		-0.17	0.53
450 mg TIW (N=20)	20	-0.03	0.587	-0.20		-0.30	0.25
Treatment Mean Difference							
300 mg QD vs 450 mg QD					-0.35	-0.75	0.05
300 mg QD vs 450 mg TIW					-0.14	-0.56	0.27
450 mg QD vs 450 mg TIW					0.21	-0.20	0.62

Abbreviations: CI = confidence interval, LS = least squares, PP = per protocol, QD = once daily, TIW = 3 times per week, SD = standard deviation.
5.3.5.1—5 Table 17 より引用

表 2.7.6.24－12　Hb 値（g/dL）の変化量（MITT 集団）

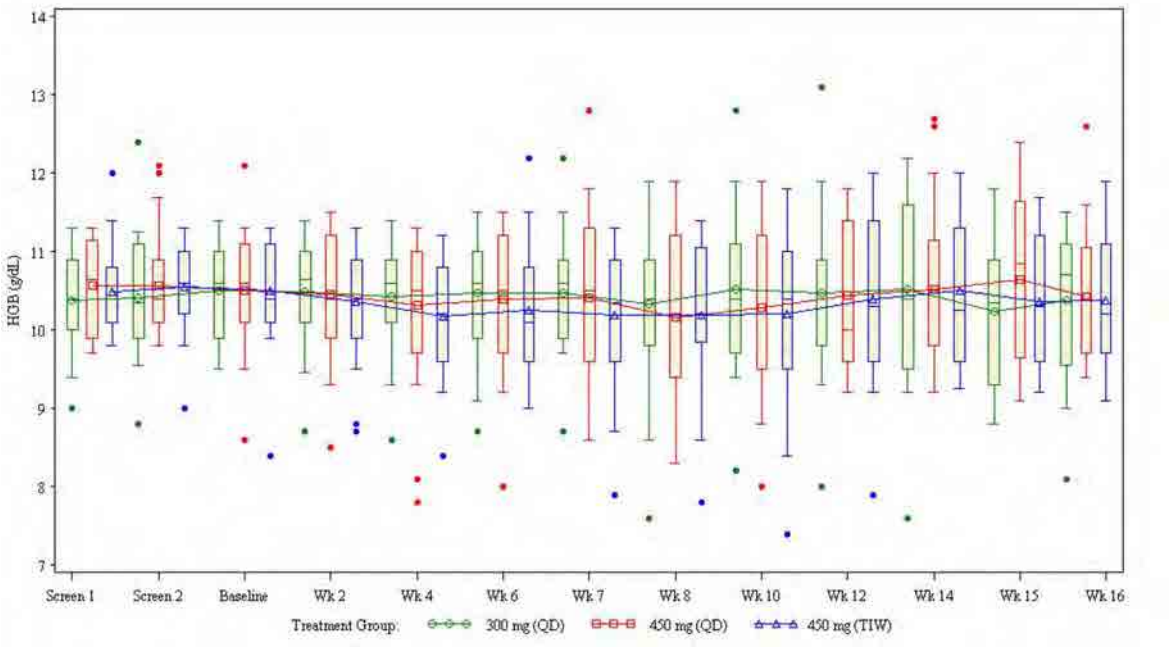
	Average Difference Statistics				LS Mean Differences		
						95% CI	
	N	Mean	SD	Median	LS Mean Difference	Lower	Upper
Week 7/8 Average - Pre-dose Average							
300 mg QD (N=30)	28	0.00	0.897	0.24		-0.35	0.35
450 mg QD (N=33)	28	-0.29	0.970	-0.38		-0.66	0.09
450 mg TIW (N=31)	26	-0.36	1.134	-0.07		-0.81	0.10
Treatment Mean Difference							
300 mg QD vs 450 mg QD					0.29	-0.25	0.82
300 mg QD vs 450 mg TIW					0.36	-0.19	0.90
450 mg QD vs 450 mg TIW					0.07	-0.48	0.61
Week 15/16 Average - Pre-dose Average							
300 mg QD (N=30)	24	-0.03	0.902	-0.08		-0.41	0.35
450 mg QD (N=33)	24	-0.07	0.973	-0.05		-0.48	0.34
450 mg TIW (N=31)	21	-0.14	1.123	-0.38		-0.65	0.37
Treatment Mean Difference							
300 mg QD vs 450 mg QD					0.04	-0.54	0.61
300 mg QD vs 450 mg TIW					0.10	-0.49	0.70
450 mg QD vs 450 mg TIW					0.07	-0.53	0.66
Week 15/16 Average – Week 7/8 Average							
300 mg QD (N=30)	24	-0.18	0.512	-0.18		-0.40	0.04
450 mg QD (N=33)	24	0.16	0.809	0.20		-0.19	0.50
450 mg TIW (N=31)	21	-0.07	0.611	-0.20		-0.35	0.20
Treatment Mean Difference							
300 mg QD vs 450 mg QD					-0.34	-0.71	0.04
300 mg QD vs 450 mg TIW					-0.11	-0.50	0.29
450 mg QD vs 450 mg TIW					0.23	-0.16	0.62

Abbreviations: CI = confidence interval, LS = least squares, MITT = modified intent to treat, QD = once daily, TIW = 3 times per week, SD = standard deviation.
5.3.5.1—5 Table 18 より引用

(2)　副次評価項目

1)　Hb 値の推移

平均 Hb 値は，3 つのすべての投与群で治験期間を通して安定していた（図 2.7.6.24－2 及び表 2.7.6.24－13）．Hb 値のベースラインからの平均変化量は小さく，ベースライン後の各評価時点において 3 つの投与群間で同様であった．



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

図 2.7.6.24－2　平均 Hb 値の推移（MITT 集団）

5.3.5.1—5 Figure 2 より引用

表 2.7.6.24－13　Week 4，8，12 並びに 16 の Hb 値及び Hb 値のベースラインからの変化量（MITT 集団）

Time Point[a]	Vadadustat Treatment Group	n	Absolute Values (g/dL)					Change From Baseline Values (g/dL)				
				Percentile					Percentile			
			Mean (SD)	25th	50th (Median)	75th	Min, Max	Mean (SD)	25th	50th (Median)	75th	Min, Max
Baseline	300 mg QD (N=30)	30	10.50 (0.702)	9.90	10.60	11.00	9.2, 11.8	--	--	--	--	--
	450 mg QD (N=33)	33	10.51 (0.755)	10.10	10.60	11.10	8.6, 12.1	--	--	--	--	--
	450 mg TIW (N=31)	31	10.50 (0.646)	10.10	10.40	11.10	8.4, 11.5	--	--	--	--	--
Week 4	300 mg QD (N=30)	29	10.43 (0.792)	10.10	10.60	10.90	8.6, 11.8	-0.06 (0.708)	-0.40	0.00	0.05	-1.8, 1.2
	450 mg QD (N=33)	31	10.32 (0.999)	9.70	10.50	11.00	7.8, 12.0	-0.21 (0.814)	-0.80	0.00	0.50	-2.4, 0.8
	450 mg TIW (N=31)	29	10.17 (0.805)	9.60	10.20	10.80	8.4, 11.6	-0.35 (0.887)	-1.10	-0.20	0.20	-2.0, 1.7
Week 8	300 mg QD (N=30)	27	10.33 (1.011)	9.80	10.40	10.90	7.6, 12.0	-0.14 (1.058)	-1.10	0.20	0.50	-2.8, 1.5
	450 mg QD (N=33)	27	10.16 (1.327)	9.40	10.20	11.20	7.8, 12.5	-0.39 (1.201)	-1.30	-0.50	0.60	-2.4, 2.0
	450 mg TIW (N=31)	24	10.19 (1.014)	9.85	10.20	11.05	7.8, 11.6	-0.37 (1.386)	-0.95	-0.10	0.55	-3.7, 2.1
Week 12	300 mg QD (N=30)	25	10.47 (1.110)	9.80	10.40	10.90	8.0, 13.1	0.02 (0.995)	-0.50	0.10	0.60	-2.4, 2.1
	450 mg QD (N=33)	25	10.44 (1.076)	9.60	10.00	11.40	8.6, 12.2	-0.11 (1.087)	-0.70	-0.30	0.60	-2.5, 2.1
	450 mg TIW (N=31)	23	10.40 (1.106)	9.60	10.30	11.40	7.9, 12.1	-0.06 (1.210)	-0.70	-0.10	0.80	-2.2, 1.8
Week 16	300 mg QD (N=30)	24	10.38 (0.986)	9.55	10.70	11.10	8.1, 11.7	-0.03 (0.946)	-0.60	-0.10	0.70	-2.3, 1.8
	450 mg QD (N=33)	24	10.43 (0.924)	9.70	10.40	11.05	8.7, 12.6	-0.13 (1.076)	-0.75	-0.10	0.40	-2.8, 2.9
	450 mg TIW (N=31)	21	10.38 (1.026)	9.70	10.20	11.10	8.6, 12.3	-0.06 (1.146)	-0.60	-0.10	0.90	-2.3, 1.9

Abbreviations: Max = maximum, Min = minimum, MITT = modified intent to treat, n = number of subjects with data, QD = once daily, SD = standard deviation, TIW = 3 times per week.

[a] Descriptive statistics at each on-treatment time point (Weeks 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, and 16) are displayed in the source tables.

Vadadustat: MT-6548

5.3.5.1―5 Table 20 より引用

2)　ヘマトクリット及び RBC の推移

ヘマトクリット及び RBC の結果は，Hb 値の結果と同様であった．ヘマトクリット及び RBC の平均値は，3 つのすべての投与群で治験期間を通して安定していた（それぞれ表 2.7.6.24－14 及び表 2.7.6.24－15）．ヘマトクリット及び RBC のベースラインからの平均変化量は小さく，ベースライン後の各評価時点において 3 つの投与群間で同様であった．

表 2.7.6.24－14　Week 4，8，12 並びに 16 のヘマトクリット及びヘマトクリットのベースラインからの変化量（MITT 集団）

Time Point[a]	Vadadustat Treatment Group	n	Absolute Values (%)					Change From Baseline Values (%)				
				Percentile					Percentile			
			Mean (SD)	25th	50th (Median)	75th	Min, Max	Mean (SD)	25th	50th (Median)	75th	Min, Max
Baseline	300 mg QD (N=30)	30	31.2 (2.58)	29.0	31.0	34.0	27, 36	--	--	--	--	--
	450 mg QD (N=33)	33	31.6 (3.75)	29.0	31.0	34.0	24, 44	--	--	--	--	--
	450 mg TIW (N=31)	31	31.4 (2.75)	29.0	32.0	34.0	26, 36	--	--	--	--	--
Week 4	300 mg QD (N=30)	29	30.8 (2.73)	30.0	32.0	32.0	24, 35	-0.4 (2.82)	-2.0	0.0	1.0	-8, 6
	450 mg QD (N=33)	31	30.3 (3.50)	28.0	30.0	33.0	21, 36	-1.4 (3.36)	-3.0	-2.0	1.0	-13, 3
	450 mg TIW (N=31)	29	30.8 (3.30)	29.0	30.0	32.0	23, 38	-0.7 (3.14)	-3.0	-1.0	1.0	-6, 6
Week 8	300 mg QD (N=30)	27	30.1 (3.20)	28.0	31.0	32.0	22, 35	-1.0 (3.87)	-5.0	0.0	2.0	-10, 5
	450 mg QD (N=33)	27	30.5 (4.85)	27.0	30.0	33.0	22, 40	-1.6 (4.73)	-5.0	-2.0	2.0	-14, 7
	450 mg TIW (N=31)	24	30.2 (3.37)	28.5	30.0	34.0	23, 35	-1.7 (4.43)	-4.0	-1.0	2.0	-13, 4
Week 12	300 mg QD (N=30)	25	30.8 (3.05)	29.0	31.0	32.0	24, 36	-0.2 (3.35)	-2.0	0.0	2.0	-8, 5
	450 mg QD (N=33)	25	31.4 (3.50)	29.0	32.0	34.0	25, 37	-0.8 (4.07)	-2.0	-1.0	2.0	-13, 8
	450 mg TIW (N=31)	23	31.4 (3.87)	28.0	31.0	35.0	24, 37	-0.1 (4.35)	-3.0	0.0	4.0	-8, 8
Week 16	300 mg QD (N=30)	24	30.1 (3.04)	27.5	31.0	33.0	24, 34	-0.8 (3.26)	-2.0	-0.5	1.5	-8, 5
	450 mg QD (N=33)	24	31.0 (2.94)	28.0	30.5	33.5	26, 36	-1.2 (4.19)	-2.5	-1.0	1.0	-15, 8
	450 mg TIW (N=31)	20	31.3 (3.43)	28.5	31.5	33.5	25, 37	-0.2 (3.67)	-2.0	0.5	2.0	-7, 6

Abbreviations: Max = maximum, Min = minimum, MITT = modified intent to treat, n = number of subjects with data, QD = once daily, SD = standard deviation, TIW = 3 times per week.

[a] Descriptive statistics at each on-treatment time point (Weeks 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, and 16) are displayed in the source tables.

Vadadustat: MT-6548

5.3.5.1―5 Table 21 より引用

表 2.7.6.24－15　Week 4，8，12 並びに 16 の赤血球数及び赤血球数のベースラインからの変化量（MITT 集団）

Time Point[a]	Vadadustat Treatment Group	n	Absolute Values (10^6/μL)					Change From Baseline Values (10^6/μL)				
				Percentile					Percentile			
			Mean (SD)	25th	50th (Median)	75th	Min, Max	Mean (SD)	25th	50th (Median)	75th	Min, Max
Baseline	300 mg QD (N=30)	30	3.34 (0.278)	3.20	3.30	3.50	2.9, 4.1	--	--	--	--	--
	450 mg QD (N=33)	33	3.49 (0.446)	3.30	3.50	3.60	2.5, 4.8	--	--	--	--	--
	450 mg TIW (N=31)	31	3.49 (0.385)	3.20	3.40	3.70	2.9, 4.8	--	--	--	--	--
Week 4	300 mg QD (N=30)	29	3.29 (0.292)	3.20	3.30	3.50	2.6, 3.7	-0.06 (0.235)	-0.20	-0.10	0.10	-0.6, 0.4
	450 mg QD (N=33)	31	3.39 (0.426)	3.10	3.40	3.70	2.3, 4.0	-0.11 (0.346)	-0.20	-0.10	0.10	-1.2, 0.3
	450 mg TIW (N=31)	29	3.36 (0.382)	3.20	3.30	3.50	2.4, 4.8	-0.16 (0.276)	-0.40	-0.10	0.00	-0.6, 0.4
Week 8	300 mg QD (N=30)	27	3.23 (0.350)	3.10	3.20	3.50	2.3, 3.8	-0.09 (0.357)	-0.30	0.00	0.20	-0.9, 0.5
	450 mg QD (N=33)	27	3.38 (0.553)	3.00	3.40	3.70	2.3, 4.6	-0.19 (0.482)	-0.50	-0.20	0.20	-1.4, 0.7
	450 mg TIW (N=31)	24	3.37 (0.390)	3.15	3.40	3.55	2.6, 4.6	-0.16 (0.432)	-0.40	-0.05	0.10	-1.2, 0.5
Week 12	300 mg QD (N=30)	25	3.31 (0.368)	3.10	3.30	3.60	2.4, 3.9	-0.01 (0.325)	-0.10	0.00	0.20	-0.8, 0.5
	450 mg QD (N=33)	25	3.45 (0.418)	3.20	3.50	3.70	2.6, 4.2	-0.14 (0.473)	-0.30	-0.20	0.20	-1.6, 0.7
	450 mg TIW (N=31)	23	3.42 (0.410)	3.10	3.30	3.60	2.8, 4.7	-0.10 (0.464)	-0.40	-0.10	0.20	-1.1, 0.6
Week 16	300 mg QD (N=30)	24	3.24 (0.367)	2.95	3.35	3.50	2.4, 3.8	-0.05 (0.309)	-0.20	0.00	0.15	-0.8, 0.5
	450 mg QD (N=33)	24	3.43 (0.352)	3.10	3.50	3.75	2.6, 4.0	-0.17 (0.453)	-0.35	-0.20	0.05	-1.5, 0.8
	450 mg TIW (N=31)	21	3.41 (0.401)	3.10	3.30	3.60	2.9, 4.7	-0.08 (0.412)	-0.20	-0.10	0.20	-1.0, 0.6

Abbreviations: Max = maximum, Min = minimum, MITT = modified intent to treat, n = number of subjects with data, QD = once daily, SD = standard deviation, TIW = 3 times per week.

[a] Descriptive statistics at each on-treatment time point (Weeks 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, and 16) are displayed in the source tables.

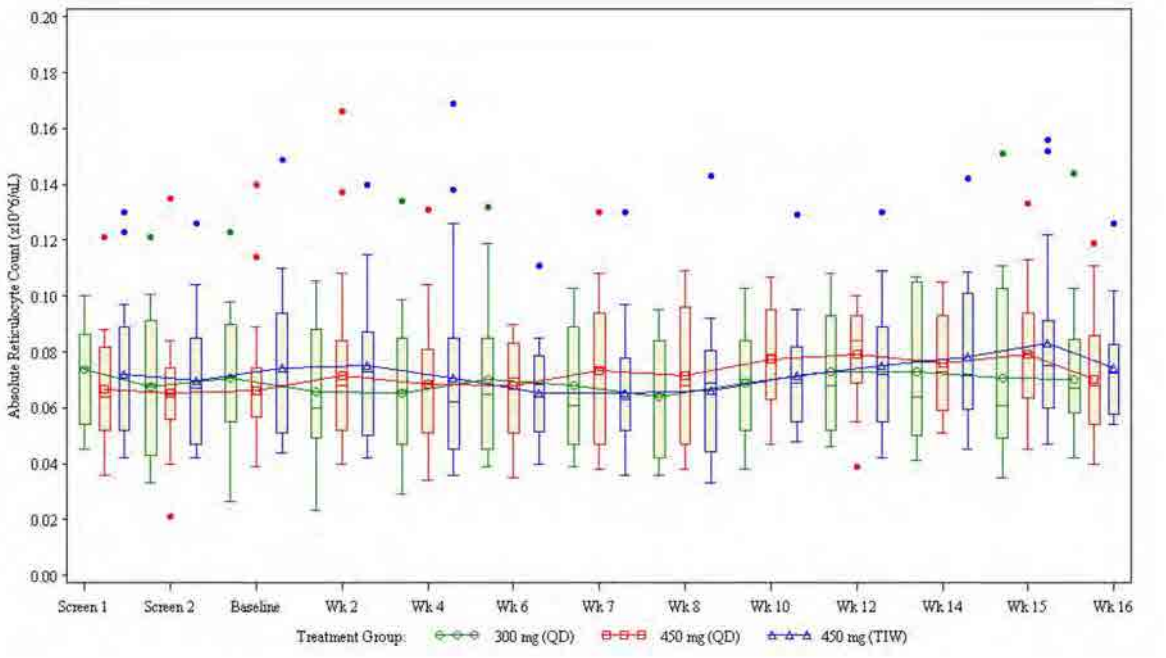
Vadadustat: MT-6548

5.3.5.1―5 Table 22 より引用

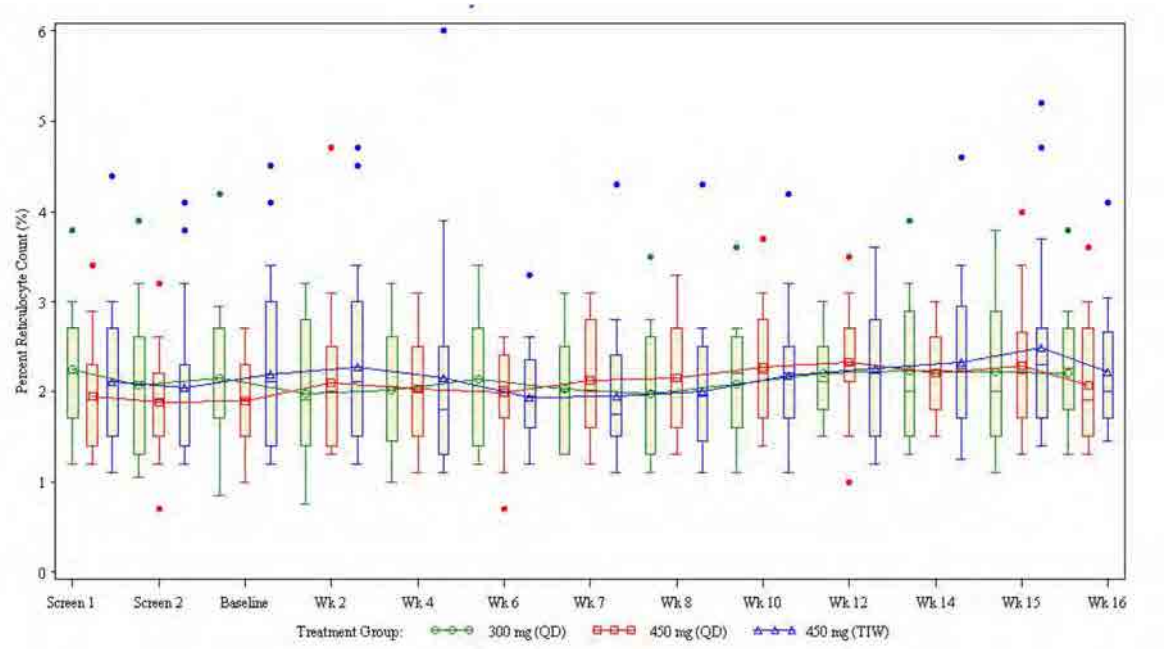
3)　網状赤血球（数・率）の推移

網状赤血球（数・率）の平均値は，3 つのすべての投与群で治験期間を通して安定していた（図 2.7.6.24－3）．網状赤血球（数・率）のベースラインからの平均変化量は小さく，ベースライン後の各評価時点において 3 つの投与群間で同様であった．

網状赤血球数



網状赤血球率



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

図 2.7.6.24－3　網状赤血球（数・率）（平均値）の推移（MITT 集団）

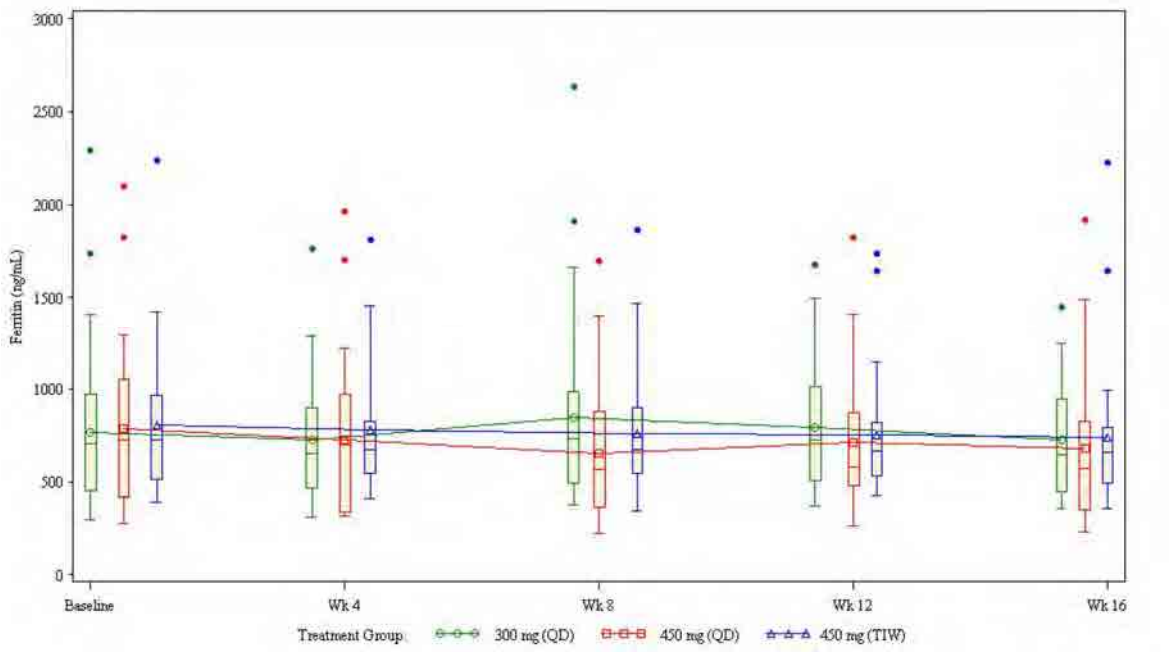
5.3.5.1―5 Figure 3 より引用

4)　鉄関連指標

治験期間を通して，[redacted]及び[redacted]は[redacted]し，[redacted]，[redacted]及び[redacted]は[redacted]したことから，MT-6548 投与により[redacted]が[redacted]されたことが示された．

(a)　血清フェリチン値

3 つのすべての投与群の被験者は，ベースライン時に鉄充足状態｛各投与群の平均血清フェリチン値：750 ng/mL 超（基準値：11～336 ng/mL）｝であり，治験期間を通して鉄充足状態を維持した．治験中に，平均血清フェリチン値は 3 つのすべての投与群で概して低下した（図 2.7.6.24－4）．血清フェリチン値のベースラインからの平均変化（低下）量は，ベースライン後の各時点において 450 mg QD 群で 300 mg QD 群又は 450 mg TIW 群より大きかった．



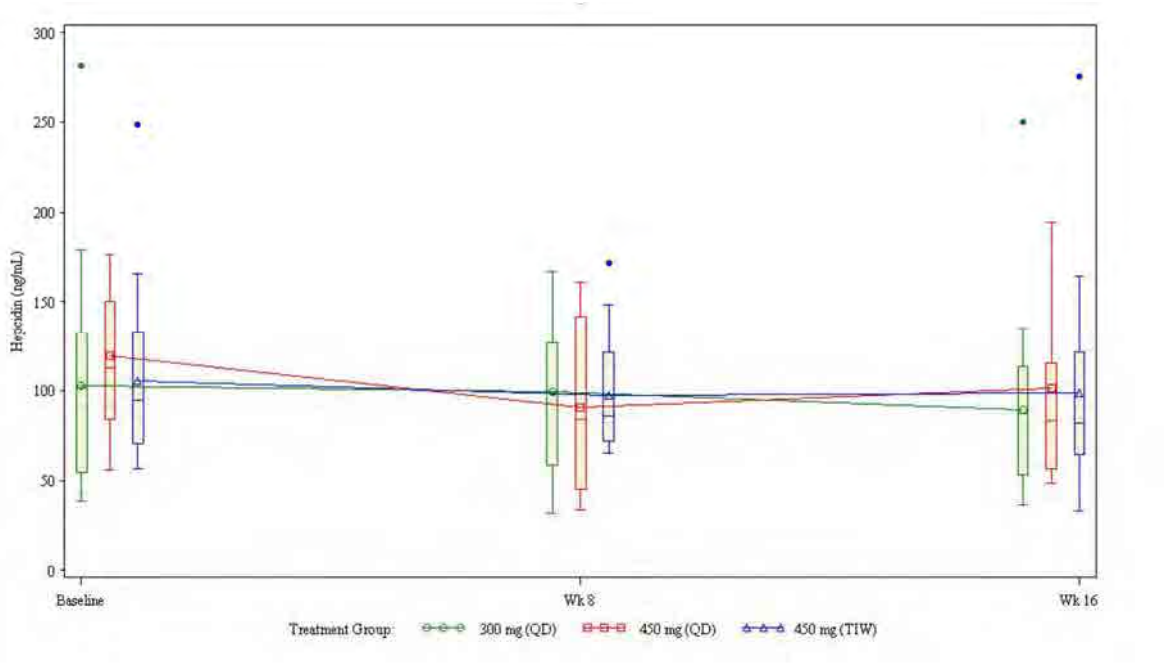
Abbreviations: MITT = modified intent to treat, QD = once daily, TIW = 3 times per week.
Note: The box and whisker plots represent the 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles. The median line is within the box, and the mean is the symbol within the box. Outliers were defined as subjects who had values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

図 2.7.6.24－4　平均血清フェリチン値の推移（MITT 集団）

5.3.5.1—5 Figure 4 より引用

(b)　ヘプシジン

治験中に，平均ヘプシジンは 3 つのすべての投与群で低下した（図 2.7.6.24－5）．ヘプシジンのベースラインからの平均変化（低下）量は，Week 8 及び Week 16 において 450 mg QD 群で 300 mg QD 群又は 450 mg TIW 群より大きかった．



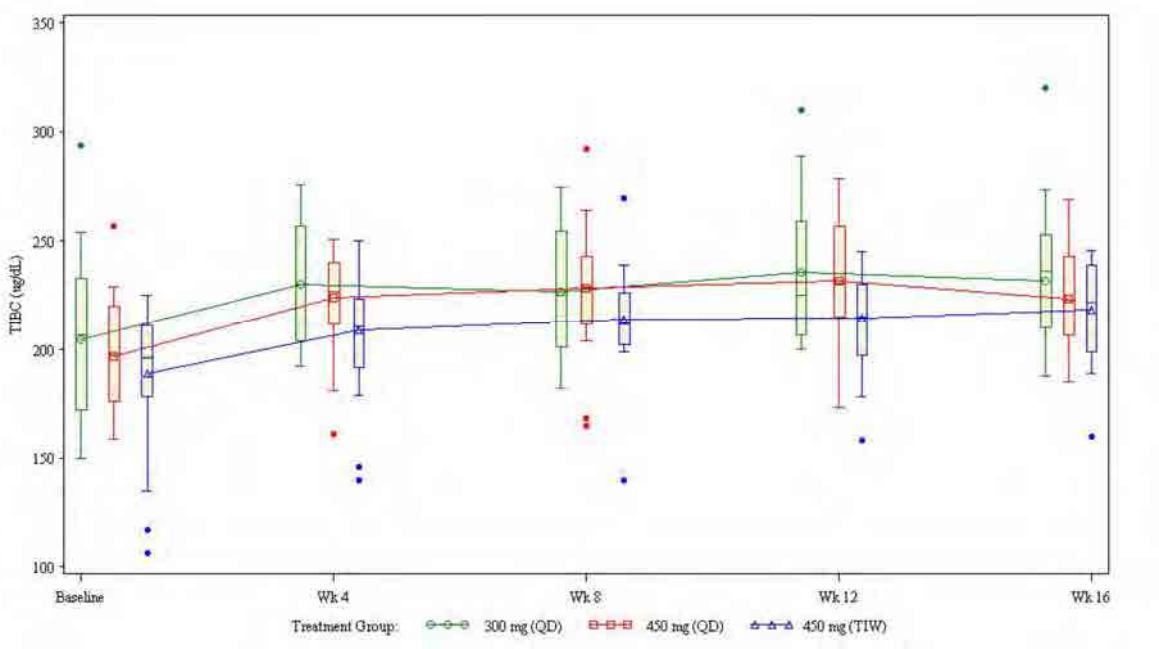
Abbreviations: MITT = modified intent to treat, QD = once daily, TIW = 3 times per week.
Note: The box and whisker plots represent the 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles. The median line is within the box, and the mean is the symbol within the box. Outliers were defined as subjects who had values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

図 2.7.6.24－5　ヘプシジン（平均値）の推移（MITT 集団）

5.3.5.1—5 Figure 5 より引用

(c)　TIBC

治験中に，平均 TIBC は 3 つのすべての投与群で上昇した（図 2.7.6.24－6）．TIBC のベースラインからの平均変化量は，治験期間を通して 3 つの投与群間で概して同様であった．



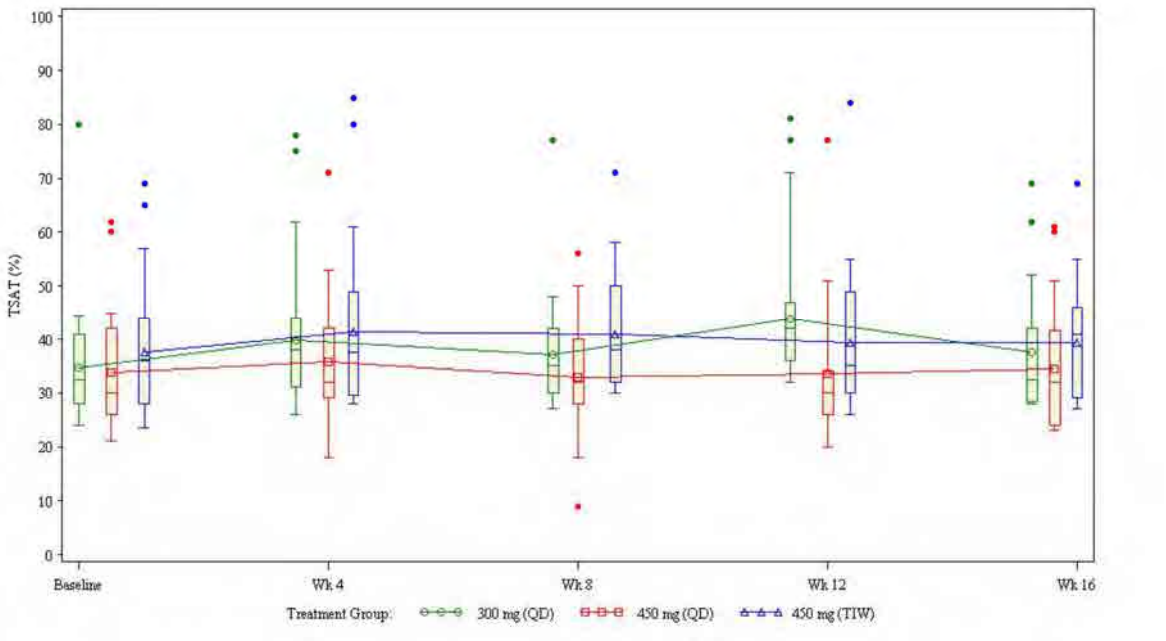
Abbreviations: MITT = modified intent to treat, QD = once daily, TIBC = total iron-binding capacity, TIW = 3 times per week.
Note: The box and whisker plots represent the 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles. The median line is within the box, and the mean is the symbol within the box. Outliers were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

図 2.7.6.24－6　総鉄結合能（平均値）の推移（MITT 集団）

5.3.5.1—5 Figure 6 より引用

(d)　TSAT

治験中に，平均 TSAT は 3 つのすべての投与群で上昇した（図 2.7.6.24－7）．TSAT のベースラインからの平均変化量は，治験期間を通して 3 つの投与群間で概して同様であった．



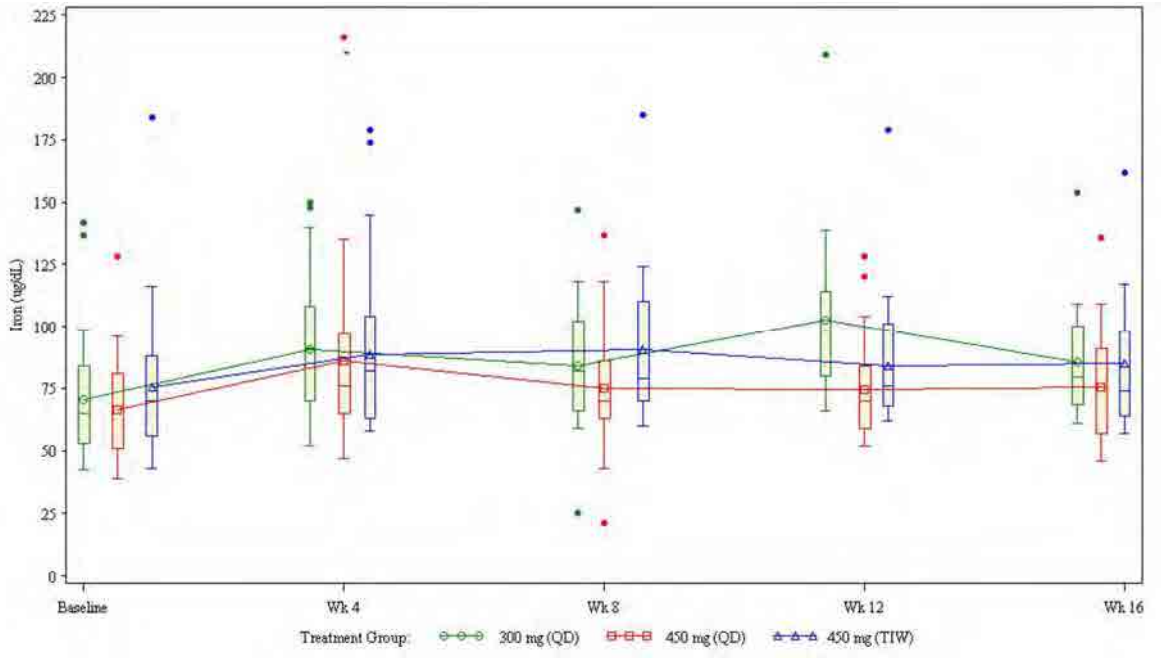
Abbreviations: MITT = modified intent to treat, QD = once daily, TIW = 3 times per week, TSAT = transferrin saturation.
Note: The box and whisker plots represent the 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles. The median line is within the box, and the mean is the symbol within the box. Outliers were defined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

図 2.7.6.24－7　トランスフェリン飽和度（平均値）の推移（MITT 集団）

5.3.5.1—5 Figure 7 より引用

(e)　血清鉄

治験中に，平均血清鉄は 3 つのすべての投与群で上昇した（図 2.7.6.24－8）．血清鉄のベースラインからの平均変化量は，治験期間を通して 3 つの投与群間で概して同様であった．



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

図 2.7.6.24－8　血清鉄（平均値）の推移（MITT 集団）

5.3.5.1—5 Figure 8 より引用

(f)　CHr

平均 CHr は，3 つのすべての投与群で治験期間を通して安定していた（表 2.7.6.24－16）.

表 2.7.6.24－16　Week 2，4，8 並びに 16 の網状赤血球ヘモグロビン含量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（MITT 集団）

Time Point	Vadadustat Treatment Group	n	Absolute Values (pg)			Change From Baseline Values (pg)		
			Mean (SD)	Median	Min, Max	Mean (SD)	Median	Min, Max
Baseline	300 mg QD (N=30)	30	32.39 (1.799)	32.55	28.2, 36.3	--	--	--
	450 mg QD (N=33)	33	32.12 (1.675)	32.40	28.7, 35.6	--	--	--
	450 mg TIW (N=31)	31	30.99 (2.372)	31.40	25.3, 34.8	--	--	--
Week 2	300 mg QD (N=30)	30	32.27 (1.506)	32.05	28.6, 35.8	-0.13 (1.302)	-0.30	-2.5, 3.1
	450 mg QD (N=33)	32	32.08 (1.659)	32.15	28.8, 35.6	-0.03 (0.972)	0.00	-2.3, 1.9
	450 mg TIW (N=31)	31	31.99 (2.099)	32.40	24.9, 35.0	1.01 (1.621)	0.30	-1.2, 5.7
Week 4	300 mg QD (N=30)	27	32.16 (1.495)	32.40	28.6, 34.5	-0.07 (0.859)	0.00	-1.7, 1.9
	450 mg QD (N=33)	31	31.92 (1.758)	32.30	27.7, 35.1	-0.21 (1.023)	-0.30	-2.0, 1.9
	450 mg TIW (N=31)	29	31.84 (1.944)	32.10	25.0, 35.2	1.02 (1.425)	0.80	-1.6, 4.8
Week 8	300 mg QD (N=30)	27	32.86 (1.418)	32.80	29.0, 36.1	0.41 (1.159)	0.40	-2.1, 2.5
	450 mg QD (N=33)	27	31.51 (1.734)	31.90	27.5, 34.9	-0.27 (1.308)	-0.40	-2.5, 2.8
	450 mg TIW (N=31)	23	31.87 (2.016)	32.00	25.7, 36.4	1.13 (1.301)	0.90	-0.9, 4.9
Week 16	300 mg QD (N=30)	24	32.74 (1.123)	32.70	30.2, 35.4	0.15 (1.026)	0.05	-1.5, 2.4
	450 mg QD (N=33)	24	32.20 (1.758)	32.00	29.0, 35.5	0.58 (1.284)	0.45	-1.7, 3.4
	450 mg TIW (N=31)	21	30.39 (1.741)	30.40	25.0, 33.5	-0.18 (1.494)	-0.50	-2.2, 4.4

Abbreviations: Max = maximum, Min = minimum, MITT = modified intent to treat, n = number of subjects with data, QD = once daily, SD = standard deviation, TIW = 3 times per week
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—5 Table 30 より引用

5)　ESA 製剤の使用

治験実施計画書では ESA 製剤の使用は認められていなかったが，治験中に 94 名中 12 名（12.8%）に ESA 製剤が投与された（表 2.7.6.24－17）.

これら 12 名はすべて，意図せず ESA 製剤を投与され，実施医療機関での誤投与（10 名）又は MT-6548 と関連のない重篤な有害事象による入院中の誤投与（2 名）のいずれかであった.

表 2.7.6.24－17　治験中に赤血球造血刺激因子製剤を使用した被験者数及びその割合（ITT 集団）

	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
	300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
ESA	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Epoetin alfa (Epogen)	4 (13.3)	6 (18.2)	2 (6.5)	12 (12.8)

Abbreviations: ESA = erythropoiesis-stimulating agent, ITT = intent to treat, QD = once daily, TIW = 3 times per week.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—5 Table 31 より引用

6)　輸血の実施

投与期間中，94 名中 2 名（2.1%）（300 mg QD 群の 1 名及び 450 mg TIW 群の 1 名）に輸血が行われた．2 名の被験者はともに輸血を 1 回受け，輸血は治験担当医師により MT-6548 との関連なしと判断された重篤な有害事象（それぞれ動静脈瘻血栓症及び肺炎）による入院中に実施された.

2.7.6.24.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

治験中に有害事象を少なくとも1件報告した被験者の割合は，83.0%（78／94名）であった（表 2.7.6.24－18）．治験担当医師によりMT-6548との関連ありと判断された有害事象を少なくとも1件報告した被験者の割合は，23.4%（22／94名）であった．有害事象の多くは，程度が軽度又は中等度の事象であった．死亡及び治験担当医師によりMT-6548との関連ありと判断された重篤な有害事象は，報告されなかった．有害事象によりMT-6548の投与を中止した被験者の割合は，8.5%（8／94名）であった

表 2.7.6.24－18　有害事象の要約（ITT 集団）

Category	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
	300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of AEs	110	95	89	294
Subjects with at least one AE	26 (86.7)	26 (78.8)	26 (83.9)	78 (83.0)
Subjects with drug-related AE[a]	10 (33.3)	6 (18.2)	6 (19.4)	22 (23.4)
Subjects with a severe AE	2 (6.7)	5 (15.2)	4 (12.9)	11 (11.7)
Subjects with AE leading to study withdrawal	3 (10.0)	4 (12.1)	1 (3.2)	8 (8.5)
Subjects with at least one SAE	2 (6.7)	6 (18.2)	5 (16.1)	13 (13.8)
Subjects with at least one drug-related SAE	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)

Abbreviations: AE = adverse event, ITT = intent to treat, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TIW = 3 times per week.

[a] Drug-related AEs are those that the investigator assessed as possibly or probably related to vadadustat.

Vadadustat: MT-6548

5.3.5.1—5 Table 40 より引用

2)　有害事象の表示

多く認められた有害事象（発現割合）は，悪心｛11.7%（11／94 名)｝，下痢｛10.6%（10／94 名)｝，嘔吐｛9.6%（9／94 名)｝，頭痛｛8.5%（8／94 名)｝，浮動性めまい｛7.4%（7／94 名)｝，腹痛｛6.4%（6／94 名)｝，筋痙縮｛6.4%（6／94 名)｝，動静脈瘻血栓症｛5.3%（5／94 名)｝及び背部痛｛5.3%（5／94 名)｝であった（表 2.7.6.24－19）．3 つの投与群間で，有害事象の種類又は発現割合に異なる傾向は認められなかった．

表 2.7.6.24－19　器官別大分類及び基本語別有害事象（5%以上の被験者で認められた事象：ITT 集団）

MedDRA System Organ Class[a]/ Preferred Term[b]	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
		300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with at least one AE		26 (86.7)	26 (78.8)	26 (83.9)	78 (83.0)
Total number of AEs		110	95	89	294
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**				
Nausea	悪心	4 (13.3)	3 (9.1)	4 (12.9)	11 (11.7)
Diarrhoea	下痢	4 (13.3)	4 (12.1)	2 (6.5)	10 (10.6)
Vomiting	嘔吐	3 (10.0)	3 (9.1)	3 (9.7)	9 (9.6)
Abdominal pain	腹痛	2 (6.7)	4 (12.1)	0 (0.0)	6 (6.4)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**				
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	3 (10.0)	1 (3.0)	1 (3.2)	5 (5.3)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**筋骨格系および結合組織障害**				
Muscle spasms	筋痙縮	3 (10.0)	2 (6.1)	1 (3.2)	6 (6.4)
Back pain	背部痛	1 (3.3)	1 (3.0)	3 (9.7)	5 (5.3)
Nervous System Disorders	**神経系障害**				
Headache	頭痛	3 (10.0)	2 (6.1)	3 (9.7)	8 (8.5)
Dizziness	浮動性めまい	2 (6.7)	3 (9.1)	2 (6.5)	7 (7.4)

Abbreviations: AE = adverse event, ITT = intent to treat, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TIW = 3 times per week.

[a] MedDRA System Organ Classes are listed in alphabetical order.

[b] MedDRA Preferred Terms are listed in decreasing order of frequency based on the “all subjects” column. Subjects who experienced the same event more than once were counted only once for that event.

Vadadustat: MT-6548

MedDRA version, MedDRA/J version: 16.1

5.3.5.1―5 Table 41 より引用（一部改変）

3)　程度別有害事象

有害事象の多くは，程度が軽度又は中等度の事象であった．最も重い程度が軽度，中等度，高度の有害事象を発現した被験者の割合はそれぞれ，37.2%（35／94 名），34.0%（32／94 名），11.7%（11／94 名）であった．3 つの投与群間で，有害事象の程度に異なる傾向は認められなかった．

2 名以上の被験者に認められた有害事象のうち，程度が高度の事象は肺炎（2 名）のみであった．程度が高度の有害事象のうち，治験担当医師により MT-6548 との関連ありと判断された事象は，450 mg QD 群の被験者に認められた不眠症のみであった．

4)　治験薬との因果関係別有害事象

治験担当医師により MT-6548 との関連ありと判断された有害事象で多く認められた

事象（発現割合）は，悪心｛7.4%（7／94 名）｝，嘔吐｛4.3%（4／94 名）｝，頭痛｛4.3%（4／94 名）｝，下痢｛3.2%（3／94 名）｝，高血圧｛3.2%（3／94 名）｝及び疲労｛2.1%（2／94 名）｝であった（表 2.7.6.24－20）.

表 2.7.6.24－20　MT-6548 との関連ありと判断された有害事象（2 名以上の被験者に認められた事象：ITT 集団）

MedDRA System Organ Class[a]/ Preferred Term[b]	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
		300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with at least one drug-related AE		10 (33.3)	6 (18.2)	6 (19.4)	22 (23.4)
Total number of drug-related AEs		19	12	13	44
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**				
Nausea	悪心	3 (10.0)	2 (6.1)	2 (6.5)	7 (7.4)
Vomiting	嘔吐	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (6.5)	4 (4.3)
Diarrhoea	下痢	1 (3.3)	1 (3.0)	1 (3.2)	3 (3.2)
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**				
Fatigue	疲労	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (2.1)
Nervous System Disorders	**神経系障害**				
Headache	頭痛	1 (3.3)	1 (3.0)	2 (6.5)	4 (4.3)
Vascular Disorders	**血管障害**				
Hypertension	高血圧	1 (3.3)	1 (3.0)	1 (3.2)	3 (3.2)

Abbreviations: AE = adverse event, ITT = intent to treat, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TIW = 3 times per week.

[a] MedDRA System Organ Classes are listed in alphabetical order.

[b] MedDRA Preferred Terms are listed in decreasing order of frequency based on the “all subjects” column. Subjects who experienced the same event more than once were counted only once for that event.

Vadadustat: MT-6548

MedDRA version, MedDRA/J version: 16.1

5.3.5.1―5 Table 42 より引用（一部改変）

5)　死亡，その他の重篤な有害事象

死亡は報告されなかった.

22 件の重篤な有害事象が報告され，その発現割合は 13.8%（13／94 名）であった（表 2.7.6.24－21）. 2 名以上の被験者に認められた重篤な有害事象（発現割合）は，肺炎｛3.2%（3／94 名）｝，動静脈瘻血栓症｛2.1%（2／94 名）｝及び急性心筋梗塞｛2.1%（2／94 名）｝であった．脳卒中又は一過性脳虚血発作は，報告されなかった．重篤な有害事象の種類及び発現割合は，透析を実施中の CKD 患者及び複数の合併症を有する患者での報告と一致していた．3 つの投与群間で，重篤な有害事象の種類又は発現割合に異なる傾向は認められなかった．治験担当医師により MT-6548 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 2.7.6.24－21　器官別大分類及び基本語別重篤な有害事象（ITT 集団）

MedDRA System Organ Class[a]/ Preferred Term[b]	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
		300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with at least one SAE[c]		2 (6.7)	6 (18.2)	5 (16.1)	13 (13.8)
Total number of SAEs		5	9	8	22
Cardiac Disorders	**心臓障害**	1 (3.3)	3 (9.1)	1 (3.2)	5 (5.3)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (3.3)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
Bradycardia	徐脈	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.1)
Palpitations	動悸	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.1)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.1)
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	1 (3.3)	4 (12.1)	2 (6.5)	7 (7.4)
Pneumonia	肺炎	1 (3.3)	1 (3.0)	1 (3.2)	3 (3.2)
Arteriovenous fistula site infection	動静脈瘻部位感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.1)
Abscess limb	四肢膿瘍	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**	1 (3.3)	1 (3.0)	1 (3.2)	3 (3.2)
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	2 (2.1)
Delayed recovery from anaesthesia	麻酔からの覚醒遅延	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Ankle fracture	足関節部骨折	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Metabolism and Nutrition Disorders	**代謝および栄養障害**	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	2 (2.1)
Diabetes mellitus	糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.1)
Fluid overload	水分過負荷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.1)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Abbreviations: ITT = intent to treat, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TIW = 3 times per week.

[a] MedDRA System Organ Classes are listed in alphabetical order. Subjects who experienced more than one event in the same System Organ Class were counted only once in that System Organ Class.

[b] MedDRA Preferred Terms are listed in decreasing order of frequency based on the “all subjects” column. Subjects who experienced the same event more than once were counted only once for that event.

[c] All of the SAEs were assessed by the investigators as unrelated to vadadustat.

Vadadustat: MT-6548

MedDRA version, MedDRA/J version: 16.1

5.3.5.1―5 Table 43 より引用（一部改変）

6)　その他の重要な有害事象

有害事象により MT-6548 の投与を中止した被験者の割合は，8.5%（8／94 名）であった（表 2.7.6.24－22）．MT-6548 の投与中止に至った有害事象で最も多かった事象は，胃腸障害に関連した事象（腹部膨満，上腹部痛，消化不良及び悪心）であった．MT-6548 の投与中止に至った有害事象のうち，2 名以上の被験者で報告された事象はなかった．

治験中止に至った有害事象で，治験担当医師により MT-6548 との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された事象の発現割合は，6.4%（6／94 名）であった．これらの事象には，腹部膨満，上腹部痛，消化不良，悪心，トランスアミナーゼ上昇及び不眠症（各 1 名）が含まれた．

表 2.7.6.24－22　治験中止に至った有害事象（ITT 集団）

MedDRA System Organ Class[a]/ Preferred Term[b]	**MedDRA 器官別大分類** 基本語	Vadadustat Treatment Group			All Subjects (N=94)
		300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with AEs leading to study withdrawal		3 (10.0)	4 (12.1)	1 (3.2)	8 (8.5)
Total number of AEs leading to study withdrawal		3	4	1	8
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	2 (6.7)	1 (3.0)	1 (3.2)	4 (4.3)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)[c]
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)[c]
Dyspepsia	消化不良	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)[c]
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.1)[c]
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Arteriovenous graft site infection	動静脈グラフト部位感染	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Injury, poisoning and Procedural Complications	**傷害、中毒および処置合併症**	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Ankle fracture	足関節部骨折	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Investigations	**臨床検査**	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)[c]
Psychiatric Disorders	**精神障害**	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.1)[c]

Abbreviations: AE = adverse event, ITT = intent to treat, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TIW = 3 times per week.

[a] MedDRA System Organ Classes are listed in alphabetical order. Subjects who experienced more than one event in the same System Organ Class were counted only once in that System Organ Class.

[b] Subjects who experienced the same event more than once were counted only once for that event.

[c] Event was considered by the investigator to be possibly or probably related to vadadustat.

Vadadustat: MT-6548

MedDRA version, MedDRA/J version: 16.1

5.3.5.1—5 Table 44 より引用（一部改変）

(2) 臨床検査値

治験中の臨床検査値（実測値，ベースラインからの変化量及び推移）に，臨床的に重要な所見はなかった．

(3) バイタルサイン

ベースライン後の各評価時点（Week 2，4，6，8，10，12，14，16 及び後観察期）の収縮期及び拡張期血圧，心拍数，呼吸数のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に重要な所見はなかった．また，3 つの投与群の結果は同様であった．

(4) 体重

Week 8 及び Week 16 における透析前の体重のベースラインからの平均変化量は，3 つの投与群のいずれでも小さく，臨床的に重要な所見はなかった．

(5) 心電図

心電図検査で, MT-6548 による臨床的に重要な変化は見られなかった. Week 2 及び Week 16 の心拍数，RR，PR，QRS，QT 及び QTcB 間隔のベースラインからの平均変化量は小さく，3 つの投与群の結果は同様であった．

(6) Kt/V

治験中の各投与群の Kt/V の平均値及び中央値は 1.5 以上で，MT-6548 の透析量への明らかな影響は認められなかった（表 2.7.6.24－23）．

表 2.7.6.24－23　治験中の標準化透析量（ITT 集団）

Kt/V Measurements[a]	Vadadustat Treatment Group		
	300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)
n[b]	194	190	211
Mean (SD)	1.62 (0.314)	1.57 (0.304)	1.60 (0.336)
Median	1.60	1.54	1.58
Minimum, maximum	0.7, 2.7	0.8, 2.5	1.2, 5.5

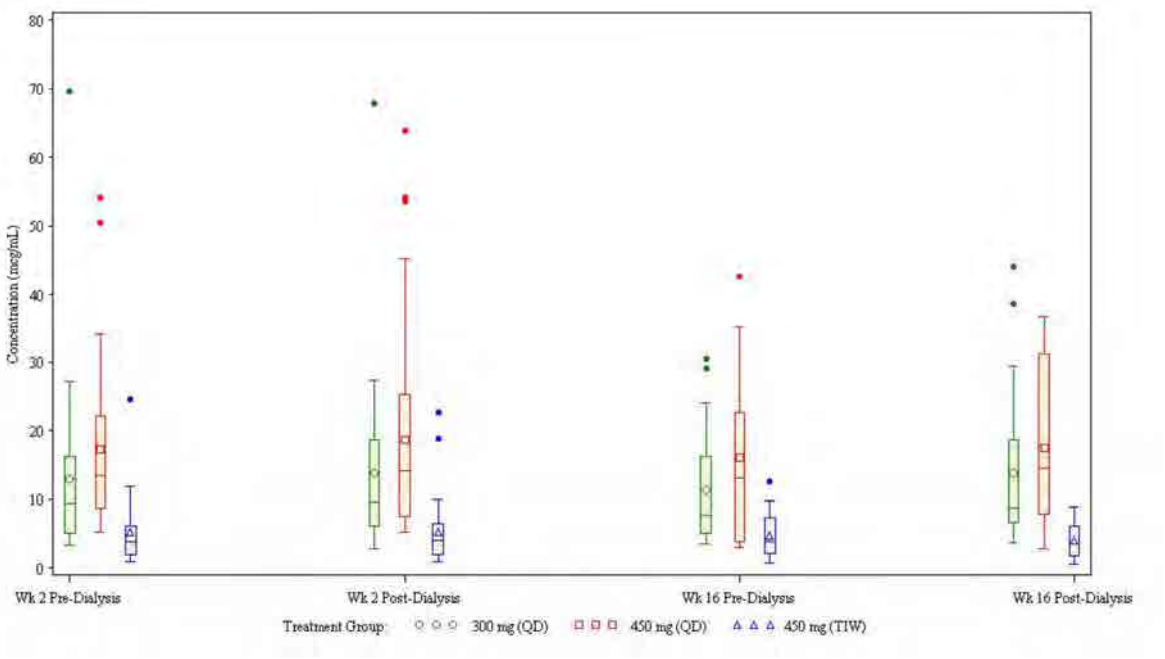
Abbreviations: ITT = intent to treat, QD = once daily, SD = standard deviation, TIW = 3 times per week.
[a] Kt/V = dialyzer clearance of urea [K] multiplied by dialysis time (t) divided by subject's total volume of body water [V].
[b] n = the total number of Kt/V measurements. Subjects may have had multiple values.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—5 Table 49 より引用

2.7.6.24.2.5　薬物動態

MT-6548 並びにその代謝物である O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は用量依存的に上昇した（図 2.7.6.24－9）.

透析による血漿中 MT-6548 濃度への影響はなかった（表 2.7.6.24－24）. O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度は，透析後の方が透析前よりも低かった. MT-6548 及び代謝物の濃度の中央値は，開始用量 450 mg TIW 群の方が開始用量 450 mg QD 群よりも低かった. 開始用量 450 mg TIW 群では，直近の投与から検体採取までの経過時間が開始用量 300 mg QD 群及び開始用量 450 mg QD 群よりも長かったことから，MT-6548 及び代謝物の濃度が両群よりも低かった. 反復投与により MT-6548 及び代謝物の濃度は増加しなかったため，16 週間の投与期間を通して蓄積はないことが示された.

MT-6548（μg/mL）



O-グルクロン酸抱合体（μg/mL）

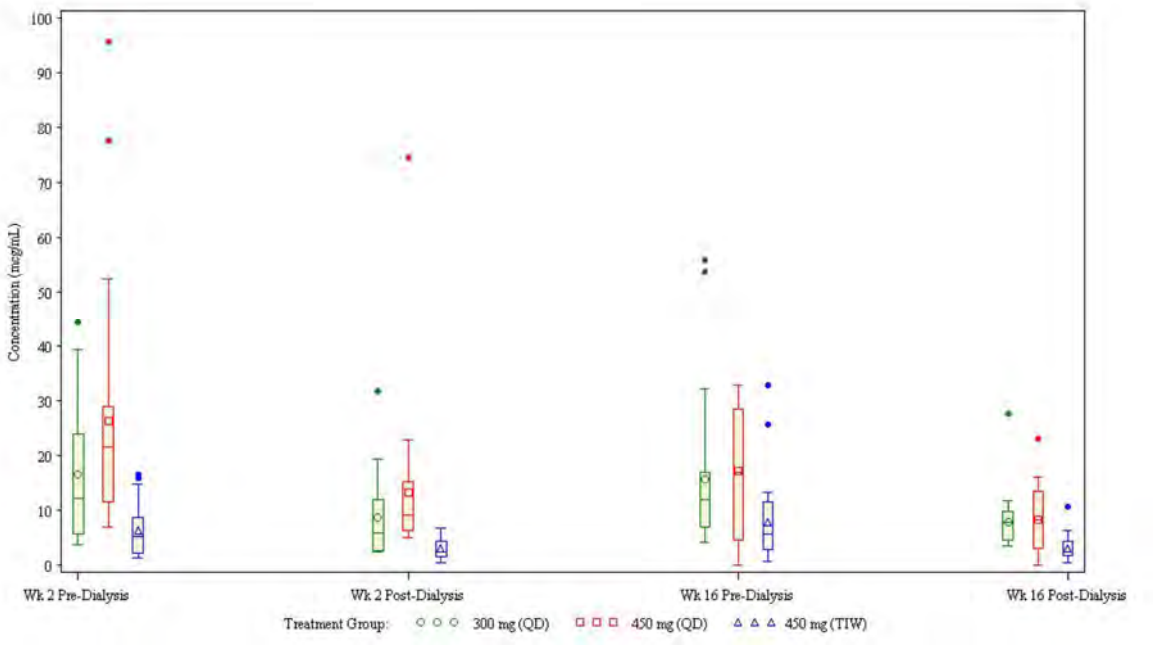
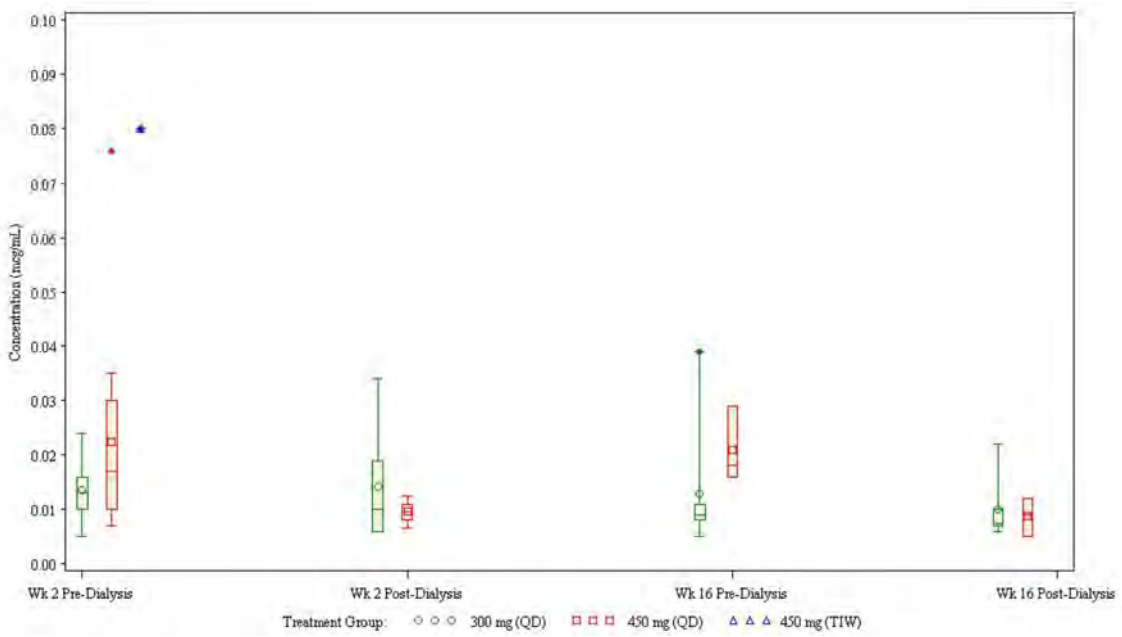


図 2.7.6.24－9　MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移（ITT 集団）

アシルグルクロン酸抱合体（μg/mL）



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

図 2.7.6.24－9　MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移（ITT 集団）（続き）

5.3.5.1—5 Figure 9 より引用

表 2.7.6.24－24　MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（ITT 集団）

Analyte	Study Visit	Statistic	Vadadustat Treatment Group		
			300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)
Vadadustat (µg/mL)	Week 2 pre-dialysis	n	27	30	27
		Mean (SD)	12.89 (13.876)	17.27 (12.741)	5.329 (5.0281)
		%CV	107.68	73.771	94.348
		Median	9.440	13.45	3.890
		Minimum, maximum	0.134, 69.7	2.16, 54.1	0.311, 24.5
	Week 2 post-dialysis	n	26	30	27
		Mean (SD)	13.72 (13.728)	18.69 (15.601)	5.287 (5.2117)
		%CV	100.03	83.494	98.579
		Median	9.650	14.20	4.000
		Minimum, maximum	1.48, 67.8	2.36, 63.8	0.219, 22.7
	Week 16 pre-dialysis	n	23	19	21
		Mean (SD)	11.41 (8.7716)	15.98 (12.059)	4.813 (3.6094)
		%CV	76.866	75.470	74.992
		Median	7.600	13.10	3.840
		Minimum, maximum	0.738, 30.4	0.517, 42.6	0.390, 12.5
	Week 16 post-dialysis	n	21	18	20
		Mean (SD)	13.85 (11.921)	17.38 (12.516)	3.998 (2.9709)
		%CV	86.093	72.027	74.309
		Median	8.760	14.45	3.540
		Minimum, maximum	1.26, 44.1	2.67, 42.2	0.230, 9.16

表 2.7.6.24－24　MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（ITT 集団）（続き）

Analyte	Study Visit	Statistic	Vadadustat Treatment Group		
			300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)
Vadadustat-*O*-Glucuronide Metabolite (µg/mL)	Week 2 pre-dialysis	n	27	30	28
		Mean (SD)	16.66 (13.508)	26.36 (21.111)	6.295 (4.8326)
		%CV	81.091	80.083	76.775
		Median	12.20	21.55	5.230
		Minimum, maximum	0.389, 44.5	2.80, 95.7	0.077, 16.5
	Week 2 post-dialysis	n	27	30	28
		Mean (SD)	8.725 (7.6786)	13.26 (13.154)	3.101 (2.2190)
		%CV	88.008	99.237	71.549
		Median	5.810	9.220	2.465
		Minimum, maximum	0.120, 31.8	1.67, 74.6	0.031, 7.47
	Week 16 pre-dialysis	n	23	22	22
		Mean (SD)	15.74 (14.356)	17.19 (13.266)	7.843 (8.0807)
		%CV	91.222	77.180	103.03
		Median	11.90	16.95	5.785
		Minimum, maximum	2.23, 55.9	0.011, 42.3	0.130, 32.9
	Week 16 post-dialysis	n	21	21	21
		Mean (SD)	7.833 (5.5438)	8.408 (6.4361)	2.998 (2.5811)
		%CV	70.772	76.551	86.091
		Median	7.770	8.350	2.330
		Minimum, maximum	0.889, 27.6	0.005, 23.1	0.058, 10.6

表 2.7.6.24－24　MT-6548，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（ITT 集団）（続き）

Analyte	Study Visit	Statistic	Vadadustat Treatment Group		
			300 mg QD (N=30)	450 mg QD (N=33)	450 mg TIW (N=31)
Vadadustat Acyl Glucuronide Metabolite (µg/mL)	Week 2 pre-dialysis	n	9	13	1
		Mean (SD)	0.0136 (0.00611)	0.0224 (0.01889)	0.0800
		%CV	45.041	84.379	--
		Median	0.0130	0.0170	0.0800
		Minimum, maximum	0.005, 0.024	0.006, 0.076	0.080, 0.080
	Week 2 post-dialysis	n	9	10	--
		Mean (SD)	0.0142 (0.01016)	0.0095 (0.00246)	--
		%CV	71.427	25.903	--
		Median	0.0100	0.0095	--
		Minimum, maximum	0.006, 0.034	0.005, 0.014	--
	Week 16 pre-dialysis	n	9	3	--
		Mean (SD)	0.0129 (0.01083)	0.0210 (0.00700)	--
		%CV	84.052	33.333	--
		Median	0.0090	0.0180	--
		Minimum, maximum	0.005, 0.039	0.016, 0.029	--
	Week 16 post-dialysis	n	6	3	--
		Mean (SD)	0.0100 (0.00603)	0.0087 (0.00351)	--
		%CV	60.332	40.522	--
		Median	0.0075	0.0090	--
		Minimum, maximum	0.006, 0.022	0.005, 0.012	--

Abbreviations: ITT = intent to treat, %CV = percent coefficient of variation, QD = once daily, SD = standard deviation, TIW = 3 times per week.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.1—5 Table 39 より引用

2.7.6.24.3 結論

HD-CKD 患者を対象として ESA 製剤から MT-6548 に切り替えたところ，MT-6548 の投与により Hb 値は安定した値を維持することが示された．Hb 値の 13.0 g/dL 以上の過剰な上昇は認められなかった．透析は血漿中 MT-6548 濃度に影響を与えなかったことから，MT-6548 は患者の透析スケジュールに関係なく投与できることが示された. MT-6548 の忍容性は概して良好で，3 つの開始用量及び用法間で，有害事象の種類又は発現割合に明らかな違いは認められなかった．

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

添付資料：5.3.5.1—6　評価資料
5.3.5.1—8　評価資料

2.7.6.25.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.25－1 に示した.

表 2.7.6.25－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	MT-6548 の保存期慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とした第 III 相検証的試験〔ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬とした非盲検比較試験〕
試験番号	MT-6548-J01
試験実施国，実施施設数	日本，86 施設
試験実施期間	2017 年 10 月 30 日（最初の被験者の同意取得日） 2019 年 1 月 8 日（最後の被験者の治療期間 I 期終了日） 2019 年 8 月 6 日（最後の被験者の規定来院完了日）
開発のフェーズ	第 III 相
目的	保存期慢性腎臓病（以下，NDD-CKD）に伴う貧血患者を対象に，Hb 値を指標とし，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬として MT-6548 の非劣性を検証するとともに，MT-6548 の長期投与時の安全性を検討する. また，赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤による治療を受けていない患者集団における MT-6548 による Hb 値の改善維持効果を検討するとともに，ESA 製剤による治療を受けている患者集団における MT-6548 による Hb 値の切替え維持効果を検討する.
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間比較試験  スクリーニング期間開始日以降，血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上を目安とし，これを維持できるよう，鉄剤を投与した. MT-6548 錠を経口鉄剤と同時に服用することは禁止した．経口鉄剤を服用する場合は，MT-6548 錠の服用前後 2 時間以内に経口鉄剤を服用しないよう被験者に指導した.

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
試験デザイン（続き）	スクリーニング期間開始日以降，鉄含有リン吸着剤の新たな使用は原則禁止した． MT-6548 錠を鉄含有リン吸着剤と同時に服用することは禁止した．鉄含有リン吸着剤を服用する場合は，MT-6548 錠の服用前後 2 時間以内に鉄含有リン吸着剤を服用しないよう被験者に指導した．
被験者数	［計画時］ 治療期間登録被験者数として合計 300 名（MT-6548 群：150 名，darbepoetin 群：150 名） ［治療期間 24 週固定データ解析時］ 有効性解析対象集団｛最大の解析対象集団（以下，FAS）｝：304 名（MT-6548 群：151 名，darbepoetin 群：153 名） 有効性解析対象集団｛治験実施計画書に適合した対象集団（以下，PPS）｝：298 名（MT-6548 群：146 名，darbepoetin 群：152 名） 安全性解析対象集団：304 名（MT-6548 群：151 名，darbepoetin 群：153 名） ［最終固定データ解析時］ 有効性解析対象集団（FAS）：304 名（MT-6548 群：151 名，darbepoetin 群：153 名） 安全性解析対象集団：304 名（MT-6548 群：151 名，darbepoetin 群：153 名）
対象（選択基準及び除外基準）	［選択基準］ 以下の選択基準をすべて満たし，かつ同意能力を有する者を対象とした．選択基準に関する臨床検査は，中央測定の結果を用いて判断した．臨床検査がスクリーニング期間に複数回行われた場合は，最新の検査結果を用いて判断した． (1) 同意取得日に 20 歳以上の患者（性別は不問とする） (2) 同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）に基づき慢性腎臓病（以下，CKD）と診断されている患者 (3) スクリーニング期間の推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者 ※eGFR は以下の式により，同意取得日時点の年齢を用いて算出した eGFR（mL/min/1.73m^2）=194×血清クレアチニン値$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$（女性：×0.739） (4) スクリーニング期間開始日前 8 週以降，透析治療を実施しておらず，治療期間中に透析治療を開始しないと想定される患者

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(5) Correction 集団：スクリーニング期間開始日前 8 週以降，ESA 製剤の投与を受けていない患者．ただし，同意取得時に ESA 製剤を使用している場合は，同意取得後に使用を中止し，8 週間以上の Wash-out を実施する Conversion 集団：スクリーニング期間開始日前 8 週以降，同一の ESA 製剤を同一の経路，同一の間隔（該当する ESA 製剤の添付文書に従った投与間隔であること），以下の用量で投与を受けている患者（用量） ✓エポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータ（遺伝子組換え）：2 週あたり 12000 国際単位以下 ✓ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）：2 週あたり 120 μg 以下 エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）：4 週あたり 250 μg 以下 (6) スクリーニング期間の平均 Hb 値（最新 2 回の平均値）が下記に該当する患者 ✓ Correction 集団：8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満 ✓ Conversion 集団：9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下 (7) スクリーニング期間の最新 2 回の Hb 値の差が 1.5 g/dL 未満の患者 (8) スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上，又はトランスフェリン飽和度（以下，TSAT）が 20%以上の患者 (9) 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 ［除外基準］ 以下の除外基準に 1 つでも該当する者は対象から除外した．除外基準に関する臨床検査は中央測定の結果を用いて判断した．血圧測定又は臨床検査がスクリーニング期間に複数回行われた場合は，最新の検査結果を用いて判断した． (1) 同意取得日以降に CKD 以外（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，サラセミア及び赤芽球癆等）が主因の貧血を有する患者 (2) スクリーニング期間開始日前 8 週以降に活動性の出血又は失血があった患者 (3) スクリーニング期間開始日前 8 週以降に赤血球輸血を受けた患者 (4) スクリーニング期間開始日前 8 週以降に，テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者 (5) 治療期間開始日以降，すぐに救済治療や治験薬の休薬等の処置が必要になる可能性があると治験責任（分担）医師が判断した患者 (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 2.5 倍を超えた患者．ただし，ジルベール症候群の患者はこの限りでない (7) スクリーニング期間及び治療期間開始日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

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(8)　スクリーニング期間の眼底検査で以下のいずれかに該当した患者 ✓眼底所見を取得できない患者 ✓活動性の眼底疾患を有する患者 (9)　同意取得日以降に重度の心不全｛ニューヨーク心臓病学会（NYHA）による心不全の重症度分類でクラス IV｝を有する患者 (10)　スクリーニング期間開始日前 12 週以降に脳血管障害又は急性冠症候群（不安定狭心症又は心筋梗塞のための入院等）を発症した患者．緊急の冠動脈再建，心不全のための入院が必要となった患者 (11)　悪性腫瘍を合併している患者又は悪性腫瘍の既往がある患者．ただし，悪性腫瘍の既往があっても 5 年以上再発が認められない患者（抗がん剤を投与していた場合は最終投与から 5 年以上再発が認められない患者）は除く (12)　スクリーニング期間開始日前 12 週以降に深部静脈血栓症又は肺塞栓症を発症又は再発した患者 (13)　ヘモジデリン沈着症又はヘモクロマトーシスの合併又は既往を有する患者 (14)　臓器移植の既往又は予定がある患者（腎移植待機リストへの登録はこの限りでない），又は造血幹細胞又は骨髄移植の既往を有する患者 (15)　治験薬に対するアレルギーを有する患者 (16)　同意取得日前 12 週以内又は他の治験の治験薬の半減期の 5 倍以内（いずれか長い期間）に他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた患者 (17)　過去に MT-6548 の服用歴がある患者 (18)　低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬に対する忍容性がないことが判明している患者 (19)　妊娠可能な女性は治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日後まで，男性は治験期間中及び治験薬の最終投与から 90 日後まで，避妊することに同意が得られない患者 (20)　妊娠中，授乳中，妊娠している可能性のある女性患者 (21)　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

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>被験薬及び対照薬（ロット番号）</td><td>被験薬：MT-6548 錠 150 mg
対照薬：ダルベポエチンアルファ注
ロット番号（製造番号）：
<table>
<tr><th>治験薬</th><th>ロット番号（製造番号）</th></tr>
<tr><td>MT-6548 錠</td><td>[redacted], [redacted]</td></tr>
<tr><td>ダルベポエチンアルファ注 15 μg</td><td>[redacted], [redacted]</td></tr>
<tr><td>ダルベポエチンアルファ注 20 μg</td><td>[redacted], [redacted]</td></tr>
<tr><td>ダルベポエチンアルファ注 30 μg</td><td>[redacted], [redacted]</td></tr>
<tr><td>ダルベポエチンアルファ注 40 μg</td><td>[redacted], [redacted]</td></tr>
<tr><td>ダルベポエチンアルファ注 60 μg</td><td>[redacted], [redacted]</td></tr>
<tr><td>ダルベポエチンアルファ注 120 μg</td><td>[redacted], [redacted]</td></tr>
<tr><td>ダルベポエチンアルファ注 180 μg</td><td>[redacted], [redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>［投与方法］
MT-6548 錠：
1 日 1 回経口投与．食事の前後は問わないが，治療期間を通して可能な限り統一した．また，可能な限り治療期間を通して同じ時刻に服用した．
ダルベポエチンアルファ注：
皮下投与．

［用量］
MT-6548 錠：
(1)　初回投与量
1 日 1 回 300 mg（2 錠）
(2)　維持投与量
維持投与量は，1 日 1 回 150～600 mg（1～4 錠）とし，以下に示す用量調節ガイドラインに従い適宜増減した．

【MT-6548 錠の用量調節ガイドライン】
治験責任（分担）医師は，治療期間中 Hb 値をモニターし，必要に応じて治験薬の用量を調節するか投与を中断するか判断する．用量を調節するタイミングは，原則規定来院日とするが，Hb 値の推移より Hb 値の過剰な上昇や低下が懸念される場合等，必要な場合は規定外の来院日を設け，用量調節を行うこととする．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用量及び投与方法（続き）</td><td>規定来院日には，HemoCue® Hb201 DM アナライザを用いて Hb 値を測定し，用量調節のための Hb 値は，原則当該測定結果を用いる．用量調節の判断に用いた Hb 値を症例報告書に記録する．なお，HemoCue® Hb201 DM アナライザの測定結果は，治験薬の用量調節のためのみに使用し，有効性及び安全性の解析には用いない．
Hb 値を本治験中 11.0～13.0 g/dL に改善・維持することを目標とし，以下の用量調節アルゴリズムに従う．なお，用量段階は表 1 のとおりとする．

表 1　MT-6548 錠の用量調節表
<table><tr><th>段階</th><th>錠数</th><th>用量</th></tr><tr><td>1</td><td>1 錠</td><td>150 mg</td></tr><tr><td>2</td><td>2 錠</td><td>300 mg</td></tr><tr><td>3</td><td>3 錠</td><td>450 mg</td></tr><tr><td>4</td><td>4 錠</td><td>600 mg</td></tr></table>
用量調節にあたっては，被験者の臨床状態（例：有害事象，体液量減少，体液量過剰等）とともに，Hb 値の上昇速度，低下速度，変動を考慮し，被験者の安全性確保のため，用量調節アルゴリズムに準じない用量を選択することが可能である．その場合，臨床状態を症例報告書に記録する．ただし，MT-6548 錠の増量は 1 錠ずつ行う．
また，用量調節表の最高用量又は最低用量を投与しているため，用量調節アルゴリズムに基づく増量又は減量ができない場合には，投与量を変更しないことが可能であるが，その場合には，治験実施計画書で定めた中止基準に該当するか否かを確認し，該当する場合は治験を中止する．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
用量及び投与方法（続き）	MT-6548 錠の用量調節アルゴリズム ✓ 増量の間隔は原則 4 週間以上とする．減量の間隔には規定を設けないが，頻繁な用量調節は避ける． ✓ Hb 値が急速に上昇した場合（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*），MT-6548 錠を 1 錠減量する． ✓ Hb 値が 11.0 g/dL 未満の場合，MT-6548 錠を 1 錠増量する．ただし，Hb 値の急速な上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*）を伴っている場合は増量せず，1 錠減量する． ✓ Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合，MT-6548 錠を 1 錠減量する． ✓ Hb 値が 13.0 g/dL を超え 13.5g/dL 以下となり，かつ Hb 値が急速に上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*）した場合は，MT-6548 錠の投与を中断し，13.0 g/dL 以下になった後に 1 錠減量した上で MT-6548 錠の投与を再開する． ✓ Hb 値が 13.5 g/dL を超えた場合は，MT-6548 錠の投与を中断し，13.0 g/dL 以下になった後に 1 錠減量した上で MT-6548 錠の投与を再開する． *当該用量調節日の 3～5 週前に測定された Hb 値のうち，4 週前に最も近い Hb 値より Hb 値の上昇速度を算出し，0.5 g/dL/週を超えた場合を Hb 値の急速な上昇とする．当該用量調節日の 3～5 週前に Hb 値が測定されていない場合は，5 週以前で直近の Hb 値を用いて Hb 値の上昇速度を算出する． ダルベポエチンアルファ注： (1) 初回投与量 Correction 集団：2 週に 1 回 30 μg Conversion 集団：使用中の ESA 製剤の種類や週あたりの投与量を基に，以下に示す用量調節ガイドラインに従い初回投与量及び投与間隔を決定した． 1) Conversion 集団における初回用量／切替え前にダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の治療を受けていた被験者における初回用量 切替え前のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の投与量を切替え初回用量とし，切替え前の投与間隔を継続した．ただし，切替え前の用量がダルベポエチンアルファ注の用量調節表のいずれの用量にも合致しない場合には，治験責任（分担）医師は被験者の臨床状態や Hb 値を考慮し，用量調節表に記載のある用量のうち，切替え前の用量に近い 2 用量から初回用量を選択した．

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用量及び投与方法（続き）</td><td>
2) Conversion 集団における初回用量／切替え前にエポエチンアルファ（遺伝子組換え）又はエポエチンベータ（遺伝子組換え）の治療を受けていた被験者における初回用量
表 2 に従いダルベポエチンアルファ注の初回用量を決定し，2 週に 1 回から投与を開始した．ただし，切替え前 2 週間の投与量の合計が表 2 のいずれにも合致しない場合には，治験責任（分担）医師は被験者の臨床状態や Hb 値を考慮し，表 2 に記載のある用量のうち，切替え前の用量に近い 2 用量から初回用量を選択した．

表 2　エポエチンアルファ又はエポエチンベータからの切替え初回用量
<table>
<tr><th>切替え前 2 週間の投与量の合計</th><th>ダルベポエチンアルファ注の初回用量</th></tr>
<tr><td>3,000 IU 以下</td><td>15 μg</td></tr>
<tr><td>4,500 IU</td><td>20 μg</td></tr>
<tr><td>6,000 IU</td><td>30 μg</td></tr>
<tr><td>9,000 IU</td><td>40 μg</td></tr>
<tr><td>12,000 IU</td><td>60 μg</td></tr>
</table>

3) Conversion 集団における初回用量／切替え前にエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の治療を受けていた被験者における初回用量
表 3 に従いダルベポエチンアルファ注の初回用量を決定し，2 週に 1 回から投与を開始した．ただし，切替え前 4 週間の投与量の合計が表 3 のいずれにも合致しない場合には，治験責任（分担）医師は被験者の臨床状態や Hb 値を考慮し，表 3 に記載のある用量のうち，切替え前の用量に近い 2 用量から初回用量を選択した．
なお，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）からの切替え初回用量の選択にあたっては，被験者の臨床状態や Hb 値を考慮し，表 3 の切替え初回用量に準じない用量を選択することも可能とした．

表 3　エポエチンベータペゴルからの切替え初回用量
<table>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用量及び投与方法（続き）</td><td>(2)　維持投与量
維持投与量は，1 回 15～180 μg，投与間隔は，1 週に 1 回，2 週に 1 回又は 4 週に 1 回とし，以下に示す用量調節ガイドラインに従い適宜増減した．

【ダルベポエチンアルファ注の用量調節ガイドライン】
治験責任（分担）医師は，治療期間中 Hb 値をモニターし，必要に応じて治験薬の用量を調節するか投与を中断するか判断する．用量を調節するタイミングは，原則ダルベポエチンアルファ注の投与日とする．ダルベポエチンアルファ注の投与前には，HemoCue® Hb201 DM アナライザを用いて Hb 値を測定し，用量調節のための Hb 値は，原則当該測定結果を用いる．用量調節の判断に用いた Hb 値を症例報告書に記録する．なお，HemoCue® Hb201 DM アナライザの測定結果は，治験薬の用量調節のためのみに使用し，有効性及び安全性の解析には用いない．
Hb 値を本治験中 11.0～13.0 g/dL に改善・維持することを目標とし，以下の用量調節アルゴリズムに従う．なお，用量段階は表 4 のとおりとする．

表 4　ダルベポエチンアルファ注の用量調節表
<table><tr><th>段階</th><th>用量</th></tr><tr><td>1</td><td>15 μg</td></tr><tr><td>2</td><td>30 μg</td></tr><tr><td>3</td><td>60 μg</td></tr><tr><td>4</td><td>90 μg</td></tr><tr><td>5</td><td>120 μg</td></tr><tr><td>6</td><td>180 μg</td></tr></table>
用量調節にあたっては，被験者の臨床状態（例：有害事象，体液量減少，体液量過剰等）とともに，Hb 値の上昇速度，低下速度，変動を考慮し，被験者の安全性確保のため，用量調節アルゴリズムに準じない用量を選択することが可能である．その場合，臨床状態を症例報告書に記録する．
また，用量調節表の最高用量又は最低用量を投与しているため，用量調節アルゴリズムに基づく増量又は減量ができない場合には，投与量を変更しないことが可能であるが，その場合には，治験実施計画書で定めた中止基準に該当するか否かを確認し，該当する場合は治験を中止する．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
用量及び投与方法（続き）	ダルベポエチンアルファ注の用量調節アルゴリズム ✓ 増量の間隔は原則 2 週間以上とする．減量の間隔には規定を設けないが，頻繁な用量調節は避ける． ✓ Hb 値が急速に上昇した場合（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*），ダルベポエチンアルファ注を 1 段階減量する． ✓ Hb 値が 11.0 g/dL 未満の場合，ダルベポエチンアルファ注を 1 段階増量する．ただし，Hb 値の急速な上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*）を伴っている場合は増量せず，1 段階減量する． ✓ Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合，ダルベポエチンアルファ注を 1 段階減量する． ✓ Hb 値が 13.0 g/dL を超え 13.5g/dL 以下となり，かつ Hb 値が急速に上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*）した場合は，ダルベポエチンアルファ注の投与を中断し，13.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上でダルベポエチンアルファ注の投与を再開する． ✓ Hb 値が 13.5 g/dL を超えた場合は，ダルベポエチンアルファ注の投与を中断し，13.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上でダルベポエチンアルファ注の投与を再開する． ✓ Hb 値が 11.0～12.5 g/dL で維持されている場合，投与量をその時点での 1 回の投与量の 2 倍とし，投与間隔を週 1 回から 2 週に 1 回又は 2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更することができる． ✓ 1 回あたり 180 μg を投与しても目標 Hb 値に達しない場合には，投与量をその時点での 1 回の投与量の 1/2 とし，投与間隔を 4 週に 1 回から 2 週に 1 回又は 2 週に 1 回から週 1 回に変更する． *当該用量調節日の 3～5 週前に測定された Hb 値のうち，4 週前に最も近い Hb 値より Hb 値の上昇速度を算出し，0.5 g/dL/週を超えた場合を Hb 値の急速な上昇とする．当該用量調節日の 3～5 週前に Hb 値が測定されていない場合は，5 週以前で直近の Hb 値を用いて Hb 値の上昇速度を算出する．
試験期間	スクリーニング期間　最長 6 週間 治療期間　52 週間 後観察期間　2 週間

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	［有効性］ (1)　主要評価項目 治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値[*1] (2)　副次評価項目 1)　治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値[*2] 2)　治療期間各時点の Hb 値 3)　治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL），11.0 g/dL 未満及び 13.0 g/dL 以上の被験者の割合 4)　Correction 集団のみ：目標 Hb 値（11.0～13.0 g/dL）に到達するまでに要した治療期間開始日からの日数 5)　Correction 集団のみ：Hb 値の上昇速度[*1] (3)　その他の評価項目 1)　Correction 集団のみ：治療期間 20 週及び 24 週[*1] 並びに 48 週及び 52 週[*2] の平均 Hb 値のベースラインからの変化量 2)　Correction 集団のみ：治療期間各時点の Hb 値がベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合 3)　ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合 4)　赤血球輸血による救済治療を受けた被験者の割合 5)　治験薬の投与量 6)　MT-6548 群のみ：用量調節の累計回数 7)　鉄剤の投与量 8)　鉄剤の静脈投与を受けた被験者の割合 9)　血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合 10)　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｝及びヘプシジンのベースラインからの変化量 11)　ヘマトクリット，赤血球数，網状赤血球（数・率）及びエリスロポエチン（以下，EPO）（MT-6548 群のみ）のベースラインからの変化量 12)　生活の質（以下，QOL）指標（EQ-5D-5L，KDQOL） [*1]：治療期間 24 週固定データのみで評価 [*2]：最終固定データのみで評価 ［安全性］ (1)　有害事象及び副作用 (2)　臨床検査値 (3)　安静時標準 12 誘導心電図 (4)　体重 (5)　バイタルサイン (6)　眼底検査 (7)　胸部 X 線検査 (8)　Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合 (9)　Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者の割合

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.25－2 に示した.
統計手法	［治療期間 24 週固定データ］ 信頼区間は両側信頼区間とし，信頼係数は 95%とした. 有効性：FAS を対象として，以下の解析を実施した. (1)　主要評価項目 主要有効性評価項目である治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値に対して，投与群ごとにその記述統計量を算出した．反復測定混合モデル（以下，MMRM）を用いて各評価時期の平均 Hb 値をモデル化した上で，投与群ごとの治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値を求め，投与群ごとの治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値に対する最小二乗平均（以下，LSMean）とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し，LSMean の群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の点推定値とその標準誤差，及び両側 95%信頼区間を算出した. なお，MMRM を用いて求めた MT-6548 群の治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%信頼区間が目標範囲内（11.0 ～ 13.0 g/dL）に含まれることを確認した後に，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性を検証することとした. 群間差の 95%信頼区間の下限が -0.75 g/dL 以上であれば，MT-6548 はダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対して非劣性が認められたとすることとした．なお，PPS を対象に同様の解析を行い，結果の頑健性を検討した．感度分析として，FAS を対象に Tipping point analysis 及び共分散分析（以下，ANCOVA）を用いて評価した. (2)　副次評価項目 1)　治療期間各時点の Hb 値 治療期間各評価時期の Hb 値及びベースラインからの変化量を求め，投与群ごとにその記述統計量を算出した. 2)　治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）の被験者の割合 治療期間各評価時期の Hb 値における目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）の被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を投与群ごとに示した. 3)　Hb 値の上昇速度 4)　Hb 値の上昇速度（g/dL/week）について投与群ごとに記述統計量を算出した.

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(3)　その他の評価項目 1)　治験薬の投与量 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間における，MT-6548 の 1 日平均服用量及びダルベポエチンアルファ注の週あたりの平均投与量の記述統計量を算出した．治療期間各評価時期における MT-6548 錠の 1 日投与量及びダルベポエチンアルファ注の週あたりの投与量ごとの各被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を投与群ごとに示した． 2)　用量調節の累計回数 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間における用量調節の累計回数を算出し，被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を示した． 3)　鉄関連指標（血清鉄，TIBC，TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジンのベースラインからの変化量及び変化率 治療期間各評価時期の測定値，ベースラインからの変化量及び変化率を求め，投与群ごとに記述統計量を算出した．また，治療期間各評価時期におけるベースラインからの変化量及び変化率について，MMRM を用いて群間比較を実施した．投与群ごとの LSMean を算出し，LSMean の群間差（MT-6548 群 －darbepoetin 群）の点推定値，その標準誤差，両側 95%信頼区間及び p 値を示した． 4)　ヘマトクリット，赤血球数，網状赤血球（数・率），平均赤血球容積（以下，MCV），平均赤血球ヘモグロビン量（以下，MCH）及び EPO（MT-6548 群のみ）のベースラインからの変化量 5)　治療期間各評価時期における記述統計量を投与群ごとに算出した．また，ベースラインからの変化量を求め，記述統計量を投与群ごとに算出した．治療期間各評価時期におけるベースラインからの変化量について，MMRM を用いて群間比較を実施した．投与群ごとの LSMean を算出し，LSMean の群間差（MT-6548 群 －darbepoetin 群）の点推定値，その標準誤差，両側 95%信頼区間及び p 値を示した．なお，EPO は MT-6548 群のみ解析を実施した．

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	安全性：安全性解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した． (1) 有害事象及び副作用 有害事象及び副作用が治験薬投与後から治療期間 24 週（中止した場合には，後観察期間の終了）までに少なくとも 1 回認められた被験者数（以下，発現被験者数）及び発現割合を，投与群ごとに算出した．また，国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） Version 20.1（以下，同様）の器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）で分類される個別の有害事象の発現被験者数及び発現割合を算出した． 有害事象及び副作用について，程度別，発現時期（12 週間隔）別，発現時までの累積投与量別及び休薬前後別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現被験者数及び発現割合を算出した． (2) 有害事象及び副作用について，発現直前の投与量別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現件数及び各投与量の総曝露期間に対する発現率を投与群ごとに算出した． (3) 臨床検査値，安静時標準 12 誘導心電図，体重，バイタルサイン，眼底検査，胸部 X 線検査 計量値は治療期間各評価時期について投与群ごとに記述統計量を算出し，計数値は治療期間各評価時期における判定結果ごとの頻度集計を投与群別に行った． (4) Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間及び治療期間開始日から治療期間 24 週までの全期間における Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者数とその割合を投与群ごとに示した． (5) Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満であることが確認された被験者の割合 Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満であることが確認された被験者について，「Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合」と同様の解析を行った． (6) Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者の割合 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間及び全期間における Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者数とその割合を投与群ごとに示した． (7) 治験薬の減量・休薬後の Hb 値 治験薬の減量・休薬時及び減量・休薬後の Hb 値の記述統計量を投与群ごとに算出した．また，治験薬の減量・休薬後の減量・休薬時からの変化量を求め，投与群ごとに記述統計量を算出した．

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	［最終固定データ］ 信頼区間は両側信頼区間とし，信頼係数は 95%とした． 有効性：FAS を対象として，以下の解析を実施した． (1)　副次評価項目 1)　治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値 治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値に対して，投与群ごとにその記述統計量を算出した．MMRM を用いて各評価時期の平均 Hb 値をモデル化した上で，投与群ごとの治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値を求め，投与群ごとの治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値に対する LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した． 2)　治療期間各時点の Hb 値 治療期間各評価時期の Hb 値及びベースラインからの変化量を求め，投与群ごとにその記述統計量を算出した． 3)　治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）の被験者の割合 治療期間各評価時期の Hb 値における目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）の被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を投与群ごとに示した． (2)　その他の評価項目 1)　治験薬の投与量 治療期間開始日以降，治療期間 52 週までの各規定来院間における，MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量を算出した．治療期間各評価時期における MT-6548 錠の 1 日投与量ごとの各被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を投与群ごとに示した． 2)　用量調節の累計回数 治療期間開始日以降，治療期間 52 週までの各規定来院間に用量調節を行った被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を示した． 3)　鉄関連指標（血清鉄，TIBC，TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジンのベースラインからの変化量及び変化率 治療期間各評価時期の測定値，ベースラインからの変化量及び変化率を求め，投与群ごとに記述統計量を算出した．また，治療期間各評価時期におけるベースラインからの変化量及び変化率について，MMRM を用いて群間比較を実施した．投与群ごとの LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し，LSMean の群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の点推定値，その標準誤差，両側 95%信頼区間及び p 値を示した．

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	4) ヘマトクリット，赤血球数，網状赤血球（数・率），MCV，MCH 及び EPO（MT-6548 群のみ）のベースラインからの変化量 治療期間各評価時期における記述統計量を投与群ごとに算出した．また，ベースラインからの変化量を求め，記述統計量を投与群ごとに算出した．治療期間各評価時期におけるベースラインからの変化量について，MMRM を用いて群間比較を実施した．投与群ごとの変化量の LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し，LSMean の群間差（MT-6548 群 －darbepoetin 群）の点推定値，その標準誤差，両側 95%信頼区間及び p 値を示した．なお，EPO は MT-6548 群のみ解析を実施した． 安全性：安全性解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した． (1) 有害事象及び副作用 有害事象及び副作用が治験薬投与後から後観察期間の終了までに少なくとも 1 回認められた被験者数（以下，発現被験者数）及び発現割合を，投与群ごとに算出した．また，MedDRA/J Version 20.1 の SOC 及び PT で分類される個別の有害事象の発現被験者数及び発現割合を算出した． 有害事象及び副作用について，程度別，発現時期別，発現時までの累積投与量別及び休薬前後別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現被験者数及び発現割合を算出した． 有害事象及び副作用について，発現直前の投与量別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現件数及び各投与量の総曝露期間に対する発現率を投与群ごとに算出した． (2) 臨床検査値，安静時標準 12 誘導心電図，体重，バイタルサイン，眼底検査，胸部 X 線検査 計量値は治療期間各評価時期について投与群ごとに記述統計量を算出し，計数値は治療期間各評価時期における判定結果ごとの頻度集計を投与群別に行った． (3) Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合 治療期間開始日以降，治療期間 52 週までの各規定来院間及び治療期間開始日から治療期間 52 週までの全期間における Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者数とその割合を投与群ごとに示した． (4) Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満であることが確認された被験者の割合 Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満であることが確認された被験者について，「Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合」と同様の解析を行った．

表 2.7.6.25－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(5)　Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者の割合 治療期間開始日以降，治療期間 48 週までの各規定来院間及び全期間における Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者数とその割合を投与群ごとに示した. (6)　治験薬の減量・休薬後の Hb 値 治験薬の減量・休薬時及び減量・休薬後の Hb 値の記述統計量を投与群ごとに算出した．また，治験薬の減量・休薬後の減量・休薬時からの変化量を求め，投与群ごとに記述統計量を算出した.

表 2.7.6.25－2　検査，観察スケジュール

VISIT / 項目	同意取得日	スクリーニング期間[a]		治療期間																	後観察期間終了日[b]
				治療期間I期										治療期間II期							
		開始日	来院2	開始日 [c]	2週	4週	6週	8週	10週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週	治療期間中止日	
Visit番号	IC	SV1	SV2	TV1	TV2	TV3	TV4	TV5	TV6	TV7	TV8	TV9	TV10	TV11	TV12	TV13	TV14	TV15	TV16	TV17	TV18	FU
許容範囲（日）	－	－	－	－	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	+7又は+14[d]	+7
手順/評価																						
同意取得	X																					
選択/除外基準	X	X	X	X																		
割付				X																		
患者背景及び病歴	X			X																		
身長				X																		
体重				X						X			X			X				X	X	
葉酸及びビタミン B_{12}		X																				
妊娠検査 [e]		X											X							X	X	
血液学的検査		X	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液生化学検査及びeGFR		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C反応性蛋白		X		X									X							X	X	
鉄関連指標		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ヘプシジン				X	X	X	X			X			X			X				X	X	
エリスロポエチン[g]				X	X	X	X			X			X			X				X	X	
VEGF				X						X			X			X				X	X	
DHEA-S				X						X			X			X				X	X	
尿検査（定性）		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿中アルブミン/クレアチニン比		X		X						X			X			X				X	X	
尿蛋白/クレアチニン比		X		X						X			X			X				X	X	
バイタルサイン [h]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12誘導心電図 [i]				X									X							X	X	
眼底検査 [d]		X										X							X		X	
胸部X線検査 [d]		X										X							X		X	
QOL指標（EQ-5D-5L, KDQOL）				X						X			X							X	X	
有害事象調査				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態測定用採血[j]						X				X			X									
遺伝子解析用採血 [k]				治療期間2週以降のできるだけ早い時点で1回採血を実施する																		
血清タンパク結合率試験用採血 [l]		X																				
薬剤の評価/手順																						
併用薬調査				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MT-6548錠処方 [m]		用量調節ガイドラインに従い投与する																				
ダルベポエチンアルファ注処方		用量調節ガイドラインに従い投与する																				
鉄剤投与		血清フェリチン値100 ng/mL以上またはTSAT 20%以上を目安とし，これを維持できるよう，鉄剤を投与する																				

[a] スクリーニング期間は最長 6 週間とした．スクリーニング期間開始日からスクリーニング期間来院 2 及びスクリーニング期間来院 2 から治療期間開始日は検査結果を確認してから移行することとした．必要に応じて再検査を可能とした．
[b] 治療期間前中止の場合は実施しなかった．
[c] 治験薬投与前に実施した（ただし，有害事象調査は治験薬投与後より開始した）．
[d] 眼底検査及び胸部 X 線検査はスクリーニング期間中に 1 回実施した．また，治療期間 20 週～24 週及び 48 週～52 週の間に 1 回実施した．治療期間中止の場合は可能な限り中止後 14 日以内に実施した．
[e] 妊娠可能な女性のみ行った．
[f] Hb 値のみ測定した．
[g] EPO は MT-6548 群の被験者のみ測定した．
[h] 可能な限り採血前に測定した．また，5 分間安静にした後，座位にて測定した．
[i] 可能な限り採血前に測定した．また，5 分間安静にした後，臥位にて測定した．
[j] 薬物動態測定用採血は MT-6548 群の被験者のみ実施した．
[k] 遺伝子解析試験に同意が得られた被験者に対して治療期間 2 週以降のできるだけ早い時点で 1 回採血を実施した．遺伝子解析用採血は MT-6548 群の被験者のみ実施した．
[l] 血漿タンパク結合率試験に同意が得られた被験者に対して，MT-6548 錠の服用を開始する前に 1 回採血を実施した. darbepoetin 群の被験者は, 治療期間中の採血も可能とした．
[m] 被験者手持ちの薬剤残数に応じ，MT-6548 錠を処方した．1 つのボトルを使い切ってから次のボトルを開封するよう指導した．

2.7.6.25.2　治療期間 24 週固定データ

2.7.6.25.2.1　結果の要約

2.7.6.25.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.25－1 に示した.

同意登録被験者数は 432 名であり，そのうち 128 名が治療期間移行前に脱落し，304 名が MT-6548 群又は darbepoetin 群に割付けられた. 各群の被験者数は MT-6548 群 151 名, darbepoetin 群 153 名であった.

治療期間 I 期に移行した被験者のうち, Correction 集団は 142 名（MT-6548 群 71 名, darbepoetin 群 71 名），Conversion 集団は 162 名（MT-6548 群 80 名，darbepoetin 群 82 名）であった．治験期間 I 期中に中止した被験者は，33 名（MT-6548 群 21 名，darbepoetin 群 12 名）であり，その内訳は Correction 集団で 11 名（MT-6548 群 5 名，darbepoetin 群 6 名），Conversion 集団で 22 名（MT-6548 群 16 名，darbepoetin 群 6 名）であった.

Conversion 集団のうち，Conversion（Hb≥11.0）集団は 75 名（MT-6548 群 37 名，darbepoetin 群 38 名），Conversion（Hb<11.0）集団は 87 名（MT-6548 群 43 名，darbepoetin 群 44 名）であった．治験期間 I 期中に中止した被験者は，Conversion（Hb≥11.0）集団は 5 名（MT-6548 群 4 名，darbepoetin 群 1 名），Conversion（Hb<11.0）集団は 17 名（MT-6548 群 12 名，darbepoetin 群 5 名）であった.

治療期間 I 期中に中止した被験者の割合及び理由を表 2.7.6.25－3，休薬に至った理由を表 2.7.6.25－4 に示した.

治療期間 I 期中に中止した被験者の割合は，MT-6548 群 13.9%（21／151 名），darbepoetin 群 7.8%（12／153 名）であった．中止理由は，「被験者からの申し入れ」が MT-6548 群 7 名，darbepoetin 群 3 名，「有害事象」が MT-6548 群 5 名，darbepoetin 群 3 名，「持続的な血液透析又は腹膜透析の開始又は腎移植の実施」が MT-6548 群 5 名，darbepoetin 群 3 名，「24 週後の規定検査終了前の救済治療の実施」が MT-6548 群 2 名，darbepoetin 群 1 名，「その他，治験責任（分担）医師の判断」が MT-6548 群 2 名，darbepoetin 群 0 名及び「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」が MT-6548 群 0 名，darbepoetin 群 2 名であった．「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」により中止した darbepoetin 群 2 名の中止日の Hb 値は，9.8 g/dL 及び 10.1 g/dL であった．なお，有害事象として過粘稠度症候群は報告されなかった．また，「その他，治験責任（分担）医師の判断」により中止した MT-6548 群 2 名の中止理由の詳細は，「The patient became the condition with the initiation of HD」及び「The patient became the condition with the initiation of PD」と報告された.

治療期間 I 期中の休薬は，MT-6548 群 24 回，darbepoetin 群 47 回であり，休薬理由は，「用量調節アルゴリズムに準じた休薬」が MT-6548 群 13 回，darbepoetin 群 28 回，「有害事象」が MT-6548 群 8 回，darbepoetin 群 4 回，「Hb 値の推移」が MT-6548 群 2 回，darbepoetin 群 16 回及び「その他」が MT-6548 群 1 回，darbepoetin 群 2 回であった.

有効性の主たる解析対象集団は FAS とした．また，結果の頑健性を確認するために，主要評価項目に対して PPS を解析対象集団として FAS と同様の解析を行った．安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象に行った．

各解析対象集団に含まれる被験者の内訳を表 2.7.6.25－5 に示した．

治療期間 I 期に移行した 304 名（MT-6548 群 151 名，darbepoetin 群 153 名）すべてを FAS 及び安全性解析対象集団とした．

PPS から除外した被験者は，全集団 6 名（MT-6548 群 5 名，darbepoetin 群 1 名），Conversion 集団 4 名（MT-6548 群 3 名，darbepoetin 群 1 名），Conversion（Hb≥11.0）集団 0 名，Conversion（Hb<11.0）集団 4 名（MT-6548 群 3 名，darbepoetin 群 1 名）及び Correction 集団 2 名（MT-6548 群 2 名，darbepoetin 群 0 名）であり，PPS に該当した被験者は，全集団 298 名（MT-6548 群 146 名，darbepoetin 群 152 名），Conversion 集団 158 名（MT-6548 群 77 名，darbepoetin 群 81 名），Conversion（Hb≥11.0）集団 75 名（MT-6548 群 37 名，darbepoetin 群 38 名），Conversion（Hb<11.0）集団 83 名（MT-6548 群 40 名，darbepoetin 群 43 名）及び Correction 集団 140 名（MT-6548 群 69 名，darbepoetin 群 71 名）であった．PPS 除外の理由は，「MT-6548 錠 150 mg の服用遵守割合又はダルベポエチンアルファ注実薬の投与遵守割合が 80%未満の被験者（MT-6548 群 3 名，darbepoetin 群 0 名）」，「併用禁止薬剤・療法の規定に抵触した被験者（MT-6548 群 1 名，darbepoetin 群 1 名）」及び「選択基準違反（MT-6548 群 1 名，darbepoetin 群 0 名）」であった．

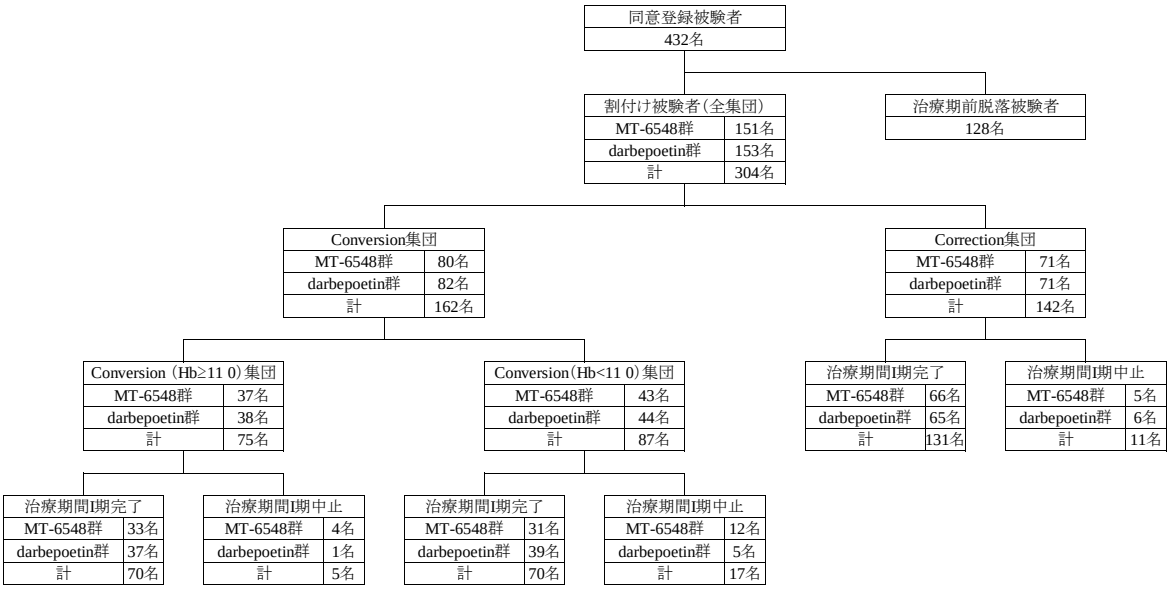


図 2.7.6.25－1　被験者の内訳

5.3.5.1—6 図 10.1—1 より引用

表 2.7.6.25－3　治療期間 I 期中に中止した被験者の割合及び理由（治療期間 I 期移行例）

	Statistic	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
Subject discontinued during treatment period 1	n (%)	21 (13.9)	12 (7.8)
Primary reason for discontinuation			
Subject withdrawal of consent	n (%)	7 (4.6)	3 (2.0)
Inappropriate for participating in the study	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events	n (%)	5 (3.3)	3 (2.0)
Conducting rescue therapy before completing the scheduled examinations at Week 24	n (%)	2 (1.3)	1 (0.7)
Hyperviscosity syndrome, difficult to control of Hb within target range	n (%)	0 (0.0)	2 (1.3)
Initiation of chronic hemodialysis or peritoneal dialysis or a renal transplant	n (%)	5 (3.3)	3 (2.0)
Proven to be pregnant	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other, Investigator discretion	n (%)	2 (1.3)	0 (0.0)

Data Source: Listing 16.2.1.4
Source: t_14_1_2_1.sas

5.3.5.1—6 表 10.1—1 より引用

表 2.7.6.25－4　休薬に至った理由（治療期間 I 期移行例）

	Statistic	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
Number of study drug interruption during treatment period 1	N*	24	47
Based on dose adjustment algorithm	n (%)	13 (54.2)	28 (59.6)
Not based on dose adjustment algorithm	n (%)	11 (45.8)	20 (42.6)
Adverse events	n (%)	8 (33.3)	4 (8.5)
Decreased body fluid volume	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increased body fluid volume	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Change of Hb	n (%)	2 (8.3)	16 (34.0)
Other	n (%)	1 (4.2)	2 (4.3)

Note(s): N*: total number of interruption of study drug in each treatment group.
Note(s): Percentages are based on the total number of interruption of study drug in each treatment group.
Note(s): When there were plural reasons for one interruption, all reasons were counted.
Data Source: Listing 16.2.3.4
Source: t_14_1_2_2.sas

5.3.5.1—6 表 10.1—2 より引用

表 2.7.6.25－5　各解析対象集団に含まれる被験者の内訳（治療期間 I 期移行例）

	Statistic	MT-6548	darbepoetin
Subjects enrolled in Treatment Period 1	N	151	153
Subjects completed	n (%)	130 (86.1)	141 (92.2)
Subjects withdrawn	n (%)	21 (13.9)	12 (7.8)
Subjects received rescue therapy	n (%)	2 (1.3)	1 (0.7)
Subject Group:			
Correction Group	n (%)	71 (47.0)	71 (46.4)
Subjects completed	n (%)	66 (43.7)	65 (42.5)
Subjects withdrawn	n (%)	5 (3.3)	6 (3.9)
Subjects received rescue therapy	n (%)	0 (0.0)	1 (0.7)
Conversion Group	n (%)	80 (53.0)	82 (53.6)
Subjects completed	n (%)	64 (42.4)	76 (49.7)
Subjects withdrawn	n (%)	16 (10.6)	6 (3.9)
Subjects received rescue therapy	n (%)	2 (1.3)	0 (0.0)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	37 (24.5)	38 (24.8)
Subjects completed	n (%)	33 (21.9)	37 (24.2)
Subjects withdrawn	n (%)	4 (2.6)	1 (0.7)
Subjects received rescue therapy	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	43 (28.5)	44 (28.8)
Subjects completed	n (%)	31 (20.5)	39 (25.5)
Subjects withdrawn	n (%)	12 (7.9)	5 (3.3)
Subjects received rescue therapy	n (%)	2 (1.3)	0 (0.0)

表 2.7.6.25－5　各解析対象集団に含まれる被験者の内訳（治療期間 I 期移行例）（続き）

	Statistic	MT-6548	darbepoetin
Subjects in FAS	n (%)	151 (100.0)	153 (100.0)
Subject Group: Correction Group	n (%)	71 (47.0)	71 (46.4)
Conversion Group	n (%)	80 (53.0)	82 (53.6)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	37 (24.5)	38 (24.8)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	43 (28.5)	44 (28.8)
Subjects excluded from FAS	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Group: Correction Group	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conversion Group	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects in PPS	n (%)	146 (96.7)	152 (99.3)
Subject Group: Correction Group	n (%)	69 (45.7)	71 (46.4)
Conversion Group	n (%)	77 (51.0)	81 (52.9)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	37 (24.5)	38 (24.8)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	40 (26.5)	43 (28.1)
Subjects excluded from PPS	n (%)	5 (3.3)	1 (0.7)
Subject Group: Correction Group	n (%)	2 (1.3)	0 (0.0)
Conversion Group	n (%)	3 (2.0)	1 (0.7)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	3 (2.0)	1 (0.7)
Subjects in Safety Analysis Set	n (%)	151 (100.0)	153 (100.0)
Subject Group: Correction Group	n (%)	71 (47.0)	71 (46.4)
Conversion Group	n (%)	80 (53.0)	82 (53.6)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	37 (24.5)	38 (24.8)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	43 (28.5)	44 (28.8)
Subjects excluded from Safety Analysis Set	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Group: Correction Group	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conversion Group	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects in PK Analysis Set	n (%)	148 (98.0)	-
Subject Group: Correction Group	n (%)	69 (45.7)	-
Conversion Group	n (%)	79 (52.3)	-
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	37 (24.5)	-
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	42 (27.8)	-
Subjects excluded from PK Analysis Set	n (%)	3 (2.0)	-
Subject Group: Correction Group	n (%)	2 (1.3)	-
Conversion Group	n (%)	1 (0.7)	-
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	0 (0.0)	-
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	1 (0.7)	-

Data Source: Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.2.1, Listing 16.2.2.6, Listing 16.2.2.7, Listing 16.2.2.8
Source: t_14_1_1_1.sas

5.3.5.1—6 表 11.1—1 より引用

2.7.6.25.2.1.2 被験者背景

FAS に対する全集団，Conversion 集団及び Correction 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ，表 2.7.6.25－6，表 2.7.6.25－7 及び表 2.7.6.25－8 に示した．

全集団において，男性の割合は MT-6548 群で 49.7%，darbepoetin 群で 47.7%であった．同意取得時年齢の平均値±SD は，MT-6548 群で 71.7±10.3 歳，darbepoetin 群で 72.2±9.5 歳であった．体重の平均値±SD は MT-6548 群で 57.42±11.91 kg，darbepoetin 群で 57.46±10.70 kg であった．ベースラインの Hb 値の平均値±SD は，全集団において MT-6548 群で 10.44±0.91 g/dL，darbepoetin 群で 10.52±0.88 g/dL，Conversion 集団において MT-6548 群で 10.68±0.89 g/dL，darbepoetin 群で 10.89±0.81 g/dL，Correction 集団において MT-6548 群で 10.17±0.87 g/dL，darbepoetin 群で 10.10±0.77 g/dL であった．

Conversion 集団における，ベースライン前に使用していた ESA 製剤の割合は，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）が，それぞれ MT-6548 群で 58.8%及び 41.3%，darbepoetin 群で 54.9%及び 45.1%であった．エポエチン｛エポエチンアルファ（遺伝子組換え），エポエチンベータ（遺伝子組換え）及びエポエチンカッパ（遺伝子組換え)｝をベースライン前に使用していた被験者はいなかった．

Conversion 集団における，ベースライン前に使用していた ESA 製剤の週あたりの平均投与量±SD は，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）が，それぞれ MT-6548 群で 14.761±9.468 μg 及び 16.856±13.303 μg，darbepoetin 群で 18.833±10.814 μg 及び 15.034±13.458 μg であった．

人口統計学的及び他の基準値の特性に MT-6548 群と darbepoetin 群で大きな違いは認められなかった．また，PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性は，FAS と大きな違いは認められなかった．

表 2.7.6.25－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
Sex	Male	n (%)	75 (49.7)	73 (47.7)
	Female	n (%)	76 (50.3)	80 (52.3)
Age at Informed Consent (years)		N	151	153
		Mean	71.7	72.2
		SD	10.3	9.5
		Median	73.0	74.0
		Minimum, Maximum	(33, 94)	(33, 93)
	<65	n (%)	33 (21.9)	28 (18.3)
	>=65	n (%)	118 (78.1)	125 (81.7)
	<75	n (%)	81 (53.6)	79 (51.6)
	>=75	n (%)	70 (46.4)	74 (48.4)
Duration of Anemia from CKD (years)		N	151	153
		Mean	2.75	2.98
		SD	3.02	6.08
		Median	1.83	1.58
		Minimum, Maximum	(0.0, 21.0)	(0.0, 60.8)
	<1	n (%)	50 (33.1)	51 (33.3)
	1<= to <5	n (%)	78 (51.7)	80 (52.3)
	>=5	n (%)	23 (15.2)	22 (14.4)
Height (cm)		N	151	153
		Mean	156.60	157.12
		SD	9.54	8.24
		Median	156.30	157.10
		Minimum, Maximum	(133.3, 186.6)	(134.5, 180.9)
Weight (kg)		N	151	153
		Mean	57.42	57.46
		SD	11.91	10.70
		Median	56.10	56.90
		Minimum, Maximum	(34.0, 111.4)	(35.1, 88.0)

表 2.7.6.25－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
BMI (kg/m^2)		N	151	153
		Mean	23.30	23.25
		SD	3.60	3.85
		Median	23.30	23.20
		Minimum, Maximum	(15.9, 33.7)	(13.9, 36.5)
	<25	n (%)	100 (66.2)	111 (72.5)
	>=25	n (%)	51 (33.8)	42 (27.5)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	n (%)	151 (100.0)	153 (100.0)
	Hispanic or Latino	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race	Asian (Japanese)	n (%)	151 (100.0)	153 (100.0)
	Asian (Other)	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smoking Status	Never Smoked	n (%)	87 (57.6)	86 (56.2)
	Ex-Smoker	n (%)	53 (35.1)	49 (32.0)
	Current Smoker	n (%)	11 (7.3)	18 (11.8)
Etiology of CKD		N1	151	153
	Diabetes	n (%)	43 (28.5)	48 (31.4)
	Hypertension	n (%)	52 (34.4)	60 (39.2)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	n (%)	20 (13.2)	31 (20.3)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	n (%)	4 (2.6)	2 (1.3)
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	n (%)	13 (8.6)	9 (5.9)
	Neoplasms/Tumors	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	18 (11.9)	10 (6.5)
	Other	n (%)	7 (4.6)	7 (4.6)

表 2.7.6.25－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
Complications	Yes	n (%)	151 (100.0)	152 (99.3)
	No	n (%)	0 (0.0)	1 (0.7)
Hypertension	Yes	n (%)	147 (97.4)	145 (94.8)
	No	n (%)	4 (2.6)	8 (5.2)
Diabetes	Yes	n (%)	57 (37.7)	62 (40.5)
	No	n (%)	94 (62.3)	91 (59.5)
Dyslipidaemia	Yes	n (%)	94 (62.3)	100 (65.4)
	No	n (%)	57 (37.7)	53 (34.6)
Baseline Hb (g/dL)		N	151	153
		Mean	10.44	10.52
		SD	0.91	0.88
		Median	10.40	10.60
		Minimum, Maximum	(7.5, 12.5)	(8.0, 12.7)
	<9	n (%)	8 (5.3)	7 (4.6)
	9<= to <11	n (%)	96 (63.6)	96 (62.7)
	>=11	n (%)	47 (31.1)	50 (32.7)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)		N	151	153
		Mean	21.28	22.60
		SD	11.66	11.60
		Median	18.10	20.10
		Minimum, Maximum	(4.9, 53.1)	(6.0, 61.3)
	<15	n (%)	60 (39.7)	50 (32.7)
	15<= to <30	n (%)	54 (35.8)	70 (45.8)
	30<= to <60	n (%)	37 (24.5)	32 (20.9)
	>=60	n (%)	0 (0.0)	1 (0.7)
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	n (%)	146 (96.7)	151 (98.7)
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	n (%)	4 (2.6)	1 (0.7)
	AST >80 or ALT >90	n (%)	1 (0.7)	1 (0.7)

表 2.7.6.25－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
Baseline CRP (mg/dL)		N	151	153
		Mean	0.250	0.187
		SD	0.609	0.474
		Median	0.050	0.040
		Minimum, Maximum	(0.01, 5.39)	(0.01, 4.02)
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)		N	151	153
		Mean	151.24	138.12
		SD	119.82	107.56
		Median	121.00	106.00
		Minimum, Maximum	(12.0, 811.0)	(16.3, 584.0)
	<100	n (%)	60 (39.7)	73 (47.7)
	>=100	n (%)	91 (60.3)	80 (52.3)
Baseline TSAT (%)		N	151	153
		Mean	31.1	29.8
		SD	10.9	9.5
		Median	30.0	29.0
		Minimum, Maximum	(9, 76)	(9, 65)
	<20	n (%)	17 (11.3)	17 (11.1)
	>=20	n (%)	134 (88.7)	136 (88.9)
Concomitant Medications of Iron at Baseline	Yes	n (%)	34 (22.5)	29 (19.0)
	No	n (%)	117 (77.5)	124 (81.0)
Route of Iron	Oral	n (%)	34 (100.0)	29 (100.0)
	Intravenous	n (%)	1 (2.9)	0 (0.0)
Concomitant Medications of Iron-containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	n (%)	1 (0.7)	2 (1.3)
	No	n (%)	150 (99.3)	151 (98.7)
Prior ESA Treatment: Medication		N1	80	82
	Epoetin	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Darbepoetin alfa	n (%)	47 (58.8)	45 (54.9)
	Epoetin beta pegol	n (%)	33 (41.3)	37 (45.1)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.25－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
Prior ESA Treatment: Frequency	Epoetin	N1	0	0
	One time per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Darbepoetin alfa	N1	47	45
	One time per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	2 (4.3)	4 (8.9)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	45 (95.7)	41 (91.1)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Epoetin beta pegol	N1	33	37
	One time per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	1 (3.0)	2 (5.4)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	32 (97.0)	35 (94.6)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other ESA	N1	0	0
	One time per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.25－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (unit)	Epoetin (IU)	N1	0	0
		Mean		
		SD		
		Median		
		Minimum, Maximum		
	Darbepoetin alfa (ug)	N1	47	45
		Mean	14.761	18.833
		SD	9.468	10.814
		Median	15.000	15.000
		Minimum, Maximum	(2.50, 45.00)	(5.00, 45.00)
	Epoetin beta pegol (ug)	N1	33	37
		Mean	16.856	15.034
		SD	13.303	13.458
		Median	12.500	12.500
		Minimum, Maximum	(6.25, 62.50)	(6.25, 62.50)

Note(s): N1: number of subjects who had the data of the characteristic; Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): The total percentages about Etiology of CKD add to more than 100 because subjects could have more than one etiology.
Note(s): Subjects only in conversion group are included in analysis of 'Prior ESA Treatment'.
Data Source: Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.2.2, Listing 16.2.2.3, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.4
Source: t_14_1_3_1_1.sas

5.3.5.1—6 表 11.2—1 より引用

表 2.7.6.25－7 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Conversion 集団）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=80)	darbepoetin (N=82)
Sex	Male	n (%)	41 (51.3)	43 (52.4)
	Female	n (%)	39 (48.8)	39 (47.6)
Age at Informed Consent (years)		N	80	82
		Mean	72.5	72.6
		SD	9.9	10.1
		Median	74.5	74.0
		Minimum, Maximum	(37, 93)	(33, 93)
	<65	n (%)	17 (21.3)	15 (18.3)
	>=65	n (%)	63 (78.8)	67 (81.7)
	<75	n (%)	40 (50.0)	43 (52.4)
	>=75	n (%)	40 (50.0)	39 (47.6)
Duration of Anemia from CKD (years)		N	80	82
		Mean	2.93	2.26
		SD	2.58	1.98
		Median	2.25	1.79
		Minimum, Maximum	(0.0, 12.0)	(0.0, 8.9)
	<1	n (%)	23 (28.8)	25 (30.5)
	1<= to <5	n (%)	43 (53.8)	48 (58.5)
	>=5	n (%)	14 (17.5)	9 (11.0)
Height (cm)		N	80	82
		Mean	156.90	157.52
		SD	6.19	8.31
		Median	156.90	158.20
		Minimum, Maximum	(137.1, 175.5)	(135.8, 180.9)
Weight (kg)		N	80	82
		Mean	56.60	57.09
		SD	10.54	11.19
		Median	55.45	57.40
		Minimum, Maximum	(36.9, 86.2)	(35.1, 88.0)

表 2.7.6.25－7　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Conversion 集団）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=80)	darbepoetin (N=82)
BMI (kg/m²)		N	80	82
		Mean	22.94	22.96
		SD	3.61	3.94
		Median	22.50	22.80
		Minimum, Maximum	(15.9, 32.8)	(13.9, 33.4)
	<25	n (%)	50 (62.5)	60 (73.2)
	>=25	n (%)	30 (37.5)	22 (26.8)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	n (%)	80 (100.0)	82 (100.0)
	Hispanic or Latino	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race	Asian (Japanese)	n (%)	80 (100.0)	82 (100.0)
	Asian (Other)	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smoking Status	Never Smoked	n (%)	46 (57.5)	46 (56.1)
	Ex-Smoker	n (%)	32 (40.0)	26 (31.7)
	Current Smoker	n (%)	2 (2.5)	10 (12.2)
Etiology of CKD		N1	80	82
	Diabetes	n (%)	18 (22.5)	31 (37.8)
	Hypertension	n (%)	29 (36.3)	28 (34.1)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	n (%)	13 (16.3)	18 (22.0)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	n (%)	1 (1.3)	1 (1.2)
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	n (%)	7 (8.8)	6 (7.3)
	Neoplasms/Tumors	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	10 (12.5)	4 (4.9)
	Other	n (%)	4 (5.0)	3 (3.7)

表 2.7.6.25－7　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Conversion 集団）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=80)	darbepoetin (N=82)
Complications	Yes	n (%)	80 (100.0)	82 (100.0)
	No	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	Yes	n (%)	78 (97.5)	78 (95.1)
	No	n (%)	2 (2.5)	4 (4.9)
Diabetes	Yes	n (%)	29 (36.3)	35 (42.7)
	No	n (%)	51 (63.8)	47 (57.3)
Dyslipidaemia	Yes	n (%)	50 (62.5)	53 (64.6)
	No	n (%)	30 (37.5)	29 (35.4)
Baseline Hb (g/dL)		N	80	82
		Mean	10.68	10.89
		SD	0.89	0.81
		Median	10.65	11.00
		Minimum, Maximum	(8.9, 12.5)	(8.5, 12.7)
	<9	n (%)	1 (1.3)	1 (1.2)
	9<= to <11	n (%)	43 (53.8)	38 (46.3)
	>=11	n (%)	36 (45.0)	43 (52.4)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m²)		N	80	82
		Mean	18.58	20.32
		SD	10.31	10.42
		Median	15.15	18.30
		Minimum, Maximum	(4.9, 47.5)	(6.0, 51.1)
	<15	n (%)	38 (47.5)	31 (37.8)
	15<= to <30	n (%)	30 (37.5)	39 (47.6)
	30<= to <60	n (%)	12 (15.0)	12 (14.6)
	>=60	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	n (%)	80 (100.0)	81 (98.8)
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	n (%)	0 (0.0)	1 (1.2)
	AST >80 or ALT >90	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.25－7 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Conversion 集団）（続き）

	Category	Statistic	MT-6546 (N=80)	darbepoetin (N=82)
Baseline CRP (mg/dL)		N	80	82
		Mean	0.193	0.180
		SD	0.392	0.517
		Median	0.045	0.050
		Minimum, Maximum	(0.01, 1.93)	(0.01, 4.02)
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)		N	80	82
		Mean	136.49	134.45
		SD	87.93	107.54
		Median	116.00	109.00
		Minimum, Maximum	(31.7, 483.0)	(16.3, 584.0)
	<100	n (%)	30 (37.5)	37 (45.1)
	>=100	n (%)	50 (62.5)	45 (54.9)
Baseline TSAT (%)		N	80	82
		Mean	32.7	31.9
		SD	11.1	9.9
		Median	32.0	31.0
		Minimum, Maximum	(13, 76)	(9, 65)
	<20	n (%)	5 (6.3)	5 (6.1)
	>=20	n (%)	75 (93.8)	77 (93.9)
Concomitant Medications of Iron at Baseline	Yes	n (%)	19 (23.8)	19 (23.2)
	No	n (%)	61 (76.3)	63 (76.8)
Route of Iron	Oral	n (%)	19 (100.0)	19 (100.0)
	Intravenous	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Concomitant Medications of Iron-containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	n (%)	1 (1.3)	2 (2.4)
	No	n (%)	79 (98.8)	80 (97.6)
Prior ESA Treatment: Medication		N1	80	82
	Epoetin	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Darbepoetin alfa	n (%)	47 (58.8)	45 (54.9)
	Epoetin beta pegol	n (%)	33 (41.3)	37 (45.1)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.25－7　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Conversion 集団）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=80)	darbepoetin (N=82)
Prior ESA Treatment: Frequency	Epoetin	N1	0	0
	One time per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Darbepoetin alfa	N1	47	45
	One time per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	2 (4.3)	4 (8.9)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	45 (95.7)	41 (91.1)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Epoetin beta pegol	N1	33	37
	One time per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	1 (3.0)	2 (5.4)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	32 (97.0)	35 (94.6)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other ESA	N1	0	0
	One time per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.25－7　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Conversion 集団）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=80)	darbepoetin (N=82)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (unit)	Epoetin (IU)	N1	0	0
		Mean		
		SD		
		Median		
		Minimum, Maximum		
	Darbepoetin alfa (ug)	N1	47	45
		Mean	14.761	18.833
		SD	9.468	10.814
		Median	15.000	15.000
		Minimum, Maximum	(2.50, 45.00)	(5.00, 45.00)
	Epoetin beta pegol (ug)	N1	33	37
		Mean	16.856	15.034
		SD	13.303	13.458
		Median	12.500	12.500
		Minimum, Maximum	(6.25, 62.50)	(6.25, 62.50)

Note(s): N1: number of subjects who had the data of the characteristic; Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): The total percentages about Etiology of CKD add to more than 100 because subjects could have more than one etiology.
Note(s): Subjects only in conversion group are included in analysis of 'Prior ESA Treatment'.
Data Source: Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.2.2, Listing 16.2.2.3, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.4
Source: t_14_1_3_1_3.sas

5.3.5.1—6 表 14.1.3.1.3 より引用

表 2.7.6.25－8 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Correction 集団）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=71)	darbepoetin (N=71)
Sex	Male	n (%)	34 (47.9)	30 (42.3)
	Female	n (%)	37 (52.1)	41 (57.7)
Age at Informed Consent (years)		N	71	71
		Mean	70.8	71.7
		SD	10.8	8.8
		Median	71.0	74.0
		Minimum, Maximum	(33, 94)	(46, 85)
	<65	n (%)	16 (22.5)	13 (18.3)
	>=65	n (%)	55 (77.5)	58 (81.7)
	<75	n (%)	41 (57.7)	36 (50.7)
	>=75	n (%)	30 (42.3)	35 (49.3)
Duration of Anemia from CKD (years)		N	71	71
		Mean	2.54	3.81
		SD	3.45	8.62
		Median	1.33	1.42
		Minimum, Maximum	(0.0, 21.0)	(0.0, 60.8)
	<1	n (%)	27 (38.0)	26 (36.6)
	1<= to <5	n (%)	35 (49.3)	32 (45.1)
	>=5	n (%)	9 (12.7)	13 (18.3)
Height (cm)		N	71	71
		Mean	156.27	156.64
		SD	10.92	8.20
		Median	155.50	156.00
		Minimum, Maximum	(133.3, 186.6)	(134.5, 176.4)
Weight (kg)		N	71	71
		Mean	58.35	57.89
		SD	13.29	10.16
		Median	57.30	56.90
		Minimum, Maximum	(34.0, 111.4)	(41.2, 84.9)

表 2.7.6.25－8　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Correction 集団）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=71)	darbepoetin (N=71)
BMI (kg/m^2)		N	71	71
		Mean	23.71	23.58
		SD	3.56	3.74
		Median	23.60	23.30
		Minimum, Maximum	(17.2, 33.7)	(17.3, 36.5)
	<25	n (%)	50 (70.4)	51 (71.8)
	>=25	n (%)	21 (29.6)	20 (28.2)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	n (%)	71 (100.0)	71 (100.0)
	Hispanic or Latino	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race	Asian (Japanese)	n (%)	71 (100.0)	71 (100.0)
	Asian (Other)	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smoking Status	Never Smoked	n (%)	41 (57.7)	40 (56.3)
	Ex-Smoker	n (%)	21 (29.6)	23 (32.4)
	Current Smoker	n (%)	9 (12.7)	8 (11.3)
Etiology of CKD		N1	71	71
	Diabetes	n (%)	25 (35.2)	17 (23.9)
	Hypertension	n (%)	23 (32.4)	32 (45.1)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	n (%)	7 (9.9)	13 (18.3)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	n (%)	3 (4.2)	1 (1.4)
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	n (%)	6 (8.5)	3 (4.2)
	Neoplasms/Tumors	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	8 (11.3)	6 (8.5)
	Other	n (%)	3 (4.2)	4 (5.6)

表 2.7.6.25－8 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Correction 集団）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=71)	darbepoetin (N=71)
Complications	Yes	n (%)	71 (100.0)	70 (98.6)
	No	n (%)	0 (0.0)	1 (1.4)
Hypertension	Yes	n (%)	69 (97.2)	67 (94.4)
	No	n (%)	2 (2.8)	4 (5.6)
Diabetes	Yes	n (%)	28 (39.4)	27 (38.0)
	No	n (%)	43 (60.6)	44 (62.0)
Dyslipidaemia	Yes	n (%)	44 (62.0)	47 (66.2)
	No	n (%)	27 (38.0)	24 (33.8)
Baseline Hb (g/dL)		N	71	71
		Mean	10.17	10.10
		SD	0.87	0.77
		Median	10.40	10.30
		Minimum, Maximum	(7.5, 11.6)	(8.0, 11.5)
	<9	n (%)	7 (9.9)	6 (8.5)
	9<= to <11	n (%)	53 (74.6)	58 (81.7)
	>=11	n (%)	11 (15.5)	7 (9.9)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)		N	71	71
		Mean	24.33	25.22
		SD	12.40	12.39
		Median	22.00	23.80
		Minimum, Maximum	(6.1, 53.1)	(7.9, 61.3)
	<15	n (%)	22 (31.0)	19 (26.8)
	15<= to <30	n (%)	24 (33.8)	31 (43.7)
	30<= to <60	n (%)	25 (35.2)	20 (28.2)
	>=60	n (%)	0 (0.0)	1 (1.4)
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	n (%)	66 (93.0)	70 (98.6)
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	n (%)	4 (5.6)	0 (0.0)
	AST >80 or ALT >90	n (%)	1 (1.4)	1 (1.4)

表 2.7.6.25－8　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Correction 集団）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=71)	darbepoetin (N=71)
Baseline CRP (mg/dL)		N	71	71
		Mean	0.315	0.196
		SD	0.783	0.424
		Median	0.050	0.040
		Minimum, Maximum	(0.01, 5.39)	(0.01, 2.92)
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)		N	71	71
		Mean	167.85	142.35
		SD	146.65	108.18
		Median	124.00	99.40
		Minimum, Maximum	(12.0, 811.0)	(25.8, 518.0)
	<100	n (%)	30 (42.3)	36 (50.7)
	>=100	n (%)	41 (57.7)	35 (49.3)
Baseline TSAT (%)		N	71	71
		Mean	29.3	27.3
		SD	10.3	8.3
		Median	29.0	25.0
		Minimum, Maximum	(9, 68)	(10, 47)
	<20	n (%)	12 (16.9)	12 (16.9)
	>=20	n (%)	59 (83.1)	59 (83.1)
Concomitant Medications of Iron at Baseline	Yes	n (%)	15 (21.1)	10 (14.1)
	No	n (%)	56 (78.9)	61 (85.9)
Route of Iron	Oral	n (%)	15 (100.0)	10 (100.0)
	Intravenous	n (%)	1 (6.7)	0 (0.0)
Concomitant Medications of Iron-containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	n (%)	71 (100.0)	71 (100.0)
Prior ESA Treatment: Medication		N1	-	-
	Epoetin	n (%)	-	-
	Darbepoetin alfa	n (%)	-	-
	Epoetin beta pegol	n (%)	-	-
	Other	n (%)	-	-

表 2.7.6.25－8　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Correction 集団）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=71)	darbepoetin (N=71)
Prior ESA Treatment: Frequency	Epoetin	N1	-	-
	One time per week	n (%)	-	-
	Two times per week	n (%)	-	-
	Three times per week	n (%)	-	-
	Every 2 weeks	n (%)	-	-
	Every 3 weeks	n (%)	-	-
	Every 4 weeks	n (%)	-	-
	Other	n (%)	-	-
	Darbepoetin alfa	N1	-	-
	One time per week	n (%)	-	-
	Two times per week	n (%)	-	-
	Three times per week	n (%)	-	-
	Every 2 weeks	n (%)	-	-
	Every 3 weeks	n (%)	-	-
	Every 4 weeks	n (%)	-	-
	Other	n (%)	-	-
	Epoetin beta pegol	N1	-	-
	One time per week	n (%)	-	-
	Two times per week	n (%)	-	-
	Three times per week	n (%)	-	-
	Every 2 weeks	n (%)	-	-
	Every 3 weeks	n (%)	-	-
	Every 4 weeks	n (%)	-	-
	Other	n (%)	-	-
	Other ESA	N1	-	-
	One time per week	n (%)	-	-
	Two times per week	n (%)	-	-
	Three times per week	n (%)	-	-
	Every 2 weeks	n (%)	-	-
	Every 3 weeks	n (%)	-	-
	Every 4 weeks	n (%)	-	-
	Other	n (%)	-	-

表 2.7.6.25－8　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（Correction 集団）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=71)	darbepoetin (N=71)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (unit)	Epoetin (IU)	N1	-	-
		Mean	-	-
		SD	-	-
		Median	-	-
		Minimum, Maximum	-	-
	Darbepoetin alfa (ug)	N1	-	-
		Mean	-	-
		SD	-	-
		Median	-	-
		Minimum, Maximum	-	-
	Epoetin beta pegol (ug)	N1	-	-
		Mean	-	-
		SD	-	-
		Median	-	-
		Minimum, Maximum	-	-

Note(s): N1: number of subjects who had the data of the characteristic; Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): The total percentages about Etiology of CKD add to more than 100 because subjects could have more than one etiology.
Note(s): Subjects only in conversion group are included in analysis of 'Prior ESA Treatment'.
Data Source: Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.2.2, Listing 16.2.2.3, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.4
Source: t_14_1_3_1_2.sas

5.3.5.1—6 表 14.1.3.1..2 より引用

2.7.6.25.2.1.3 有効性

(1) 服用遵守割合及び平均投与量

FAS に対する全集団の治療期間 I 期における MT-6548 錠及びダルベポエチンアルファ注の服用／投与遵守割合を表 2.7.6.25－9 に示した.

全集団において，MT-6548 群の服用遵守割合の平均値±SD は 98.42±4.60%，darbepoetin 群の投与遵守割合の平均値±SD は 99.26±2.16%であった.

表 2.7.6.25－9　治験薬の服用／投与遵守割合（FAS）

	Statistic	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
Compliance (%)	Mean	98.42	99.26
	SD	4.60	2.16
	Median	100.00	100.00
	Minimum, Maximum	(68.3, 100.0)	(82.4, 100.0)
Category			
<80%	n (%)	3 (2.0)	0 (0.0)
>=80%	n (%)	148 (98.0)	153 (100.0)

Data Source: Listing 16.2.3.3
Source: t_14_1_4_1_1.sas

5.3.5.1—6 表 11.3—1 より引用

(2)　主要評価項目

1)　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値

全集団の MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.6.25－10 に示した.

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

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

PPS を対象とした MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.6.25－11 に示した．MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は -0.28 g/dL 及び -0.52～ -0.04 g/dL であった．群間差（MT-6548 群 －darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため，FAS と同様，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が示され，結果の頑健性が確認された.

また，主要評価項目の感度分析のため，Tipping point analysis 及び ANCOVA を用いた解析を実施した．Tipping point analysis の結果を表 2.7.6.25－12，ベースラインの Hb 値を共変量として ANCOVA を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.6.25－13 に示した．Tipping point analysis で得られた Tipping point は K= -3.7（MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群の差に対するパーセント: 1402.9%）となり，Tipping point における 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は -0.48 g/dL 及び -0.75～ -0.22 g/dL であった．K= -3.7 までは群間差の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上となり，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が示された.

ANCOVA を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は，-0.34 g/dL 及び -0.57～ -0.12 g/dL であった．群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が示された．Tipping point での K 値が十分に小さかったこと及び ANCOVA を用いた解析が MMRM を用いた結果と同様，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が示されたことから，結果の頑健性が確認された.

表 2.7.6.25－10　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	151	10.44 (0.91)	11.66	0.09	(11.49, 11.84)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	153	10.52 (0.88)	11.93	0.09	(11.76, 12.10)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.26	0.12	(-0.50, -0.02)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect. (covariance matrix: unstructured)
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_1_2_1.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—1 より引用

表 2.7.6.25－11　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（MMRM，PPS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	146	10.48 (0.90)	11.66	0.09	(11.49, 11.84)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	152	10.53 (0.88)	11.94	0.09	(11.77, 12.11)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.28	0.12	(-0.52, -0.04)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect. (covariance matrix: unstructured)
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_1_2_2.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.1.2.2 より引用

表 2.7.6.25－12　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（Tipping point analysis，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	151	10.44 (0.91)	11.66	0.09	(11.49, 11.84)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	153	10.52 (0.88)	11.93	0.09	(11.76, 12.10)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.26	0.12	(-0.50, -0.02)
Tipping point analysis K=-3.7 (1402.9%)						
MT-6548	Week 20 and Week 24			11.45	0.10	(11.26, 11.64)
darbepoetin	Week 20 and Week 24			11.93	0.09	(11.75, 12.12)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.48	0.14	(-0.75, -0.22)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): Estimates are from tipping point analysis with Mltipule imputauion (Fully conditional specification). K: tipping poin (%: based on difference of MT-6548 - darbepoetin).
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_1_3.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.1.3 より引用

表 2.7.6.25－13　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（ANCOVA，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	149	10.44 (0.92)	11.57	0.08	(11.41, 11.73)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	152	10.53 (0.88)	11.92	0.08	(11.76, 12.07)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.34	0.11	(-0.57, -0.12)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): The ANCOVA model include treatment assignment and baseline value as a covariate.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_1_4.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.1.4 より引用

(3)　貧血治療効果

MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.25－14，Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.25－15 に示した.

表 2.7.6.25－14　各評価時点の Hb 値（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	10.44 (0.91)	10.67	0.07	(10.52, 10.81)	
	Week 4	149	10.44 (0.92)	10.75	0.07	(10.61, 10.90)	
	Week 6	148	10.45 (0.92)	10.90	0.07	(10.76, 11.05)	
	Week 8	145	10.45 (0.92)	11.17	0.07	(11.02, 11.31)	
	Week 10	145	10.46 (0.92)	11.37	0.07	(11.22, 11.51)	
	Week 12	145	10.45 (0.91)	11.54	0.07	(11.40, 11.69)	
	Week 16	143	10.46 (0.91)	11.59	0.07	(11.44, 11.73)	
	Week 20	139	10.46 (0.92)	11.66	0.08	(11.51, 11.81)	
	Week 24	132	10.48 (0.90)	11.67	0.08	(11.52, 11.82)	
darbepoetin	Week 2	153	10.52 (0.88)	10.74	0.07	(10.60, 10.88)	
	Week 4	152	10.53 (0.88)	10.90	0.07	(10.76, 11.04)	
	Week 6	152	10.53 (0.88)	11.23	0.07	(11.09, 11.38)	
	Week 8	151	10.52 (0.87)	11.44	0.07	(11.30, 11.58)	
	Week 10	150	10.53 (0.88)	11.71	0.07	(11.57, 11.85)	
	Week 12	148	10.53 (0.89)	11.88	0.07	(11.74, 12.03)	
	Week 16	148	10.54 (0.89)	12.01	0.07	(11.87, 12.16)	
	Week 20	144	10.55 (0.90)	11.92	0.07	(11.77, 12.06)	
	Week 24	140	10.54 (0.91)	11.92	0.07	(11.78, 12.07)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-0.07	0.10	(-0.27, 0.13)	0.477
	Week 4			-0.15	0.10	(-0.35, 0.05)	0.147
	Week 6			-0.33	0.10	(-0.53, -0.13)	0.001
	Week 8			-0.27	0.10	(-0.48, -0.07)	0.008
	Week 10			-0.34	0.10	(-0.55, -0.14)	0.001
	Week 12			-0.34	0.10	(-0.55, -0.14)	0.001
	Week 16			-0.42	0.10	(-0.63, -0.22)	<0.001
	Week 20			-0.26	0.11	(-0.47, -0.05)	0.015
	Week 24			-0.25	0.11	(-0.46, -0.04)	0.017

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_2_1.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.2.1 より引用

表 2.7.6.25－15　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）

		Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	151	10.44	0.91	10.40	(7.5, 12.5)	(10.29, 10.59)							
	Week 2	151	10.64	0.98	10.70	(7.9, 13.8)	(10.48, 10.80)	151	0.20	0.61	0.20	(-1.1, 1.7)	(0.10, 0.30)	<0.001
	Week 4	149	10.71	1.07	10.90	(8.0, 13.1)	(10.54, 10.89)	149	0.27	0.84	0.30	(-2.1, 2.8)	(0.14, 0.41)	<0.001
	Week 6	148	10.87	1.08	10.90	(6.9, 13.5)	(10.69, 11.04)	148	0.42	1.03	0.40	(-3.4, 2.9)	(0.25, 0.58)	<0.001
	Week 8	145	11.13	1.04	11.20	(8.4, 13.7)	(10.96, 11.30)	145	0.68	1.03	0.70	(-2.4, 3.2)	(0.51, 0.85)	<0.001
	Week 10	145	11.33	0.99	11.40	(8.3, 13.6)	(11.17, 11.49)	145	0.87	1.12	0.80	(-2.4, 4.1)	(0.69, 1.06)	<0.001
	Week 12	145	11.50	1.02	11.60	(8.3, 13.7)	(11.34, 11.67)	145	1.06	1.24	1.10	(-2.2, 4.9)	(0.85, 1.26)	<0.001
	Week 16	143	11.56	1.07	11.60	(8.4, 14.1)	(11.39, 11.74)	143	1.10	1.32	1.10	(-2.6, 4.6)	(0.88, 1.32)	<0.001
	Week 20	139	11.66	1.10	11.70	(8.3, 14.6)	(11.47, 11.84)	139	1.19	1.34	1.20	(-3.2, 4.8)	(0.97, 1.42)	<0.001
	Week 24	132	11.68	1.10	11.80	(7.4, 14.1)	(11.49, 11.87)	132	1.21	1.32	1.20	(-2.6, 4.3)	(0.98, 1.43)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	151	11.54	1.20	11.70	(7.4, 14.1)	(11.35, 11.74)	151	1.11	1.40	1.10	(-3.2, 4.3)	(0.86, 1.33)	<0.001
darbepoetin	Baseline	153	10.52	0.88	10.60	(8.0, 12.7)	(10.38, 10.66)							
	Week 2	153	10.75	0.85	10.80	(8.0, 12.6)	(10.62, 10.89)	153	0.23	0.54	0.30	(-1.3, 1.4)	(0.14, 0.32)	<0.001
	Week 4	152	10.90	0.90	11.10	(7.2, 12.6)	(10.76, 11.05)	152	0.38	0.76	0.30	(-2.1, 1.9)	(0.25, 0.50)	<0.001
	Week 6	152	11.23	0.95	11.30	(7.6, 13.4)	(11.08, 11.38)	152	0.70	0.96	0.70	(-1.4, 3.5)	(0.55, 0.85)	<0.001
	Week 8	151	11.42	1.04	11.50	(7.0, 13.9)	(11.26, 11.59)	151	0.91	1.19	0.90	(-2.7, 4.3)	(0.72, 1.10)	<0.001
	Week 10	150	11.70	0.96	11.75	(8.2, 13.9)	(11.54, 11.85)	150	1.16	1.23	1.10	(-2.1, 4.8)	(0.97, 1.36)	<0.001
	Week 12	148	11.88	0.98	11.80	(9.0, 15.2)	(11.72, 12.04)	148	1.35	1.34	1.40	(-1.6, 5.1)	(1.13, 1.56)	<0.001
	Week 16	148	12.00	0.97	12.00	(9.5, 14.2)	(11.84, 12.16)	148	1.46	1.42	1.50	(-1.3, 5.1)	(1.23, 1.69)	<0.001
	Week 20	144	11.92	0.87	12.00	(9.0, 13.9)	(11.77, 12.06)	144	1.37	1.35	1.20	(-2.0, 5.9)	(1.15, 1.59)	<0.001
	Week 24	140	11.94	0.83	11.90	(9.8, 13.9)	(11.80, 12.08)	140	1.40	1.21	1.20	(-1.1, 5.2)	(1.19, 1.60)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	153	11.90	0.98	11.90	(7.0, 14.6)	(11.75, 12.06)	153	1.38	1.27	1.20	(-2.7, 5.2)	(1.18, 1.58)	<0.001

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_1_1.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.1.1 より引用

(4)　貧血治療効果（切替え維持効果）

貧血治療効果（切替え維持効果）は，特に明記しない限り Conversion 集団を対象に記載した．

1)　Hb 値の推移

Hb 値の平均値の推移を図 2.7.6.25－2, Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.25－16, MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.25－17 に示した．

MT-6548 群の Hb 値の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．darbepoetin 群の Hb 値の平均値は上昇し，6 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．

MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 11.38 g/dL 及び 11.17～11.58 g/dL，darbepoetin 群で 11.83 g/dL 及び 11.64～12.03 g/dL であった．

Conversion（Hb≥11.0）集団における，Hb 値の平均値の推移を図 2.7.6.25－3，Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.25－18，MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.25－19 に示した．

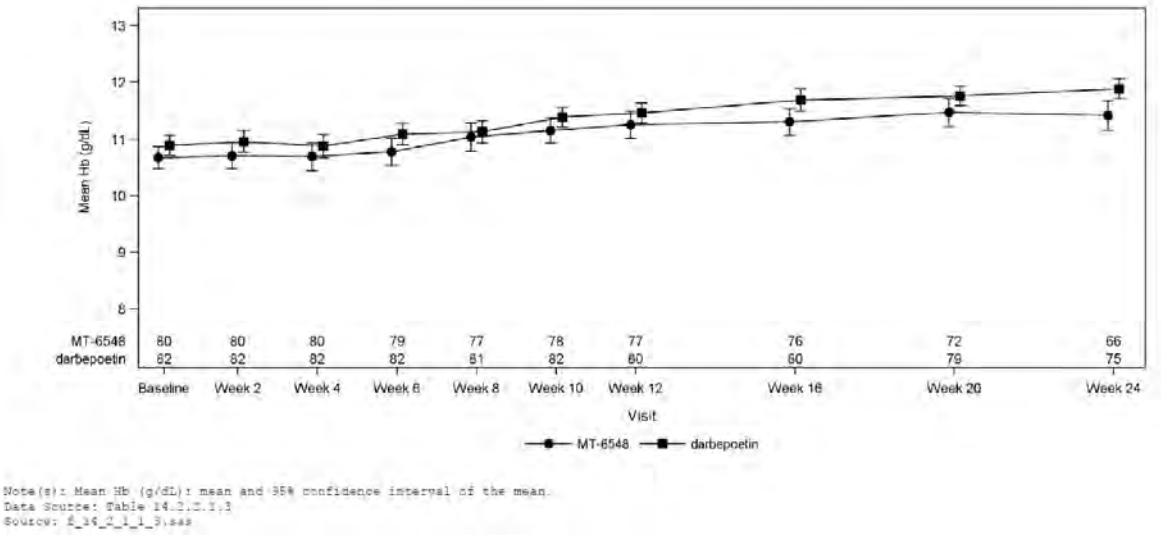
Conversion（Hb≥11.0）集団では，MT-6548 群及び darbepoetin 群の Hb 値の平均値は，急な変動なく推移し，24 週後まで目標範囲内を維持した．

MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 11.55 g/dL 及び 11.30～11.81 g/dL，darbepoetin 群で 11.89 g/dL 及び 11.65～12.14 g/dL であった．

Conversion（Hb<11.0）集団における，Hb 値の平均値の推移を図 2.7.6.25－4，Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.25－20，MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.25－21 に示した．

Conversion（Hb<11.0）集団では，MT-6548 群の Hb 値の平均値は上昇し，12 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．

MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 11.16 g/dL 及び 10.84～11.48 g/dL であった．



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.2.2.3
Source: S_14_2_2_2_3.sas

図 2.7.6.25－2　Hb 値の推移（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—1 より引用

表 2.7.6.25－16　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）

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

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_1_3.sas

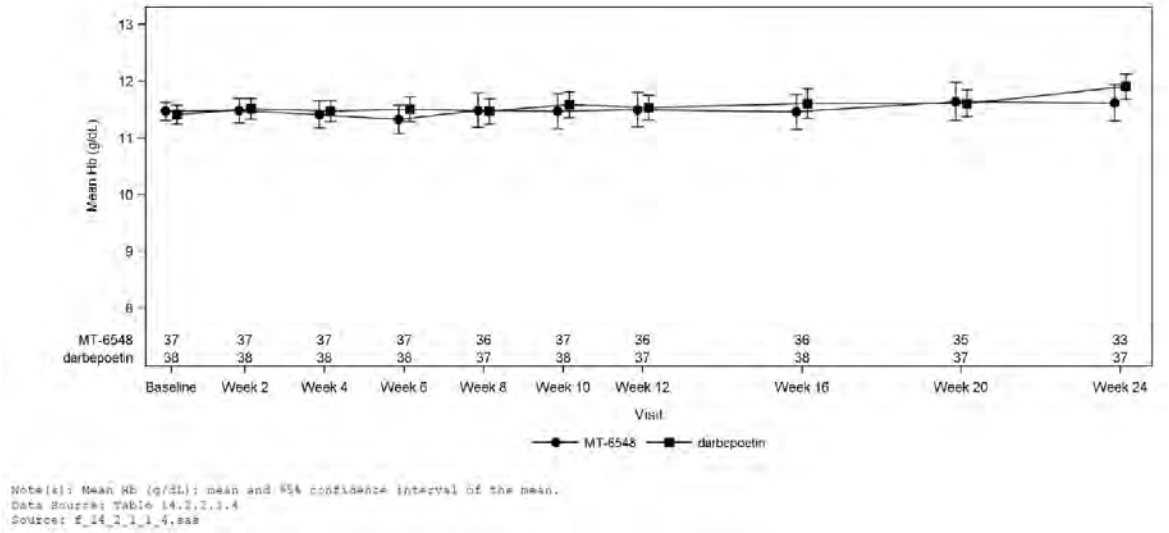
5.3.5.1—6 表 14.2.2.1.3 より引用

表 2.7.6.25－17　各評価時点の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	80	10.68 (0.89)	10.77	0.10	(10.57, 10.96)
	Week 4	80	10.68 (0.89)	10.75	0.10	(10.55, 10.94)
	Week 6	79	10.69 (0.88)	10.82	0.10	(10.63, 11.01)
	Week 8	77	10.70 (0.88)	11.07	0.10	(10.87, 11.26)
	Week 10	78	10.71 (0.88)	11.18	0.10	(10.99, 11.38)
	Week 12	77	10.69 (0.88)	11.29	0.10	(11.09, 11.48)
	Week 16	76	10.71 (0.87)	11.32	0.10	(11.12, 11.51)
	Week 20	72	10.72 (0.88)	11.46	0.10	(11.26, 11.66)
	Week 24	66	10.73 (0.88)	11.38	0.10	(11.17, 11.58)
darbepoetin	Week 2	82	10.89 (0.81)	10.91	0.10	(10.72, 11.10)
	Week 4	82	10.89 (0.81)	10.84	0.10	(10.65, 11.03)
	Week 6	82	10.89 (0.81)	11.05	0.10	(10.86, 11.24)
	Week 8	81	10.87 (0.79)	11.09	0.10	(10.90, 11.28)
	Week 10	82	10.89 (0.81)	11.35	0.10	(11.16, 11.54)
	Week 12	80	10.89 (0.81)	11.42	0.10	(11.23, 11.61)
	Week 16	80	10.91 (0.81)	11.64	0.10	(11.45, 11.83)
	Week 20	79	10.90 (0.81)	11.71	0.10	(11.52, 11.91)
	Week 24	75	10.92 (0.83)	11.83	0.10	(11.64, 12.03)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_2_3.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.2.3 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.2.1.4
Source: f_14_2_1_1_4.sas

図 2.7.6.25－3　Hb 値の推移（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—2 より引用

表 2.7.6.25－18　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	37	11.47	0.47	11.50	(10.2, 12.5)	(11.31, 11.62)							
	Week 2	37	11.48	0.66	11.40	(10.4, 13.8)	(11.26, 11.70)	37	0.02	0.58	-0.10	(-0.9, 1.7)	(-0.18, 0.21)	0.867
	Week 4	37	11.41	0.73	11.40	(9.9, 12.8)	(11.17, 11.66)	37	-0.05	0.75	0.10	(-1.7, 1.2)	(-0.30, 0.19)	0.662
	Week 6	37	11.33	0.74	11.40	(10.1, 13.5)	(11.08, 11.58)	37	-0.14	0.76	-0.10	(-1.8, 1.4)	(-0.39, 0.11)	0.274
	Week 8	36	11.48	0.91	11.50	(9.2, 13.7)	(11.18, 11.79)	36	0.01	0.96	0.15	(-2.4, 1.6)	(-0.32, 0.33)	0.973
	Week 10	37	11.47	0.94	11.50	(9.7, 13.6)	(11.16, 11.78)	37	0.00	0.99	0.20	(-2.4, 1.9)	(-0.33, 0.33)	0.987
	Week 12	36	11.50	0.91	11.45	(9.9, 13.4)	(11.19, 11.80)	36	0.04	1.00	0.00	(-2.2, 2.2)	(-0.30, 0.38)	0.805
	Week 16	36	11.46	0.92	11.50	(9.5, 13.4)	(11.15, 11.77)	36	0.01	1.11	0.10	(-2.6, 2.4)	(-0.37, 0.38)	0.964
	Week 20	35	11.64	0.98	11.60	(8.9, 13.6)	(11.30, 11.98)	35	0.18	1.12	0.40	(-3.2, 2.4)	(-0.21, 0.57)	0.350
	Week 24	33	11.62	0.91	11.70	(9.3, 13.2)	(11.29, 11.94)	33	0.17	0.96	0.30	(-2.6, 1.7)	(-0.17, 0.51)	0.310
	Week 24 (LOCF)	37	11.53	0.99	11.70	(8.9, 13.2)	(11.20, 11.86)	37	0.06	1.08	0.20	(-3.2, 1.7)	(-0.30, 0.42)	0.740
darbepoetin	Baseline	38	11.41	0.50	11.40	(10.3, 12.7)	(11.25, 11.58)							
	Week 2	38	11.52	0.57	11.50	(10.3, 12.6)	(11.33, 11.70)	38	0.11	0.43	0.05	(-1.0, 1.0)	(-0.04, 0.25)	-
	Week 4	38	11.48	0.57	11.50	(10.0, 12.6)	(11.29, 11.66)	38	0.06	0.58	0.10	(-0.9, 1.9)	(-0.13, 0.25)	-
	Week 6	38	11.50	0.66	11.60	(9.4, 13.0)	(11.29, 11.72)	38	0.09	0.70	0.05	(-1.4, 2.0)	(-0.14, 0.32)	-
	Week 8	37	11.47	0.66	11.50	(10.2, 12.7)	(11.25, 11.69)	37	0.08	0.71	0.00	(-1.6, 2.4)	(-0.16, 0.32)	-
	Week 10	38	11.59	0.69	11.70	(10.3, 12.9)	(11.36, 11.82)	38	0.18	0.80	0.25	(-2.1, 2.4)	(-0.09, 0.44)	-
	Week 12	37	11.54	0.65	11.50	(10.4, 12.9)	(11.32, 11.75)	37	0.13	0.73	0.10	(-1.6, 2.0)	(-0.12, 0.37)	-
	Week 16	38	11.61	0.79	11.50	(10.2, 13.9)	(11.35, 11.86)	38	0.19	0.89	0.00	(-1.1, 2.7)	(-0.10, 0.48)	-
	Week 20	37	11.61	0.70	11.60	(10.3, 13.2)	(11.38, 11.84)	37	0.19	0.66	0.30	(-0.9, 1.3)	(-0.03, 0.41)	-
	Week 24	37	11.91	0.67	11.90	(10.8, 13.5)	(11.69, 12.13)	37	0.48	0.71	0.50	(-1.0, 2.6)	(0.24, 0.71)	-
	Week 24 (LOCF)	38	11.91	0.66	11.90	(10.8, 13.5)	(11.69, 12.12)	38	0.49	0.71	0.50	(-1.0, 2.6)	(0.26, 0.73)	-

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_1_4.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.1.4 より引用

表 2.7.6.25－19　各評価時点の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	37	11.47 (0.47)	11.47	0.12	(11.23, 11.72)
	Week 4	37	11.47 (0.47)	11.40	0.12	(11.16, 11.65)
	Week 6	37	11.47 (0.47)	11.32	0.12	(11.08, 11.56)
	Week 8	36	11.48 (0.47)	11.47	0.13	(11.23, 11.72)
	Week 10	37	11.47 (0.47)	11.46	0.12	(11.22, 11.70)
	Week 12	36	11.46 (0.47)	11.48	0.13	(11.23, 11.72)
	Week 16	36	11.46 (0.47)	11.44	0.13	(11.20, 11.69)
	Week 20	35	11.46 (0.48)	11.60	0.13	(11.36, 11.85)
	Week 24	33	11.44 (0.48)	11.55	0.13	(11.30, 11.81)
darbepoetin	Week 2	38	11.41 (0.50)	11.53	0.12	(11.29, 11.77)
	Week 4	38	11.41 (0.50)	11.48	0.12	(11.24, 11.72)
	Week 6	38	11.41 (0.50)	11.51	0.12	(11.27, 11.75)
	Week 8	37	11.39 (0.48)	11.48	0.12	(11.24, 11.73)
	Week 10	38	11.41 (0.50)	11.60	0.12	(11.36, 11.84)
	Week 12	37	11.41 (0.51)	11.54	0.12	(11.30, 11.79)
	Week 16	38	11.41 (0.50)	11.61	0.12	(11.37, 11.85)
	Week 20	37	11.42 (0.51)	11.62	0.12	(11.37, 11.86)
	Week 24	37	11.43 (0.50)	11.89	0.12	(11.65, 12.14)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_2_4.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.2.4 より引用

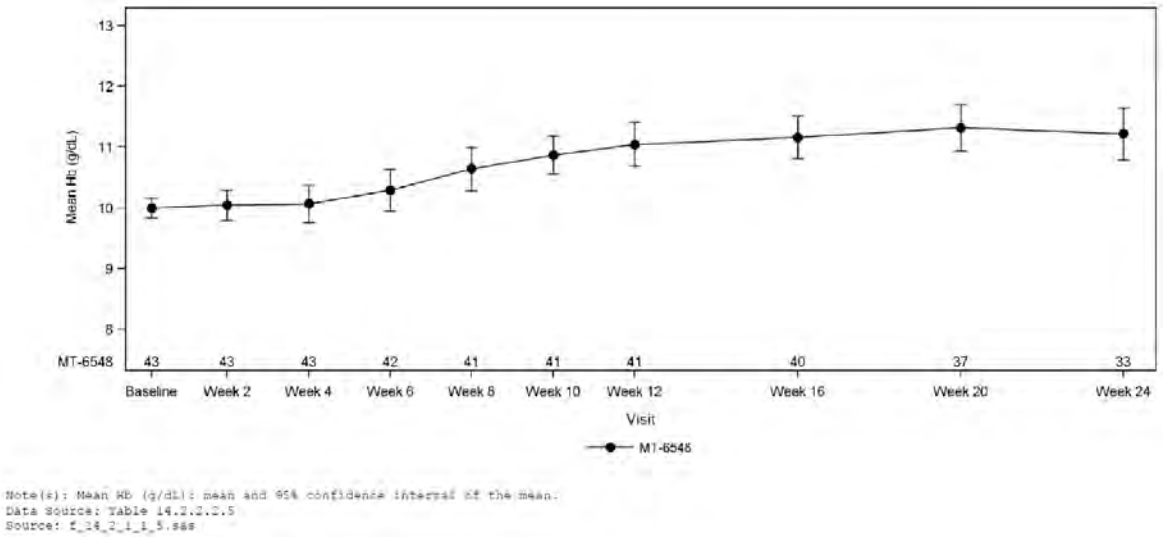


図 2.7.6.25－4　Hb 値の推移（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—3 より引用

表 2.7.6.25－20　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

		Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	43	9.99	0.52	10.00	(8.9, 11.1)	(9.83, 10.15)							
	Week 2	43	10.04	0.80	10.10	(8.4, 11.5)	(9.80, 10.29)	43	0.05	0.55	0.10	(-1.1, 1.3)	(-0.12, 0.22)	0.567
	Week 4	43	10.07	0.98	10.30	(8.0, 11.4)	(9.76, 10.37)	43	0.07	0.80	0.00	(-1.3, 1.6)	(-0.17, 0.32)	0.558
	Week 6	42	10.29	1.10	10.50	(8.2, 12.2)	(9.95, 10.64)	42	0.28	0.98	0.25	(-1.8, 2.4)	(-0.02, 0.59)	0.067
	Week 8	41	10.64	1.13	10.60	(8.4, 12.7)	(10.28, 11.00)	41	0.62	1.02	0.60	(-1.6, 2.6)	(0.30, 0.94)	<0.001
	Week 10	41	10.87	0.99	10.80	(9.2, 13.0)	(10.56, 11.18)	41	0.85	0.96	0.70	(-1.2, 3.0)	(0.55, 1.15)	<0.001
	Week 12	41	11.05	1.13	11.40	(9.0, 13.1)	(10.69, 11.40)	41	1.03	1.08	1.00	(-0.9, 3.2)	(0.69, 1.37)	<0.001
	Week 16	40	11.16	1.09	11.30	(8.6, 13.0)	(10.81, 11.51)	40	1.13	1.14	1.10	(-1.2, 3.1)	(0.77, 1.50)	<0.001
	Week 20	37	11.31	1.15	11.60	(8.3, 13.0)	(10.93, 11.70)	37	1.29	1.20	1.40	(-1.7, 3.4)	(0.89, 1.69)	<0.001
	Week 24	33	11.22	1.22	11.30	(7.4, 13.0)	(10.79, 11.65)	33	1.20	1.27	1.40	(-2.6, 3.2)	(0.75, 1.65)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	43	11.05	1.33	11.30	(7.4, 13.0)	(10.64, 11.46)	43	1.06	1.32	1.20	(-2.6, 3.2)	(0.65, 1.46)	<0.001

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_1_5.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.1.5 より引用

表 2.7.6.25－21　各評価時点の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	43	9.99 (0.52)	10.06	0.15	(9.75, 10.36)
	Week 4	43	9.99 (0.52)	10.08	0.15	(9.78, 10.38)
	Week 6	42	10.01 (0.52)	10.29	0.15	(9.98, 10.59)
	Week 8	41	10.02 (0.52)	10.62	0.15	(10.31, 10.93)
	Week 10	41	10.02 (0.52)	10.85	0.15	(10.54, 11.15)
	Week 12	41	10.02 (0.52)	11.03	0.15	(10.72, 11.33)
	Week 16	40	10.03 (0.52)	11.11	0.15	(10.80, 11.42)
	Week 20	37	10.02 (0.53)	11.25	0.16	(10.94, 11.56)
	Week 24	33	10.02 (0.56)	11.16	0.16	(10.84, 11.48)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_2_5.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.2.5 より引用

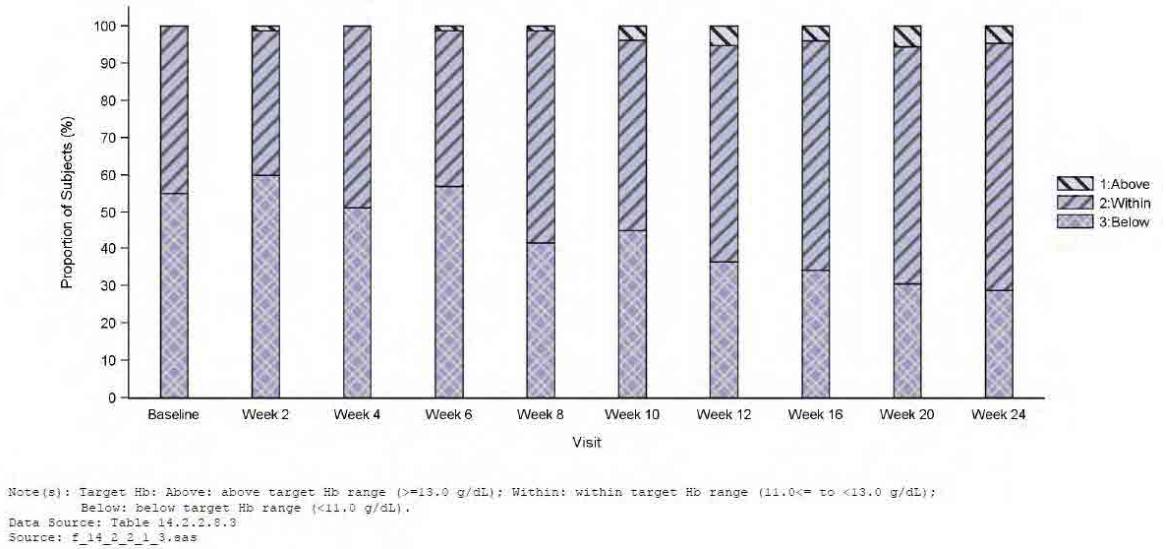
2)　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合

Hb 値が目標範囲内の被験者の割合について, MT-6548 群を図 2.7.6.25－5, darbepoetin 群を図 2.7.6.25－6 に示した. Hb 値が目標範囲内の被験者割合を表 2.7.6.25－22 に示した.

MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 45.0%であり, 24 週後は 66.7%であった. また, darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は, ベースラインで 52.4%であり，24 週後は 82.7%であった.

Conversion（Hb≥11.0）集団の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合について，MT-6548 群を図 2.7.6.25－7，darbepoetin 群を図 2.7.6.25－8 に示した．Hb 値が目標範囲内の被験者割合を表 2.7.6.25－23 に示した.

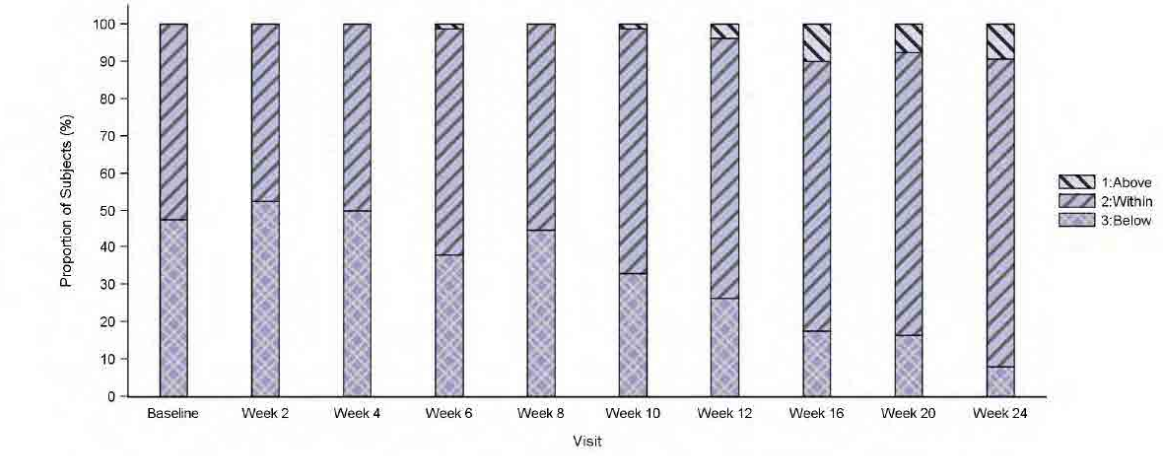
Conversion（Hb<11.0）集団の MT-6548 群について，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合を図 2.7.6.25－9 及び表 2.7.6.25－24 に示した.



Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Data Source: Table 14.2.2.8.3
Source: f_14_2_2_1_3.sas

図 2.7.6.25－5　MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—4 より引用（一部改変）



Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Data Source: Table 14.2.2.8.3
Source: f_14_2_2_1_8.sas

図 2.7.6.25－6　darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.25－22　Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Conversion 集団）

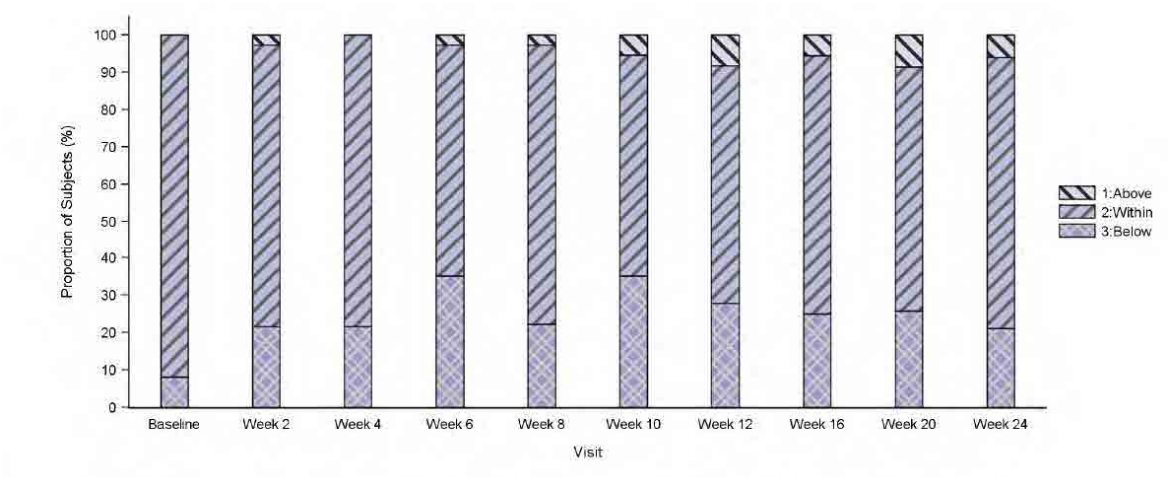
		MT-6548(N=80)				darbepoetin(N=82)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		80				82			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 4.51)			0 (0.0)	(0.00, 4.40)	
	Within		36 (45.0)	(33.85, 56.53)			43 (52.4)	(41.11, 63.59)	
	Below		44 (55.0)	(43.47, 66.15)			39 (47.6)	(36.41, 58.89)	
Week 2		80				82			
	Above		1 (1.3)	(0.03, 6.77)			0 (0.0)	(0.00, 4.40)	
	Within		31 (38.8)	(28.06, 50.30)	0.132		39 (47.6)	(36.41, 58.89)	-
	Below		48 (60.0)	(48.44, 70.80)			43 (52.4)	(41.11, 63.59)	
Week 4		80				82			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 4.51)			0 (0.0)	(0.00, 4.40)	
	Within		39 (48.8)	(37.41, 60.19)	0.491		41 (50.0)	(38.75, 61.25)	-
	Below		41 (51.3)	(39.81, 62.59)			41 (50.0)	(38.75, 61.25)	
Week 6		79				82			
	Above		1 (1.3)	(0.03, 6.85)			1 (1.2)	(0.03, 6.61)	
	Within		33 (41.8)	(30.77, 53.41)	0.549		50 (61.0)	(49.57, 71.56)	-
	Below		45 (57.0)	(45.33, 68.06)			31 (37.8)	(27.32, 49.19)	
Week 8		77				81			
	Above		1 (1.3)	(0.03, 7.02)			0 (0.0)	(0.00, 4.45)	
	Within		44 (57.1)	(45.35, 68.37)	0.995		45 (55.6)	(44.09, 66.60)	-
	Below		32 (41.6)	(30.43, 53.36)			36 (44.4)	(33.40, 55.91)	

表 2.7.6.25－22　Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Conversion 集団）（続き）

		MT-6548(N=80)				darbepoetin(N=82)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		78				82			
	Above		3 (3.8)	(0.80, 10.83)			1 (1.2)	(0.03, 6.61)	
	Within		40 (51.3)	(39.69, 62.77)	0.493		54 (65.9)	(54.55, 75.97)	-
	Below		35 (44.9)	(33.59, 56.56)			27 (32.9)	(22.94, 44.19)	
Week 12		77				80			
	Above		4 (5.2)	(1.43, 12.77)			3 (3.8)	(0.78, 10.57)	
	Within		45 (58.4)	(46.64, 69.57)	0.086		56 (70.0)	(58.72, 79.74)	-
	Below		28 (36.4)	(25.70, 48.12)			21 (26.3)	(17.04, 37.29)	
Week 16		76				80			
	Above		3 (3.9)	(0.82, 11.11)			8 (10.0)	(4.42, 18.76)	
	Within		47 (61.8)	(49.98, 72.75)	0.046		58 (72.5)	(61.38, 81.90)	-
	Below		26 (34.2)	(23.71, 45.99)			14 (17.5)	(9.91, 27.62)	
Week 20		72				79			
	Above		4 (5.6)	(1.53, 13.62)			6 (7.6)	(2.84, 15.80)	
	Within		46 (63.9)	(51.71, 74.88)	0.040		60 (75.9)	(65.02, 84.86)	-
	Below		22 (30.6)	(20.24, 42.53)			13 (16.5)	(9.06, 26.49)	
Week 24		66				75			
	Above		3 (4.5)	(0.95, 12.71)			7 (9.3)	(3.84, 18.29)	
	Within		44 (66.7)	(53.99, 77.80)	0.028		62 (82.7)	(72.19, 90.43)	-
	Below		19 (28.8)	(18.30, 41.25)			6 (8.0)	(2.99, 16.60)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_8_3.sas

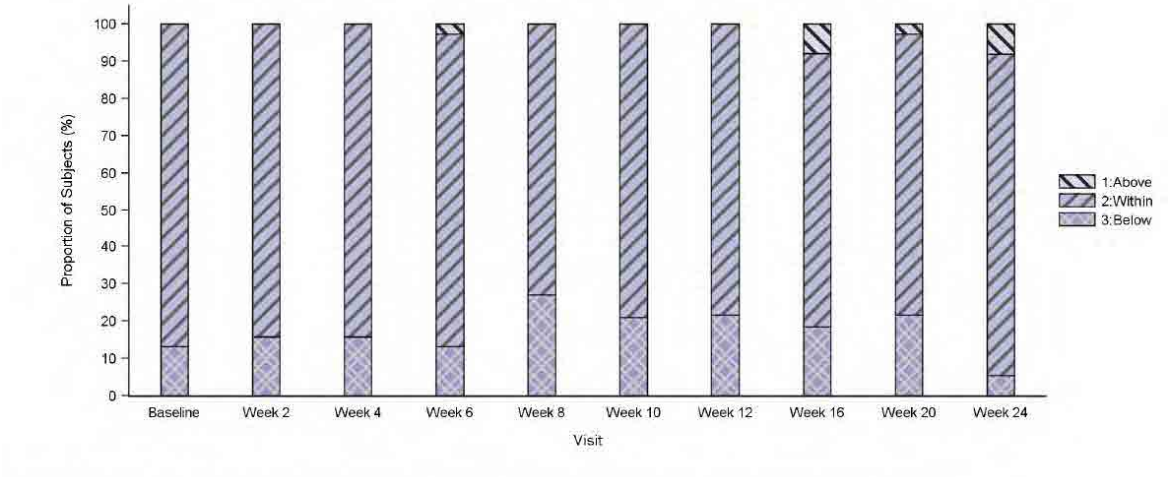
5.3.5.1—6 表 14.2.2.8.3 より引用



Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Data Source: Table 14.2.2.8.4
Source: f_14_2_2_1_4.sas

図 2.7.6.25－7　MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）
（Conversion（Hb≥11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.2.1.4 より引用（一部改変）



Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Data Source: Table 14.2.2.8.4
Source: f_14_2_2_1_9.sas

図 2.7.6.25－8　darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）
（Conversion（Hb≥11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.2.1.9 より引用（一部改変）

表 2.7.6.25－23　Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）

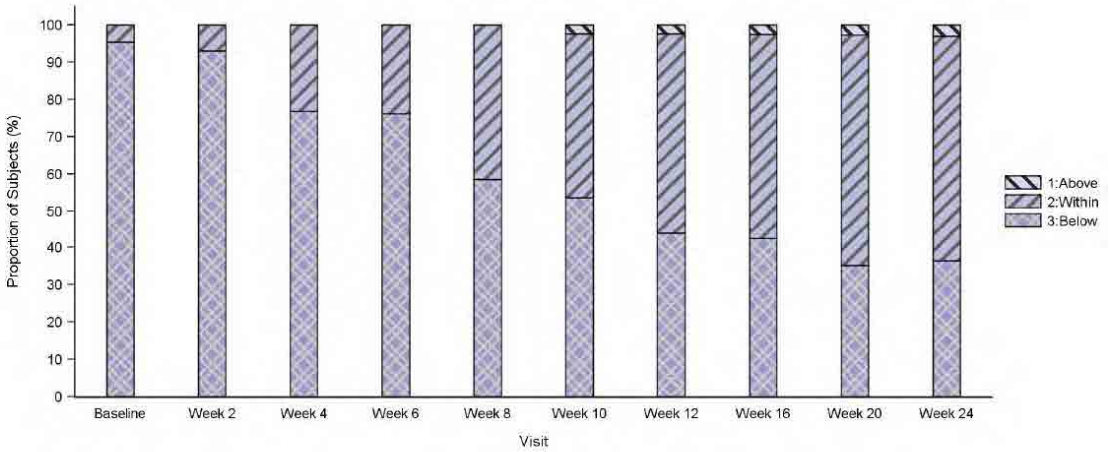
		MT-6548(N=37)				darbepoetin(N=38)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		37				38			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 9.49)			0 (0.0)	(0.00, 9.25)	
	Within		34 (91.9)	(78.09, 98.30)			33 (86.8)	(71.91, 95.59)	
	Below		3 (8.1)	(1.70, 21.91)			5 (13.2)	(4.41, 28.09)	
Week 2		37				38			
	Above		1 (2.7)	(0.07, 14.16)			0 (0.0)	(0.00, 9.25)	
	Within		28 (75.7)	(58.80, 88.23)	0.034		32 (84.2)	(68.75, 93.98)	-
	Below		8 (21.6)	(9.83, 38.21)			6 (15.8)	(6.02, 31.25)	
Week 4		37				38			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 9.49)			0 (0.0)	(0.00, 9.25)	
	Within		29 (78.4)	(61.79, 90.17)	0.096		32 (84.2)	(68.75, 93.98)	-
	Below		8 (21.6)	(9.83, 38.21)			6 (15.8)	(6.02, 31.25)	
Week 6		37				38			
	Above		1 (2.7)	(0.07, 14.16)			1 (2.6)	(0.07, 13.81)	
	Within		23 (62.2)	(44.76, 77.54)	0.005		32 (84.2)	(68.75, 93.98)	-
	Below		13 (35.1)	(20.21, 52.54)			5 (13.2)	(4.41, 28.09)	
Week 8		36				37			
	Above		1 (2.8)	(0.07, 14.53)			0 (0.0)	(0.00, 9.49)	
	Within		27 (75.0)	(57.80, 87.88)	0.083		27 (73.0)	(55.88, 86.21)	-
	Below		8 (22.2)	(10.12, 39.15)			10 (27.0)	(13.79, 44.12)	

表 2.7.6.25－23　Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）（続き）

		MT-6548(N=37)				darbepoetin(N=38)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		37				38			
	Above		2 (5.4)	(0.66, 18.19)			0 (0.0)	(0.00, 9.25)	
	Within		22 (59.5)	(42.10, 75.25)	0.003		30 (78.9)	(62.68, 90.45)	-
	Below		13 (35.1)	(20.21, 52.54)			8 (21.1)	(9.55, 37.32)	
Week 12		36				37			
	Above		3 (8.3)	(1.75, 22.47)			0 (0.0)	(0.00, 9.49)	
	Within		23 (63.9)	(46.22, 79.18)	0.004		29 (78.4)	(61.79, 90.17)	-
	Below		10 (27.8)	(14.20, 45.19)			8 (21.6)	(9.83, 38.21)	
Week 16		36				38			
	Above		2 (5.6)	(0.68, 18.66)			3 (7.9)	(1.66, 21.38)	
	Within		25 (69.4)	(51.89, 83.65)	0.033		28 (73.7)	(56.90, 86.60)	-
	Below		9 (25.0)	(12.12, 42.20)			7 (18.4)	(7.74, 34.33)	
Week 20		35				37			
	Above		3 (8.6)	(1.80, 23.06)			1 (2.7)	(0.07, 14.16)	
	Within		23 (65.7)	(47.79, 80.87)	0.007		28 (75.7)	(58.80, 88.23)	-
	Below		9 (25.7)	(12.49, 43.26)			8 (21.6)	(9.83, 38.21)	
Week 24		33				37			
	Above		2 (6.1)	(0.74, 20.23)			3 (8.1)	(1.70, 21.91)	
	Within		24 (72.7)	(54.48, 86.70)	0.058		32 (86.5)	(71.23, 95.46)	-
	Below		7 (21.2)	(8.98, 38.91)			2 (5.4)	(0.66, 18.19)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_8_4.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.8.4 より引用



Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Data Source: Table 14.2.2.8.5
Source: f_14_2_2_1_5.sas

図 2.7.6.25－9　MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）
（Conversion（Hb<11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.2.1.5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.25－24　Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

			MT-6548(N=43)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		43			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 8.22)	
	Within		2 (4.7)	(0.57, 15.81)	
	Below		41 (95.3)	(84.19, 99.43)	
Week 2		43			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 8.22)	
	Within		3 (7.0)	(1.46, 19.06)	0.564
	Below		40 (93.0)	(80.94, 98.54)	
Week 4		43			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 8.22)	
	Within		10 (23.3)	(11.76, 38.63)	0.011
	Below		33 (76.7)	(61.37, 88.24)	
Week 6		42			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 8.41)	
	Within		10 (23.8)	(12.05, 39.45)	0.011
	Below		32 (76.2)	(60.55, 87.95)	
Week 8		41			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 8.60)	
	Within		17 (41.5)	(26.32, 57.89)	<0.001
	Below		24 (58.5)	(42.11, 73.68)	

表 2.7.6.25－24　Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）（続き）

			MT-6548(N=43)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		41			
	Above		1 (2.4)	(0.06, 12.86)	
	Within		18 (43.9)	(28.47, 60.25)	<0.001
	Below		22 (53.7)	(37.42, 69.34)	
Week 12		41			
	Above		1 (2.4)	(0.06, 12.86)	
	Within		22 (53.7)	(37.42, 69.34)	<0.001
	Below		18 (43.9)	(28.47, 60.25)	
Week 16		40			
	Above		1 (2.5)	(0.06, 13.16)	
	Within		22 (55.0)	(38.49, 70.74)	<0.001
	Below		17 (42.5)	(27.04, 59.11)	
Week 20		37			
	Above		1 (2.7)	(0.07, 14.16)	
	Within		23 (62.2)	(44.76, 77.54)	<0.001
	Below		13 (35.1)	(20.21, 52.54)	
Week 24		33			
	Above		1 (3.0)	(0.08, 15.76)	
	Within		20 (60.6)	(42.14, 77.09)	<0.001
	Below		12 (36.4)	(20.40, 54.86)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_8_5.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.8.5 より引用

3)　治験薬の投与量

規定来院間の治験薬の平均投与量の推移について，MT-6548 群を図 2.7.6.25－10，その記述統計量を表 2.7.6.25－25 に示した．また，規定来院日における MT-6548 錠の 1 日投与量の分布を図 2.7.6.25－11，治験薬の投与量の分布を表 2.7.6.25－26 に示した．

MT-6548 は，300 mg/日で投与を開始し，20 週～24 週後における 1 日平均投与量の平均値及びその 95%CI は，420.02 mg/日及び 378.31～461.72 mg/日であった．

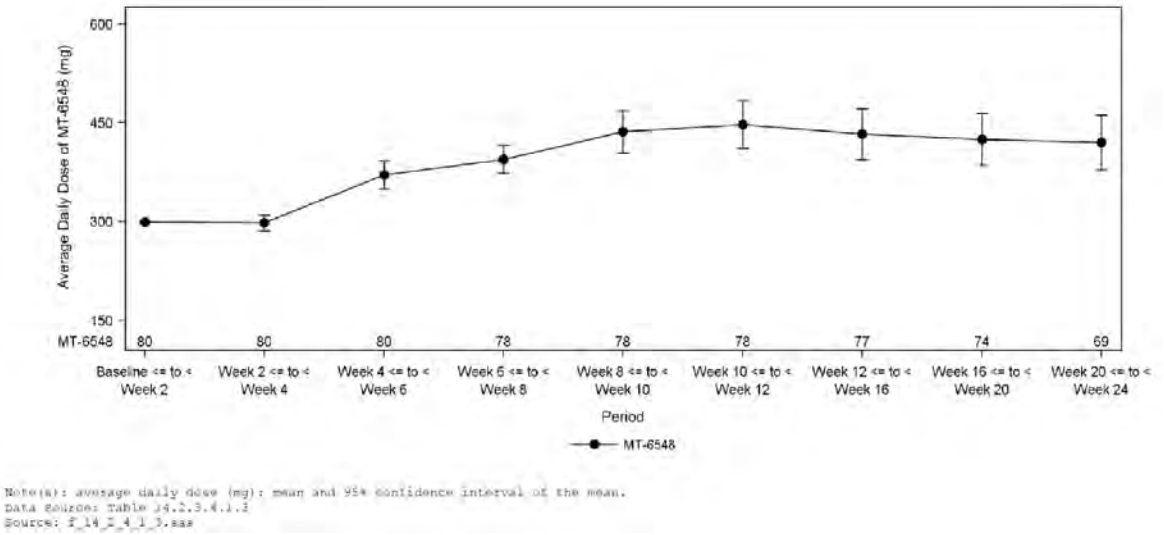
ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の週あたりの平均投与量の平均値及びその 95%CI は，ベースライン～2 週後で 14.23 μg/週及び 12.08～16.38 μg/週，20 週～24 週後で 31.26 μg/週及び 24.31～38.21 μg/週であった．

MT-6548 錠の 20 週後の 1 日投与量の分布は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 4.2%，12.7%，28.2%，16.9%及び 38.0%であった．

ダルベポエチンアルファ注の 20 週後の週あたりの投与量の分布は，0 μg，0 μg 超 30 μg 以下，30 μg 超 60 μg 以下，60 μg 超 90 μg 以下，90 μg 超 120 μg 以下及び 120 μg 超でそれぞれ 1.3%，65.4%，25.6%，3.8%，1.3%及び 2.6%であった．

Conversion（Hb≥11.0）集団の規定来院間の治験薬の平均投与量の推移について，MT-6548 群を図 2.7.6.25－12，その記述統計量を表 2.7.6.25－27 に示した．また，規定来院日における MT-6548 錠の 1 日投与量の分布を図 2.7.6.25－13，治験薬の投与量の分布を表 2.7.6.25－28 に示した．

Conversion（Hb<11.0）集団の規定来院間の治験薬の平均投与量の推移について，MT-6548 群を図 2.7.6.25－14，その記述統計量を表 2.7.6.25－29 に示した．また，規定来院日における MT-6548 錠の 1 日投与量の分布を図 2.7.6.25－15，治験薬の投与量の分布を表 2.7.6.25－30 に示した．



Note(a): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data source: Table 14.2.3.4.1.3
Source: f_14_2_4_1_3.sas

図 2.7.6.25－10　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—6 より引用

表 2.7.6.25－25　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	80	299.46	4.79	300.00	(257.1, 300.0)	(298.40, 300.53)
	Week 2 <= to < Week 4	80	297.99	56.10	300.00	(0.0, 450.0)	(285.51, 310.48)
	Week 4 <= to < Week 6	80	371.12	97.85	439.29	(0.0, 589.3)	(349.34, 392.89)
	Week 6 <= to < Week 8	78	394.78	92.72	450.00	(150.0, 600.0)	(373.88, 415.68)
	Week 8 <= to < Week 10	78	436.81	143.37	450.00	(10.7, 600.0)	(404.49, 469.14)
	Week 10 <= to < Week 12	78	447.53	158.70	450.00	(0.0, 600.0)	(411.75, 483.31)
	Week 12 <= to < Week 16	77	433.16	170.27	450.00	(85.7, 664.3)	(394.52, 471.81)
	Week 16 <= to < Week 20	74	424.89	170.50	450.00	(10.7, 600.0)	(385.38, 464.39)
	Week 20 <= to < Week 24	69	420.02	173.60	450.00	(0.0, 600.0)	(378.31, 461.72)
darbepoetin	Baseline <= to < Week 2	82	14.23	9.80	7.50	(5.0, 45.0)	(12.08, 16.38)
	Week 2 <= to < Week 4	82	16.72	10.98	15.00	(0.0, 45.0)	(14.31, 19.13)
	Week 4 <= to < Week 6	82	22.48	14.77	15.00	(5.0, 60.0)	(19.23, 25.72)
	Week 6 <= to < Week 8	82	25.88	20.90	15.00	(5.0, 90.0)	(21.29, 30.47)
	Week 8 <= to < Week 10	82	28.51	21.61	22.50	(4.0, 90.0)	(23.76, 33.25)
	Week 10 <= to < Week 12	82	29.74	24.38	22.50	(3.8, 117.9)	(24.38, 35.10)
	Week 12 <= to < Week 16	80	30.78	28.86	22.50	(3.8, 175.7)	(24.35, 37.20)
	Week 16 <= to < Week 20	80	31.77	33.32	22.50	(0.0, 180.0)	(24.36, 39.19)
	Week 20 <= to < Week 24	80	31.26	31.23	22.50	(0.0, 180.0)	(24.31, 38.21)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_1_3.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.4.1.3 より引用

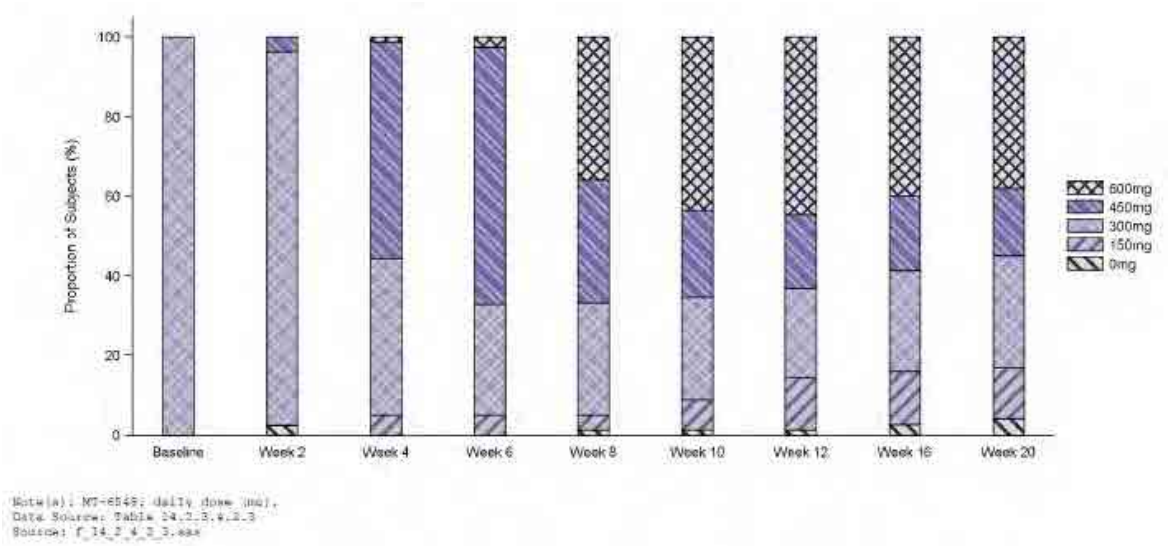


図 2.7.6.25－11　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—7 より引用（一部改変）

表 2.7.6.25－26　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		80		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		300mg		80 (100.0)	(95.49, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
	Week 2		80		
		0mg		2 (2.5)	(0.30, 8.74)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		300mg		75 (93.8)	(86.01, 97.94)
		450mg		3 (3.8)	(0.79, 10.57)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
	Week 4		79		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 4.56)
		150mg		4 (5.1)	(1.40, 12.46)
		300mg		31 (39.2)	(28.44, 50.87)
		450mg		43 (54.4)	(42.83, 65.69)
		600mg		1 (1.3)	(0.03, 6.85)
	Week 6		79		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 4.56)
		150mg		4 (5.1)	(1.40, 12.46)
		300mg		22 (27.8)	(18.35, 39.07)
		450mg		51 (64.6)	(52.99, 75.00)
		600mg		2 (2.5)	(0.31, 8.85)
	Week 8		78		
		0mg		1 (1.3)	(0.03, 6.94)
		150mg		3 (3.8)	(0.80, 10.93)
		300mg		22 (28.2)	(18.59, 39.53)
		450mg		24 (30.8)	(20.81, 42.24)
		600mg		28 (35.9)	(25.34, 47.56)

表 2.7.6.25－26　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		78		
		0mg		1 (1.3)	(0.03, 6.94)
		150mg		6 (7.7)	(2.88, 15.99)
		300mg		20 (25.6)	(16.42, 36.79)
		450mg		17 (21.8)	(13.24, 32.59)
		600mg		34 (43.6)	(32.39, 55.30)
	Week 12		76		
		0mg		1 (1.3)	(0.03, 7.11)
		150mg		10 (13.2)	(6.49, 22.87)
		300mg		17 (22.4)	(13.60, 33.38)
		450mg		14 (18.4)	(10.45, 28.97)
		600mg		34 (44.7)	(33.31, 56.59)
	Week 16		75		
		0mg		2 (2.7)	(0.32, 9.30)
		150mg		10 (13.3)	(6.50, 23.16)
		300mg		19 (25.3)	(15.95, 36.70)
		450mg		14 (18.7)	(10.60, 29.33)
		600mg		30 (40.0)	(28.85, 51.96)
	Week 20		71		
		0mg		3 (4.2)	(0.88, 11.86)
		150mg		9 (12.7)	(5.96, 22.70)
		300mg		20 (28.2)	(18.13, 40.10)
		450mg		12 (16.9)	(9.05, 27.66)
		600mg		27 (38.0)	(26.76, 50.33)

表 2.7.6.25－26　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
darbepoetin	Baseline		82		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		0ug < to <= 30ug		81 (98.8)	(93.39, 99.97)
		30ug < to <= 60ug		1 (1.2)	(0.03, 6.61)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
	Week 2		82		
		0ug		1 (1.2)	(0.03, 6.61)
		0ug < to <= 30ug		76 (92.7)	(84.75, 97.27)
		30ug < to <= 60ug		5 (6.1)	(2.01, 13.66)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
	Week 4		82		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		0ug < to <= 30ug		71 (86.6)	(77.26, 93.11)
		30ug < to <= 60ug		11 (13.4)	(6.89, 22.74)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
	Week 6		82		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		0ug < to <= 30ug		64 (78.0)	(67.54, 86.44)
		30ug < to <= 60ug		13 (15.9)	(8.72, 25.58)
		60ug < to <= 90ug		5 (6.1)	(2.01, 13.66)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)

表 2.7.6.25－26　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion 集団）（続き）

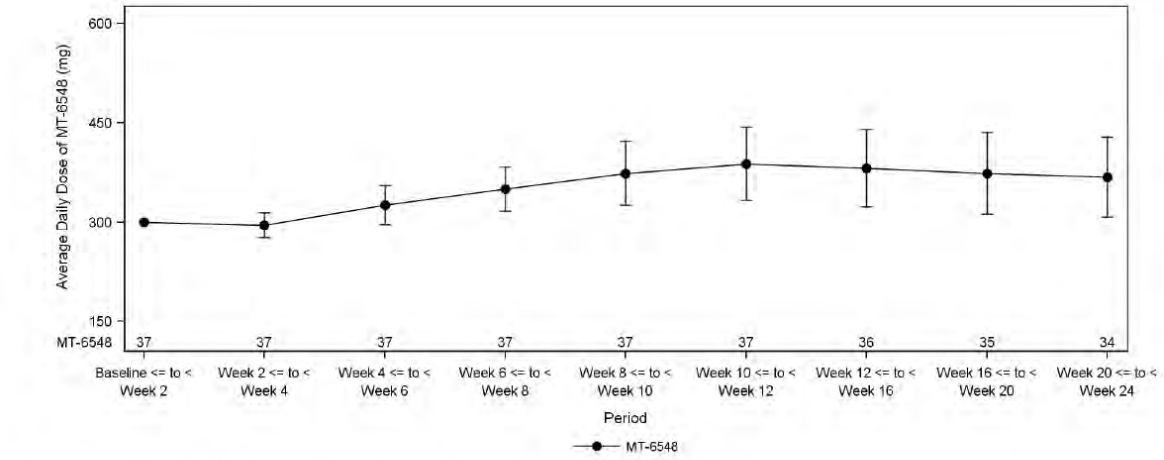
Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 8		82		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		0ug < to <= 30ug		63 (76.8)	(66.20, 85.44)
		30ug < to <= 60ug		14 (17.1)	(9.66, 26.98)
		60ug < to <= 90ug		5 (6.1)	(2.01, 13.66)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.40)
	Week 10		81		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 4.45)
		0ug < to <= 30ug		62 (76.5)	(65.82, 85.25)
		30ug < to <= 60ug		12 (14.8)	(7.90, 24.45)
		60ug < to <= 90ug		6 (7.4)	(2.77, 15.43)
		90ug < to <= 120ug		1 (1.2)	(0.03, 6.69)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.45)
	Week 12		80		
		0ug		1 (1.3)	(0.03, 6.77)
		0ug < to <= 30ug		59 (73.8)	(62.71, 82.96)
		30ug < to <= 60ug		12 (15.0)	(8.00, 24.74)
		60ug < to <= 90ug		7 (8.8)	(3.59, 17.20)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		> 120ug		1 (1.3)	(0.03, 6.77)
	Week 16		80		
		0ug		5 (6.3)	(2.06, 13.99)
		0ug < to <= 30ug		51 (63.8)	(52.24, 74.21)
		30ug < to <= 60ug		17 (21.3)	(12.89, 31.83)
		60ug < to <= 90ug		4 (5.0)	(1.38, 12.31)
		90ug < to <= 120ug		1 (1.3)	(0.03, 6.77)
		> 120ug		2 (2.5)	(0.30, 8.74)

表 2.7.6.25－26　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 20		78		
		0ug		1 (1.3)	(0.03, 6.94)
		0ug < to <= 30ug		51 (65.4)	(53.76, 75.80)
		30ug < to <= 60ug		20 (25.6)	(16.42, 36.79)
		60ug < to <= 90ug		3 (3.8)	(0.80, 10.83)
		90ug < to <= 120ug		1 (1.3)	(0.03, 6.94)
		> 120ug		2 (2.6)	(0.31, 8.96)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_2_3.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.4.2.3 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.3.4.1.4
Source: f_14_2_4_1_4.sas

図 2.7.6.25－12　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）
（Conversion（Hb≥11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.4.1.4 より引用

表 2.7.6.25－27　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	37	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
	Week 2 <= to < Week 4	37	295.37	57.45	300.00	(0.0, 450.0)	(276.21, 314.52)
	Week 4 <= to < Week 6	37	326.35	89.20	300.00	(150.0, 450.0)	(296.61, 356.09)
	Week 6 <= to < Week 8	37	350.68	99.51	300.00	(150.0, 450.0)	(317.50, 383.85)
	Week 8 <= to < Week 10	37	374.13	144.04	300.00	(10.7, 600.0)	(326.10, 422.16)
	Week 10 <= to < Week 12	37	388.32	165.99	300.00	(0.0, 600.0)	(332.98, 443.67)
	Week 12 <= to < Week 16	36	381.70	173.01	300.00	(150.0, 600.0)	(323.16, 440.23)
	Week 16 <= to < Week 20	35	374.08	178.65	300.00	(10.7, 600.0)	(312.71, 435.45)
	Week 20 <= to < Week 24	34	368.34	171.76	300.00	(0.0, 600.0)	(308.41, 428.27)
darbepoetin	Baseline <= to < Week 2	38	14.04	9.08	7.50	(6.4, 30.0)	(11.05, 17.02)
	Week 2 <= to < Week 4	38	14.61	9.05	15.00	(0.0, 30.0)	(11.63, 17.58)
	Week 4 <= to < Week 6	38	16.20	10.23	15.00	(7.5, 45.0)	(12.83, 19.56)
	Week 6 <= to < Week 8	38	17.23	11.30	15.00	(7.5, 47.1)	(13.51, 20.94)
	Week 8 <= to < Week 10	38	19.26	13.73	15.00	(7.5, 60.0)	(14.74, 23.77)
	Week 10 <= to < Week 12	38	20.33	16.81	15.00	(7.5, 90.0)	(14.80, 25.85)
	Week 12 <= to < Week 16	38	22.04	19.42	15.00	(3.8, 90.0)	(15.66, 28.43)
	Week 16 <= to < Week 20	38	22.80	21.82	15.00	(0.0, 116.8)	(15.62, 29.97)
	Week 20 <= to < Week 24	38	26.00	29.55	15.00	(3.8, 174.2)	(16.28, 35.71)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_1_4.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.4.1.4 より引用

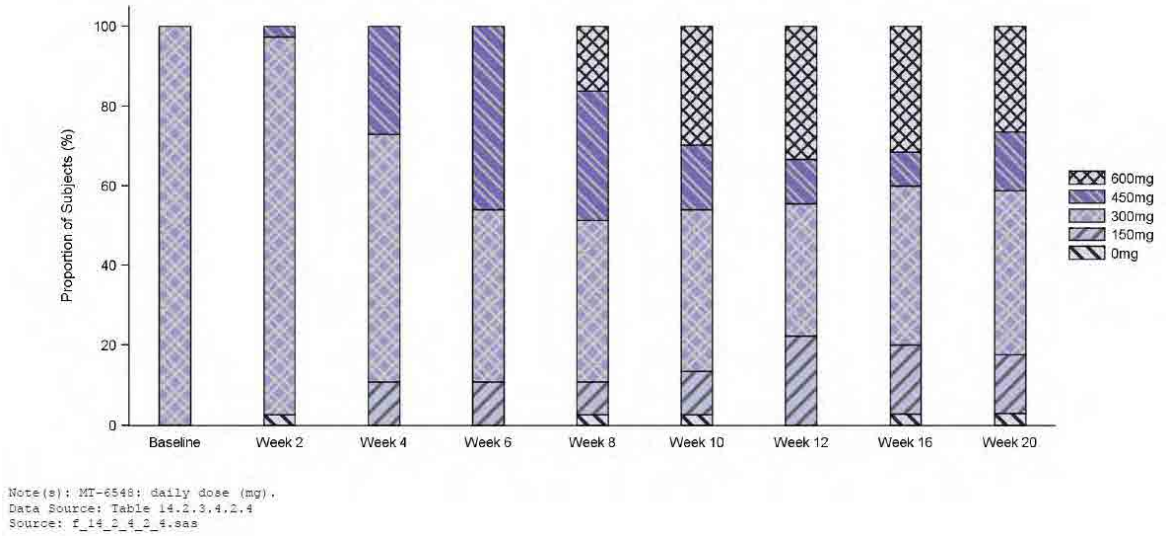


図 2.7.6.25－13　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）
（Conversion（Hb≥11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.4.2.4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.25－28　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		37		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
		300mg		37 (100.0)	(90.51, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
	Week 2		37		
		0mg		1 (2.7)	(0.07, 14.16)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
		300mg		35 (94.6)	(81.81, 99.34)
		450mg		1 (2.7)	(0.07, 14.16)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
	Week 4		37		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
		150mg		4 (10.8)	(3.03, 25.42)
		300mg		23 (62.2)	(44.76, 77.54)
		450mg		10 (27.0)	(13.79, 44.12)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
	Week 6		37		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
		150mg		4 (10.8)	(3.03, 25.42)
		300mg		16 (43.2)	(27.10, 60.51)
		450mg		17 (45.9)	(29.49, 63.08)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
	Week 8		37		
		0mg		1 (2.7)	(0.07, 14.16)
		150mg		3 (8.1)	(1.70, 21.91)
		300mg		15 (40.5)	(24.75, 57.90)
		450mg		12 (32.4)	(18.01, 49.79)
		600mg		6 (16.2)	(6.19, 32.01)

表 2.7.6.25－28　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		37		
		0mg		1 (2.7)	(0.07, 14.16)
		150mg		4 (10.8)	(3.03, 25.42)
		300mg		15 (40.5)	(24.75, 57.90)
		450mg		6 (16.2)	(6.19, 32.01)
		600mg		11 (29.7)	(15.87, 46.98)
	Week 12		36		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 9.74)
		150mg		8 (22.2)	(10.12, 39.15)
		300mg		12 (33.3)	(18.56, 50.97)
		450mg		4 (11.1)	(3.11, 26.06)
		600mg		12 (33.3)	(18.56, 50.97)
	Week 16		35		
		0mg		1 (2.9)	(0.07, 14.92)
		150mg		6 (17.1)	(6.56, 33.65)
		300mg		14 (40.0)	(23.87, 57.89)
		450mg		3 (8.6)	(1.80, 23.06)
		600mg		11 (31.4)	(16.85, 49.29)
	Week 20		34		
		0mg		1 (2.9)	(0.07, 15.33)
		150mg		5 (14.7)	(4.95, 31.06)
		300mg		14 (41.2)	(24.65, 59.30)
		450mg		5 (14.7)	(4.95, 31.06)
		600mg		9 (26.5)	(12.88, 44.36)

表 2.7.6.25－28　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
darbepoetin	Baseline		38		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		0ug < to <= 30ug		38 (100.0)	(90.75, 100.00)
		30ug < to <= 60ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
	Week 2		38		
		0ug		1 (2.6)	(0.07, 13.81)
		0ug < to <= 30ug		37 (97.4)	(86.19, 99.93)
		30ug < to <= 60ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
	Week 4		38		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		0ug < to <= 30ug		37 (97.4)	(86.19, 99.93)
		30ug < to <= 60ug		1 (2.6)	(0.07, 13.81)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
	Week 6		38		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		0ug < to <= 30ug		36 (94.7)	(82.25, 99.36)
		30ug < to <= 60ug		2 (5.3)	(0.64, 17.75)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)

表 2.7.6.25－28　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）（続き）

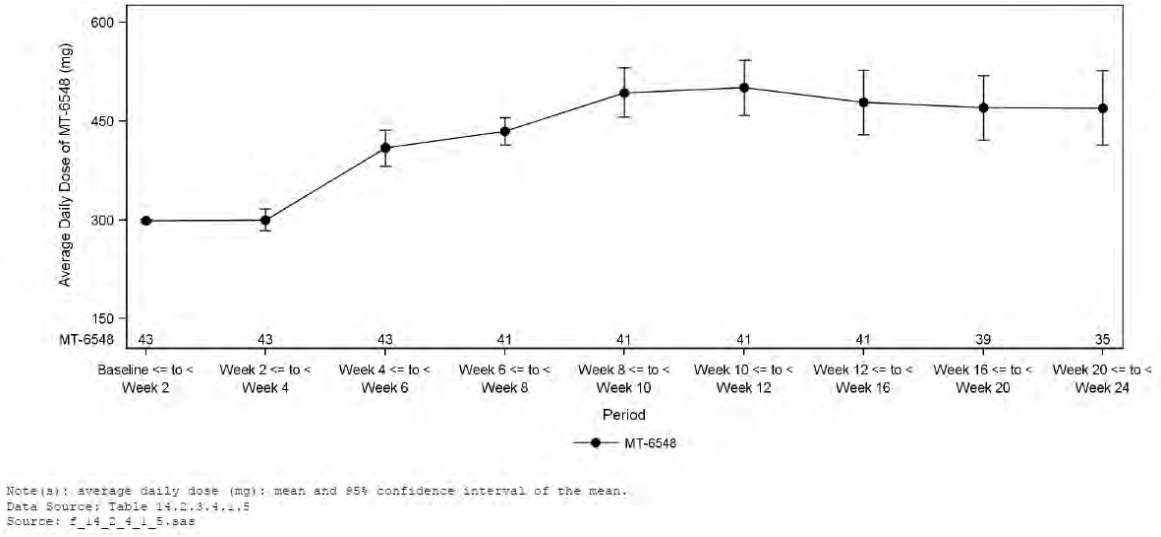
Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 8		38		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		0ug < to <= 30ug		35 (92.1)	(78.62, 98.34)
		30ug < to <= 60ug		3 (7.9)	(1.66, 21.38)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
	Week 10		38		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		0ug < to <= 30ug		35 (92.1)	(78.62, 98.34)
		30ug < to <= 60ug		2 (5.3)	(0.64, 17.75)
		60ug < to <= 90ug		1 (2.6)	(0.07, 13.81)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
	Week 12		38		
		0ug		1 (2.6)	(0.07, 13.81)
		0ug < to <= 30ug		34 (89.5)	(75.20, 97.06)
		30ug < to <= 60ug		1 (2.6)	(0.07, 13.81)
		60ug < to <= 90ug		2 (5.3)	(0.64, 17.75)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
	Week 16		38		
		0ug		3 (7.9)	(1.66, 21.38)
		0ug < to <= 30ug		28 (73.7)	(56.90, 86.60)
		30ug < to <= 60ug		6 (15.8)	(6.02, 31.25)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)
		90ug < to <= 120ug		1 (2.6)	(0.07, 13.81)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.25)

表 2.7.6.25－28　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 20		37		
		0ug		1 (2.7)	(0.07, 14.16)
		0ug < to <= 30ug		26 (70.3)	(53.02, 84.13)
		30ug < to <= 60ug		9 (24.3)	(11.77, 41.20)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 9.49)
		> 120ug		1 (2.7)	(0.07, 14.16)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_2_4.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.4.2.4 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.3.4.1.5
Source: f_14_2_4_1_5.sas

図 2.7.6.25－14　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）
（Conversion（Hb<11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.4.1.5 より引用

表 2.7.6.25－29 治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	43	299.00	6.54	300.00	(257.1, 300.0)	(296.99, 301.01)
	Week 2 <= to < Week 4	43	300.25	55.50	300.00	(0.0, 439.3)	(283.17, 317.33)
	Week 4 <= to < Week 6	43	409.63	88.90	439.29	(0.0, 589.3)	(382.27, 436.99)
	Week 6 <= to < Week 8	41	434.58	64.91	450.00	(300.0, 600.0)	(414.09, 455.07)
	Week 8 <= to < Week 10	41	493.38	118.24	589.29	(257.1, 600.0)	(456.06, 530.70)
	Week 10 <= to < Week 12	41	500.96	132.35	600.00	(139.3, 600.0)	(459.18, 542.73)
	Week 12 <= to < Week 16	41	478.35	156.27	600.00	(85.7, 664.3)	(429.03, 527.68)
	Week 16 <= to < Week 20	39	470.48	150.94	487.50	(144.6, 600.0)	(421.55, 519.41)
	Week 20 <= to < Week 24	35	470.22	162.40	592.86	(150.0, 600.0)	(414.43, 526.00)
darbepoetin	Baseline <= to < Week 2	44	14.40	10.48	7.50	(5.0, 45.0)	(11.21, 17.59)
	Week 2 <= to < Week 4	44	18.55	12.21	15.00	(5.0, 45.0)	(14.84, 22.26)
	Week 4 <= to < Week 6	44	27.90	16.00	30.00	(5.0, 60.0)	(23.03, 32.76)
	Week 6 <= to < Week 8	44	33.35	24.29	30.00	(5.0, 90.0)	(25.97, 40.74)
	Week 8 <= to < Week 10	44	36.50	24.01	30.00	(4.0, 90.0)	(29.20, 43.79)
	Week 10 <= to < Week 12	44	37.87	27.04	30.00	(3.8, 117.9)	(29.64, 46.09)
	Week 12 <= to < Week 16	42	38.68	33.61	30.00	(3.8, 175.7)	(28.20, 49.15)
	Week 16 <= to < Week 20	42	39.90	39.59	30.00	(0.0, 180.0)	(27.56, 52.23)
	Week 20 <= to < Week 24	42	36.02	32.28	30.00	(0.0, 180.0)	(25.97, 46.08)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_1_5.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.4.1.5 より引用

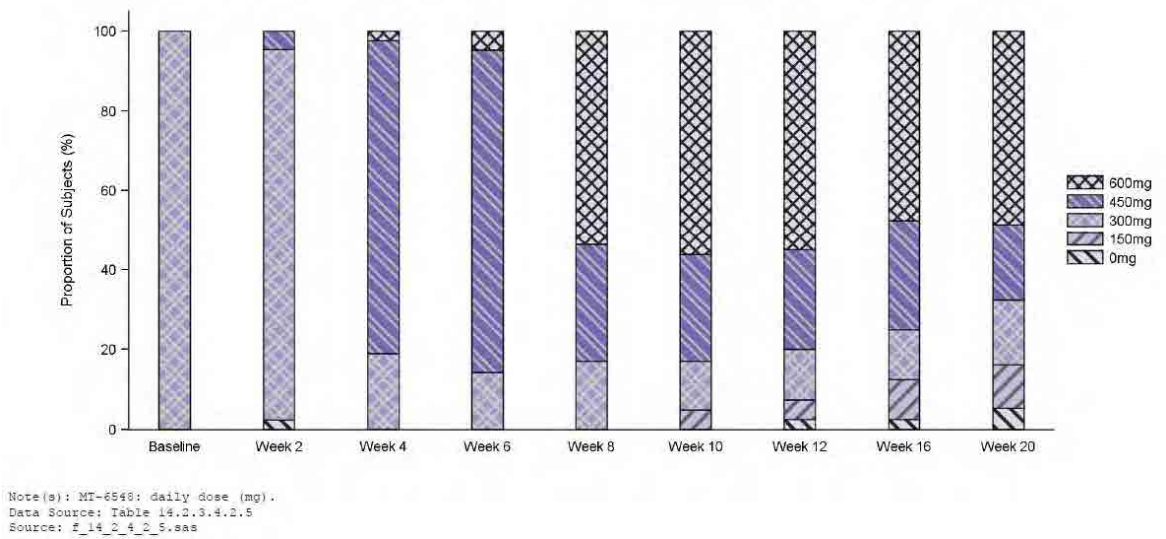


図 2.7.6.25－15　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

5.3.5.1—6 図 14.2.4.2.5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.25－30　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		43		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 8.22)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 8.22)
		300mg		43 (100.0)	(91.78, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 8.22)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 8.22)
	Week 2		43		
		0mg		1 (2.3)	(0.06, 12.29)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 8.22)
		300mg		40 (93.0)	(80.94, 98.54)
		450mg		2 (4.7)	(0.57, 15.81)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 8.22)
	Week 4		42		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 8.41)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 8.41)
		300mg		8 (19.0)	(8.60, 34.12)
		450mg		33 (78.6)	(63.19, 89.70)
		600mg		1 (2.4)	(0.06, 12.57)
	Week 6		42		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 8.41)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 8.41)
		300mg		6 (14.3)	(5.43, 28.54)
		450mg		34 (81.0)	(65.88, 91.40)
		600mg		2 (4.8)	(0.58, 16.16)
	Week 8		41		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 8.60)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 8.60)
		300mg		7 (17.1)	(7.15, 32.06)
		450mg		12 (29.3)	(16.13, 45.54)
		600mg		22 (53.7)	(37.42, 69.34)

表 2.7.6.25－30　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		41		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 8.60)
		150mg		2 (4.9)	(0.60, 16.53)
		300mg		5 (12.2)	(4.08, 26.20)
		450mg		11 (26.8)	(14.22, 42.94)
		600mg		23 (56.1)	(39.75, 71.53)
	Week 12		40		
		0mg		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
		150mg		2 (5.0)	(0.61, 16.92)
		300mg		5 (12.5)	(4.19, 26.80)
		450mg		10 (25.0)	(12.69, 41.20)
		600mg		22 (55.0)	(38.49, 70.74)
	Week 16		40		
		0mg		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
		150mg		4 (10.0)	(2.79, 23.66)
		300mg		5 (12.5)	(4.19, 26.80)
		450mg		11 (27.5)	(14.60, 43.89)
		600mg		19 (47.5)	(31.51, 63.87)
	Week 20		37		
		0mg		2 (5.4)	(0.66, 18.19)
		150mg		4 (10.8)	(3.03, 25.42)
		300mg		6 (16.2)	(6.19, 32.01)
		450mg		7 (18.9)	(7.96, 35.16)
		600mg		18 (48.6)	(31.92, 65.60)

表 2.7.6.25－30　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
darbepoetin	Baseline		44		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		0ug < to <= 30ug		43 (97.7)	(87.98, 99.94)
		30ug < to <= 60ug		1 (2.3)	(0.06, 12.02)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
	Week 2		44		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		0ug < to <= 30ug		39 (88.6)	(75.44, 96.21)
		30ug < to <= 60ug		5 (11.4)	(3.79, 24.56)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
	Week 4		44		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		0ug < to <= 30ug		34 (77.3)	(62.16, 88.53)
		30ug < to <= 60ug		10 (22.7)	(11.47, 37.84)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
	Week 6		44		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		0ug < to <= 30ug		28 (63.6)	(47.77, 77.59)
		30ug < to <= 60ug		11 (25.0)	(13.19, 40.34)
		60ug < to <= 90ug		5 (11.4)	(3.79, 24.56)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)

表 2.7.6.25－30　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 8		44		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		0ug < to <= 30ug		28 (63.6)	(47.77, 77.59)
		30ug < to <= 60ug		11 (25.0)	(13.19, 40.34)
		60ug < to <= 90ug		5 (11.4)	(3.79, 24.56)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.04)
	Week 10		43		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 8.22)
		0ug < to <= 30ug		27 (62.8)	(46.73, 77.02)
		30ug < to <= 60ug		10 (23.3)	(11.76, 38.63)
		60ug < to <= 90ug		5 (11.6)	(3.89, 25.08)
		90ug < to <= 120ug		1 (2.3)	(0.06, 12.29)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.22)
	Week 12		42		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 8.41)
		0ug < to <= 30ug		25 (59.5)	(43.28, 74.37)
		30ug < to <= 60ug		11 (26.2)	(13.86, 42.04)
		60ug < to <= 90ug		5 (11.9)	(3.98, 25.63)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.41)
		> 120ug		1 (2.4)	(0.06, 12.57)
	Week 16		42		
		0ug		2 (4.8)	(0.58, 16.16)
		0ug < to <= 30ug		23 (54.8)	(38.67, 70.15)
		30ug < to <= 60ug		11 (26.2)	(13.86, 42.04)
		60ug < to <= 90ug		4 (9.5)	(2.66, 22.62)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 8.41)
		> 120ug		2 (4.8)	(0.58, 16.16)

表 2.7.6.25－30　治験薬の投与量の分布（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 20		41		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 8.60)
		0ug < to <= 30ug		25 (61.0)	(44.50, 75.80)
		30ug < to <= 60ug		11 (26.8)	(14.22, 42.94)
		60ug < to <= 90ug		3 (7.3)	(1.54, 19.92)
		90ug < to <= 120ug		1 (2.4)	(0.06, 12.86)
		> 120ug		1 (2.4)	(0.06, 12.86)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_2_5.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.4.2.5 より引用

4)　用量調節の累計回数

24 週後までの MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び規定来院間に用量調節を行った被験者の割合を表 2.7.6.25－31 に示した.

MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は，4 週～6 週後が最も多く 54.4%であり，20 週～24 週後では 14.3%であった.

表 2.7.6.25－31　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（Conversion 集団）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=80) n (%)	95% CI of proportion
Cumulative number of dose adjustment		0		10 (12.5)	(6.16, 21.79)
		1		18 (22.5)	(13.91, 33.21)
		2		39 (48.8)	(37.41, 60.19)
		3		7 (8.8)	(3.59, 17.20)
		4		5 (6.3)	(2.06, 13.99)
		5		1 (1.3)	(0.03, 6.77)
Proportion of subjects by category of dose adjustment	Baseline <= to < Week 2		80		
		No change		80 (100.0)	(95.49, 100.00)
		Dose adjustment		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 4.51)
	Week 2 <= to < Week 4		80		
		No change		70 (87.5)	(78.21, 93.84)
		Dose adjustment		10 (12.5)	(6.16, 21.79)
		Increase		7 (8.8)	(3.59, 17.20)
		Decrease		1 (1.3)	(0.03, 6.77)
		Interrupt		2 (2.5)	(0.30, 8.74)
	Week 4 <= to < Week 6		79		
		No change		36 (45.6)	(34.31, 57.17)
		Dose adjustment		43 (54.4)	(42.83, 65.69)
		Increase		41 (51.9)	(40.36, 63.29)
		Decrease		2 (2.5)	(0.31, 8.85)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 4.56)
	Week 6 <= to < Week 8		78		
		No change		66 (84.6)	(74.67, 91.79)
		Dose adjustment		12 (15.4)	(8.21, 25.33)
		Increase		10 (12.8)	(6.32, 22.32)
		Decrease		2 (2.6)	(0.31, 8.96)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 4.62)

表 2.7.6.25－31　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（Conversion 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=80) n (%)	95% CI of proportion
	Week 8 <= to < Week 10		78		
		No change		48 (61.5)	(49.83, 72.34)
		Dose adjustment		30 (38.5)	(27.66, 50.17)
		Increase		27 (34.6)	(24.20, 46.24)
		Decrease		2 (2.6)	(0.31, 8.96)
		Interrupt		2 (2.6)	(0.31, 8.96)
	Week 10 <= to < Week 12		78		
		No change		69 (88.5)	(79.22, 94.59)
		Dose adjustment		9 (11.5)	(5.41, 20.78)
		Increase		5 (6.4)	(2.11, 14.33)
		Decrease		3 (3.8)	(0.80, 10.83)
		Interrupt		1 (1.3)	(0.03, 6.94)
	Week 12 <= to < Week 16		77		
		No change		66 (85.7)	(75.87, 92.65)
		Dose adjustment		11 (14.3)	(7.35, 24.13)
		Increase		4 (5.2)	(1.43, 12.77)
		Decrease		7 (9.1)	(3.73, 17.84)
		Interrupt		1 (1.3)	(0.03, 7.02)
	Week 16 <= to < Week 20		74		
		No change		61 (82.4)	(71.83, 90.30)
		Dose adjustment		13 (17.6)	(9.70, 28.17)
		Increase		4 (5.4)	(1.49, 13.27)
		Decrease		7 (9.5)	(3.89, 18.52)
		Interrupt		3 (4.1)	(0.84, 11.39)
	Week 20 <= to < Week 24		70		
		No change		60 (85.7)	(75.29, 92.93)
		Dose adjustment		10 (14.3)	(7.07, 24.71)
		Increase		4 (5.7)	(1.58, 13.99)
		Decrease		5 (7.1)	(2.36, 15.89)
		Interrupt		1 (1.4)	(0.04, 7.70)

表 2.7.6.25－31　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（Conversion 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=80) n (%)	95% CI of proportion
	Baseline <= to < Week 24		80		
		No change		10 (12.5)	(6.16, 21.79)
		Dose adjustment		70 (87.5)	(78.21, 93.84)
		Increase		60 (75.0)	(64.06, 84.01)
		Decrease		26 (32.5)	(22.45, 43.89)
		Interrupt		7 (8.8)	(3.59, 17.20)

Note(s): N*: number of subjects in MT-6548 group in each period.
Note(s): Percentages in 'Cumulative number of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group.
Note(s): Percentages in 'Proportion of subjects by category of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group by period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.3.1
Source: t_14_2_3_5_3.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—2 より引用

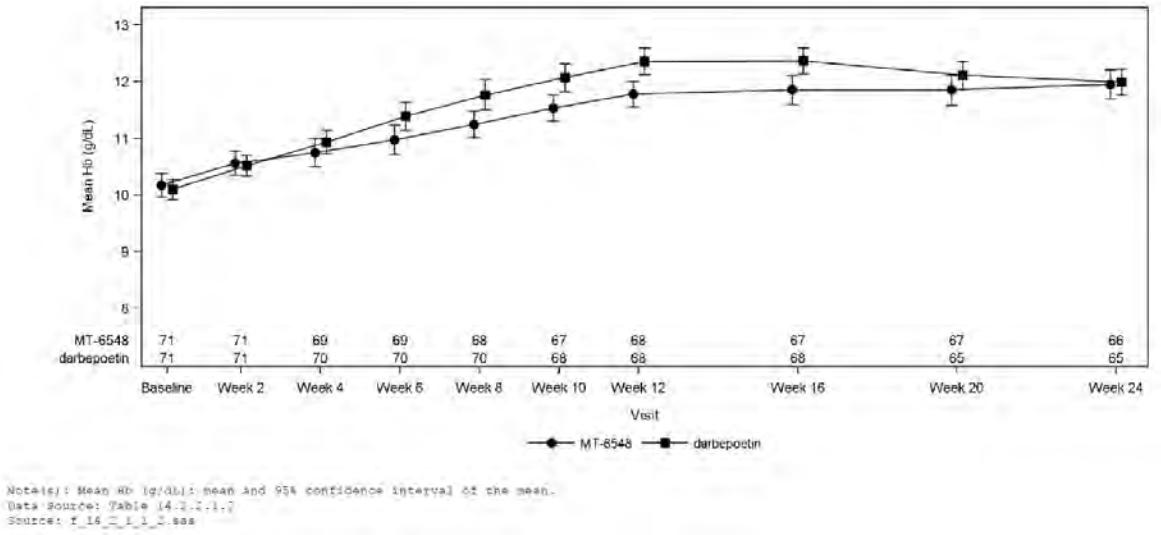
(5)　貧血治療効果（改善維持効果）

貧血治療効果（改善維持効果）は，特に明記しない限り Correction 集団を対象に記載した．

1)　Hb 値の推移

Hb 値の平均値の推移を図 2.7.6.25－16, Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.25－32, MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.25－33 に示した．

MT-6548 群の Hb 値の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した．darbepoetin 群の Hb 値の平均値は上昇し，6 週後に目標範囲内に到達後, 24 週後まで目標範囲内を維持した. MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 11.93 g/dL 及び 11.71～12.15 g/dL，darbepoetin 群で 11.98 g/dL 及び 11.76～12.20 g/dL であった．



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.2.1.2
Source: f_16_2_1_1_2.sas

図 2.7.6.25－16　Hb 値の推移（FAS）（Correction 集団）

5.3.5.1―6 図 11.4.1.2―8 より引用

表 2.7.6.25－32　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（Correction 集団）

		Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	71	10.17	0.87	10.40	(7.5, 11.6)	(9.97, 10.38)							
	Week 2	71	10.56	0.92	10.60	(7.9, 12.4)	(10.35, 10.78)	71	0.39	0.61	0.40	(-1.0, 1.7)	(0.25, 0.54)	<0.001
	Week 4	69	10.74	1.03	10.90	(8.4, 13.1)	(10.49, 10.99)	69	0.57	0.82	0.50	(-2.1, 2.8)	(0.37, 0.77)	<0.001
	Week 6	69	10.97	1.08	10.90	(6.9, 12.8)	(10.71, 11.23)	69	0.80	1.04	0.70	(-3.4, 2.9)	(0.55, 1.05)	<0.001
	Week 8	68	11.25	0.96	11.30	(8.5, 13.2)	(11.01, 11.48)	68	1.08	0.89	1.05	(-1.1, 3.2)	(0.86, 1.29)	<0.001
	Week 10	67	11.53	0.95	11.60	(8.3, 13.3)	(11.30, 11.77)	67	1.37	0.97	1.30	(-1.3, 4.1)	(1.13, 1.61)	<0.001
	Week 12	68	11.78	0.92	11.90	(8.3, 13.7)	(11.56, 12.00)	68	1.61	1.10	1.55	(-1.3, 4.9)	(1.34, 1.88)	<0.001
	Week 16	67	11.85	1.05	11.90	(8.4, 14.1)	(11.60, 12.11)	67	1.67	1.15	1.60	(-0.8, 4.6)	(1.39, 1.95)	<0.001
	Week 20	67	11.85	1.10	11.90	(8.9, 14.6)	(11.59, 12.12)	67	1.67	1.23	1.40	(-1.1, 4.8)	(1.37, 1.97)	<0.001
	Week 24	66	11.95	1.06	12.10	(8.5, 14.1)	(11.69, 12.21)	66	1.73	1.20	1.75	(-1.1, 4.3)	(1.43, 2.02)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	71	11.85	1.13	12.00	(8.1, 14.1)	(11.59, 12.12)	71	1.68	1.28	1.70	(-2.2, 4.3)	(1.38, 1.98)	<0.001
darbepoetin	Baseline	71	10.10	0.77	10.30	(8.0, 11.5)	(9.91, 10.28)							
	Week 2	71	10.52	0.77	10.60	(8.3, 12.2)	(10.33, 10.70)	71	0.42	0.49	0.50	(-1.0, 1.4)	(0.30, 0.54)	<0.001
	Week 4	70	10.93	0.88	11.10	(7.7, 12.2)	(10.72, 11.14)	70	0.83	0.63	0.90	(-1.0, 1.9)	(0.68, 0.98)	<0.001
	Week 6	70	11.39	1.04	11.50	(7.6, 13.4)	(11.14, 11.64)	70	1.29	0.82	1.20	(-1.0, 3.5)	(1.09, 1.48)	<0.001
	Week 8	70	11.76	1.11	11.90	(7.0, 13.9)	(11.50, 12.03)	70	1.66	1.05	1.60	(-2.7, 4.3)	(1.41, 1.91)	<0.001
	Week 10	68	12.07	1.01	12.20	(8.2, 13.9)	(11.83, 12.32)	68	1.97	1.01	1.90	(-0.1, 4.8)	(1.72, 2.21)	<0.001
	Week 12	68	12.36	0.96	12.40	(10.0, 15.2)	(12.13, 12.59)	68	2.25	1.10	2.20	(-0.9, 5.1)	(1.99, 2.52)	<0.001
	Week 16	68	12.36	0.96	12.40	(9.5, 14.2)	(12.13, 12.60)	68	2.26	1.24	2.10	(-1.0, 5.1)	(1.96, 2.56)	<0.001
	Week 20	65	12.11	0.99	12.10	(9.0, 13.9)	(11.87, 12.36)	65	2.00	1.36	2.00	(-2.0, 5.9)	(1.66, 2.34)	<0.001
	Week 24	65	11.99	0.92	12.00	(9.8, 13.9)	(11.77, 12.22)	65	1.88	1.18	1.80	(-1.1, 5.2)	(1.59, 2.17)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	71	11.93	1.17	12.00	(7.0, 14.6)	(11.66, 12.21)	71	1.84	1.34	1.80	(-2.7, 5.2)	(1.52, 2.15)	<0.001

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_1_2.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.1.2 より引用

表 2.7.6.25－33　各評価時点の Hb 値（MMRM，FAS）（Correction 集団）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	71	10.17 (0.87)	10.55	0.11	(10.34, 10.76)	
	Week 4	69	10.17 (0.88)	10.73	0.11	(10.52, 10.95)	
	Week 6	69	10.17 (0.88)	10.96	0.11	(10.74, 11.18)	
	Week 8	68	10.17 (0.88)	11.23	0.11	(11.01, 11.44)	
	Week 10	67	10.16 (0.89)	11.52	0.11	(11.30, 11.73)	
	Week 12	68	10.17 (0.88)	11.76	0.11	(11.54, 11.98)	
	Week 16	67	10.19 (0.88)	11.83	0.11	(11.61, 12.05)	
	Week 20	67	10.19 (0.88)	11.83	0.11	(11.61, 12.05)	
	Week 24	66	10.22 (0.85)	11.93	0.11	(11.71, 12.15)	
darbepoetin	Week 2	71	10.10 (0.77)	10.54	0.11	(10.32, 10.75)	
	Week 4	70	10.10 (0.77)	10.95	0.11	(10.74, 11.17)	
	Week 6	70	10.10 (0.77)	11.41	0.11	(11.19, 11.62)	
	Week 8	70	10.10 (0.77)	11.76	0.11	(11.57, 12.00)	
	Week 10	68	10.10 (0.78)	12.07	0.11	(11.85, 12.29)	
	Week 12	68	10.11 (0.78)	12.35	0.11	(12.13, 12.56)	
	Week 16	68	10.11 (0.78)	12.37	0.11	(12.15, 12.58)	
	Week 20	65	10.11 (0.80)	12.10	0.11	(11.88, 12.32)	
	Week 24	65	10.11 (0.80)	11.98	0.11	(11.76, 12.20)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			0.01	0.15	(-0.29, 0.31)	0.935
	Week 4			-0.22	0.16	(-0.52, 0.09)	0.163
	Week 6			-0.45	0.16	(-0.75, -0.14)	0.004
	Week 8			-0.56	0.16	(-0.86, -0.25)	<0.001
	Week 10			-0.55	0.16	(-0.86, -0.25)	<0.001
	Week 12			-0.59	0.16	(-0.89, -0.28)	<0.001
	Week 16			-0.54	0.16	(-0.84, -0.23)	<0.001
	Week 20			-0.27	0.16	(-0.58, 0.05)	0.094
	Week 24			-0.05	0.16	(-0.36, 0.26)	0.741

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_2_2.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.2.2 より引用

2)　20 週及び 24 週後の平均 Hb 変化量

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－34 に示した.

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 1.72 g/dL 及び 1.54～1.90 g/dL，darbepoetin 群で 1.92 g/dL 及び 1.74～2.10 g/dL であった.

表 2.7.6.25－34　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の変化量（MMRM，FAS）（Correction 集団）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 20 and Week 24	71	10.17 (0.87)	1.72	0.09	(1.54, 1.90)	
darbepoetin	Week 20 and Week 24	71	10.10 (0.77)	1.92	0.09	(1.74, 2.10)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.16	0.13	(-0.42, 0.10)	0.225

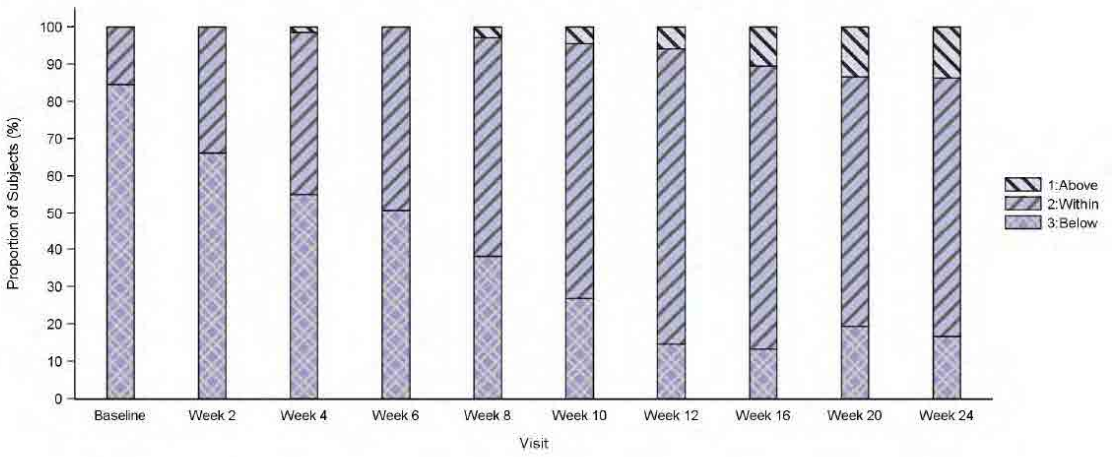
Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_3_1_2_1.sas

5.3.5.1―6 表 11.4.1－3 より引用

3)　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合

Hb 値が目標範囲内の被験者の割合について，MT-6548 群を図 2.7.6.25－17，darbepoetin 群を図 2.7.6.25－18 に示した．また，Hb 値が目標範囲内の被験者割合を表 2.7.6.25－35 に示した．

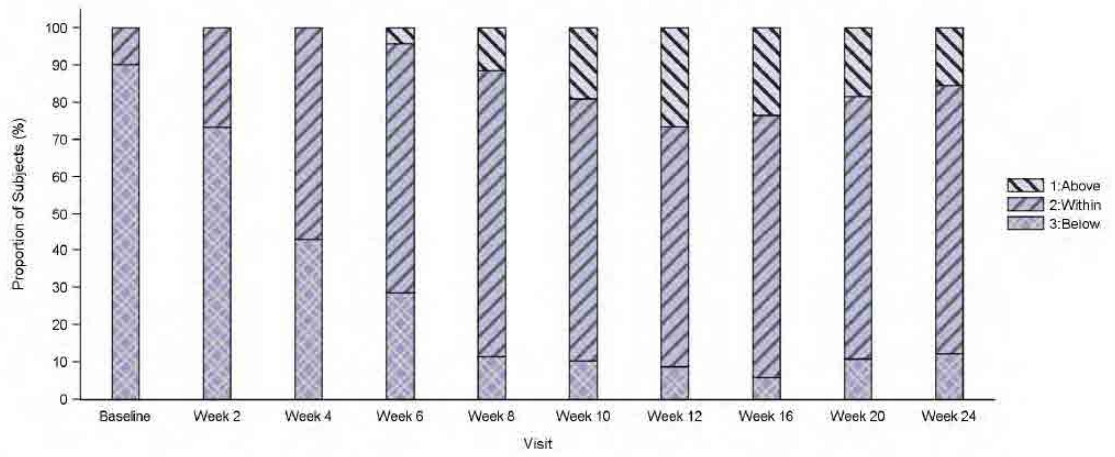
MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 15.5%であり，24 週後は 69.7%であった．また，darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 9.9%であり，24 週後は 72.3%であった．



Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Data Source: Table 14.2.2.8.2
Source: f_14_2_2_1_2.sas

図 2.7.6.25－17　MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Correction 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—9 より引用（一部改変）



Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Data Source: Table 14.2.2.8.2
Source: f_14_2_2_1_7.sas

図 2.7.6.25－18　darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Correction 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—10 より引用（一部改変）

表 2.7.6.25－35　Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Correction 集団）

		MT-6548(N=71)			darbepoetin(N=71)			Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	Difference	95% CI	p value
Baseline		71				71						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 5.06)			0 (0.0)	(0.00, 5.06)		-	-	-
	Within		11 (15.5)	(8.00, 26.03)			7 (9.9)	(4.06, 19.26)		5.6	(-11.5, 22.5)	0.450
	Below		60 (84.5)	(73.97, 92.00)			64 (90.1)	(80.74, 95.94)		-5.6	(-22.5, 11.5)	0.450
Week 2		71				71						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 5.06)			0 (0.0)	(0.00, 5.06)		-	-	-
	Within		24 (33.8)	(23.00, 46.01)	<0.001		19 (26.8)	(16.94, 38.59)	0.011	7.0	(-10.1, 23.9)	0.465
	Below		47 (66.2)	(53.99, 77.00)			52 (73.2)	(61.41, 83.06)		-7.0	(-23.9, 10.1)	0.465
Week 4		69				70						
	Above		1 (1.4)	(0.04, 7.81)			0 (0.0)	(0.00, 5.13)		1.4	(-15.1, 17.9)	0.496
	Within		30 (43.5)	(31.58, 55.96)	<0.001		40 (57.1)	(44.75, 68.91)	<0.001	-13.7	(-30.1, 3.4)	0.128
	Below		38 (55.1)	(42.62, 67.08)			30 (42.9)	(31.09, 55.25)		12.2	(-4.9, 28.7)	0.176
Week 6		69				70						
	Above		0 (0.0)	(0.00, 5.21)			3 (4.3)	(0.89, 12.02)		-4.3	(-20.7, 12.3)	0.245
	Within		34 (49.3)	(37.02, 61.59)	<0.001		47 (67.1)	(54.88, 77.91)	<0.001	-17.9	(-33.8, -0.7)	0.040
	Below		35 (50.7)	(38.41, 62.98)			20 (28.6)	(18.40, 40.62)		22.2	(5.0, 37.7)	0.009
Week 8		68				70						
	Above		2 (2.9)	(0.36, 10.22)			8 (11.4)	(5.07, 21.28)		-8.5	(-24.9, 8.6)	0.097
	Within		40 (58.8)	(46.23, 70.63)	<0.001		54 (77.1)	(65.55, 86.33)	<0.001	-18.3	(-34.1, -1.4)	0.028
	Below		26 (38.2)	(26.71, 50.82)			8 (11.4)	(5.07, 21.28)		26.8	(10.3, 42.3)	<0.001

表 2.7.6.25－35　Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（Correction 集団）（続き）

Visit	Target Hb Range	MT-6548(N=71) N*	MT-6548(N=71) n (%)	MT-6548(N=71) 95% CI of proportion	MT-6548(N=71) p value from B	darbepoetin(N=71) N*	darbepoetin(N=71) n (%)	darbepoetin(N=71) 95% CI of proportion	darbepoetin(N=71) p value from B	Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) Difference	Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) 95% CI	Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) p value
Week 10		67				68						
	Above		3 (4.5)	(0.93, 12.53)			13 (19.1)	(10.59, 30.47)		-14.6	(-31.1, 2.1)	0.014
	Within		46 (68.7)	(56.16, 79.44)	<0.001		48 (70.6)	(58.29, 81.02)	<0.001	-1.9	(-18.2, 15.3)	0.853
	Below		18 (26.9)	(16.76, 39.10)			7 (10.3)	(4.24, 20.07)		16.6	(-0.6, 32.5)	0.015
Week 12		68				68						
	Above		4 (5.9)	(1.63, 14.38)			18 (26.5)	(16.50, 38.57)		-20.6	(-37.2, -3.1)	0.002
	Within		54 (79.4)	(67.88, 88.26)	<0.001		44 (64.7)	(52.17, 75.92)	<0.001	14.7	(-2.8, 31.6)	0.085
	Below		10 (14.7)	(7.28, 25.39)			6 (8.8)	(3.31, 18.22)		5.9	(-11.6, 23.1)	0.426
Week 16		67				68						
	Above		7 (10.4)	(4.30, 20.35)			16 (23.5)	(14.09, 35.38)		-13.1	(-29.6, 3.5)	0.066
	Within		51 (76.1)	(64.14, 85.69)	<0.001		48 (70.6)	(58.29, 81.02)	<0.001	5.5	(-10.9, 22.5)	0.560
	Below		9 (13.4)	(6.33, 23.97)			4 (5.9)	(1.63, 14.38)		7.6	(-9.4, 23.9)	0.156
Week 20		67				65						
	Above		9 (13.4)	(6.33, 23.97)			12 (18.5)	(9.92, 30.03)		-5.0	(-22.1, 11.8)	0.482
	Within		45 (67.2)	(54.60, 78.15)	<0.001		46 (70.8)	(58.17, 81.40)	<0.001	-3.6	(-20.7, 13.3)	0.709
	Below		13 (19.4)	(10.76, 30.89)			7 (10.8)	(4.44, 20.94)		8.6	(-8.8, 25.1)	0.226
Week 24		66				65						
	Above		9 (13.6)	(6.43, 24.31)			10 (15.4)	(7.63, 26.48)		-1.7	(-18.5, 15.5)	0.809
	Within		46 (69.7)	(57.15, 80.41)	<0.001		47 (72.3)	(59.81, 82.69)	<0.001	-2.6	(-20.0, 14.0)	0.848
	Below		11 (16.7)	(8.62, 27.87)			8 (12.3)	(5.47, 22.82)		4.4	(-12.5, 21.4)	0.621

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL); Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_8_2.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.2.8.2 より引用

4)　Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合

Hb 値がベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合を表 2.7.6.25－36 に示した.

24 週後に Hb 値がベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合は，MT-6548 群で 74.2%，darbepoetin 群で 83.1%であった.

表 2.7.6.25－36　Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合（FAS）（Correction 集団）

	MT-6548(N=71)			darbepoetin(N=71)			Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion	Difference	95% CI	p value
Week 2	71	16 (22.5)	(13.46, 34.00)	71	7 (9.9)	(4.06, 19.26)	12.7	(-4.5, 29.3)	0.067
Week 4	69	20 (29.0)	(18.69, 41.16)	70	34 (48.6)	(36.44, 60.83)	-19.6	(-35.9, -3.3)	0.024
Week 6	69	28 (40.6)	(28.91, 53.08)	70	53 (75.7)	(63.99, 85.17)	-35.1	(-50.0, -18.4)	<0.001
Week 8	68	37 (54.4)	(41.88, 66.55)	70	55 (78.6)	(67.13, 87.48)	-24.2	(-39.5, -7.3)	0.004
Week 10	67	43 (64.2)	(51.53, 75.53)	68	56 (82.4)	(71.20, 90.53)	-18.2	(-33.9, -0.9)	0.020
Week 12	68	51 (75.0)	(63.02, 84.71)	68	61 (89.7)	(79.93, 95.76)	-14.7	(-31.6, 2.8)	0.041
Week 16	67	50 (74.6)	(62.51, 84.47)	68	60 (88.2)	(78.13, 94.78)	-13.6	(-29.6, 3.5)	0.048
Week 20	67	49 (73.1)	(60.90, 83.24)	65	52 (80.0)	(68.23, 88.90)	-6.9	(-23.6, 10.3)	0.414
Week 24	66	49 (74.2)	(61.99, 84.22)	65	54 (83.1)	(71.73, 91.24)	-8.8	(-25.9, 8.0)	0.287

Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_3_2_1.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1－4 より引用

5)　Hb 値が目標範囲内に到達するまでに要したベースラインからの日数

Hb 値が目標範囲内に到達するまでに要したベースラインからの日数の記述統計量を表 2.7.6.25－37 に示した.

Hb 値が目標範囲内に到達するまでに要したベースラインからの日数の中央値は, MT-6548 群では 43.0 日，darbepoetin 群では 29.0 日であった.

表 2.7.6.25－37　Hb 値が目標範囲内に到達するまでの日数（FAS）（Correction 集団）

Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	60	55.9	42.7	43.0	(12, 172)	(44.9, 66.9)
darbepoetin	64	40.0	28.2	29.0	(14, 169)	(32.9, 47.0)

Note(s): Time (days).
Note(s): Subjects whose Hb is 11.0 g/dL or more at baseline were excluded from the analysis.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_9_1.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1－5 より引用

6) Hb 値の上昇速度

Hb 値の上昇速度（0～4 週及び 0～6 週）の記述統計量を表 2.7.6.25－38 に示した.

Hb 値の上昇速度（0～4 週）の平均値及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.14 g/dL/week 及び 0.10～0.19 g/dL/week，darbepoetin 群で 0.20 g/dL/week 及び 0.16～0.25 g/dL/week であった．また，回帰直線の傾きから求めた Hb 値の上昇速度（0～6 週）の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.13 g/dL/week 及び 0.09～0.17 g/dL/week，darbepoetin 群で 0.21 g/dL/week 及び 0.18～0.25 g/dL/week であった.

表 2.7.6.25－38　Hb 値の上昇速度（ANCOVA，FAS）（Correction 集団）

Parameter(unit)	Treatment Group	N	LSMean	SE	95% CI	p value
Rate of increase in Hb calculated from baseline and Week 4 (g/dL/week)	MT-6548	69	0.14	0.02	(0.10, 0.19)	
	darbepoetin	70	0.20	0.02	(0.16, 0.25)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin		-0.06	0.03	(-0.12, 0.00)	0.045
Rate of increase in Hb calculated from baseline to Week 6 (regression) (g/dL/week)	MT-6548	69	0.13	0.02	(0.09, 0.17)	
	darbepoetin	70	0.21	0.02	(0.18, 0.25)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin		-0.08	0.03	(-0.13, -0.03)	0.002

Note(s): The ANCOVA model includes baseline value as a covariate.
Note(s): p value is analyzed by ANCOVA model.
Data Source: Listing 16.2.4.2
Source: t_14_2_2_10_2_1.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1－6 より引用

7)　治験薬の投与量

規定来院間の治験薬の 1 日平均投与量の推移について, MT-6548 群を図 2.7.6.25－19, その記述統計量を表 2.7.6.25－39 に示した．また，規定来院日における MT-6548 錠の 1 日投与量の分布を図 2.7.6.25－20, 治験薬の投与量の分布を表 2.7.6.25－40 に示した．

MT-6548 は，300 mg/日で投与を開始し，20 週～24 週後における治験薬の 1 日平均投与量の平均値及びその 95%CI は，335.82 mg/日及び 288.47～383.18 mg/日であった．

ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の週あたりの平均投与量の平均値及びその 95%CI は，ベースライン～2 週後で 15.08 μg/週及び 15.01～15.14 μg/週，20 週～24 週後で 18.35 μg/週及び 13.82～22.89 μg/週であった．

MT-6548 錠の 20 週後の 1 日投与量の分布は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 3.0%，33.3%，24.2%，12.1%及び 27.3%であった．

ダルベポエチンアルファ注の 20 週後の週あたりの投与量の分布は，0 μg，0 μg 超 30 μg 以下，30 μg 超 60 μg 以下，60 μg 超 90 μg 以下，90 μg 超 120 μg 以下及び 120 μg 超でそれぞれ 6.3%，79.7%，10.9%，3.1%，0%及び 0%であった．

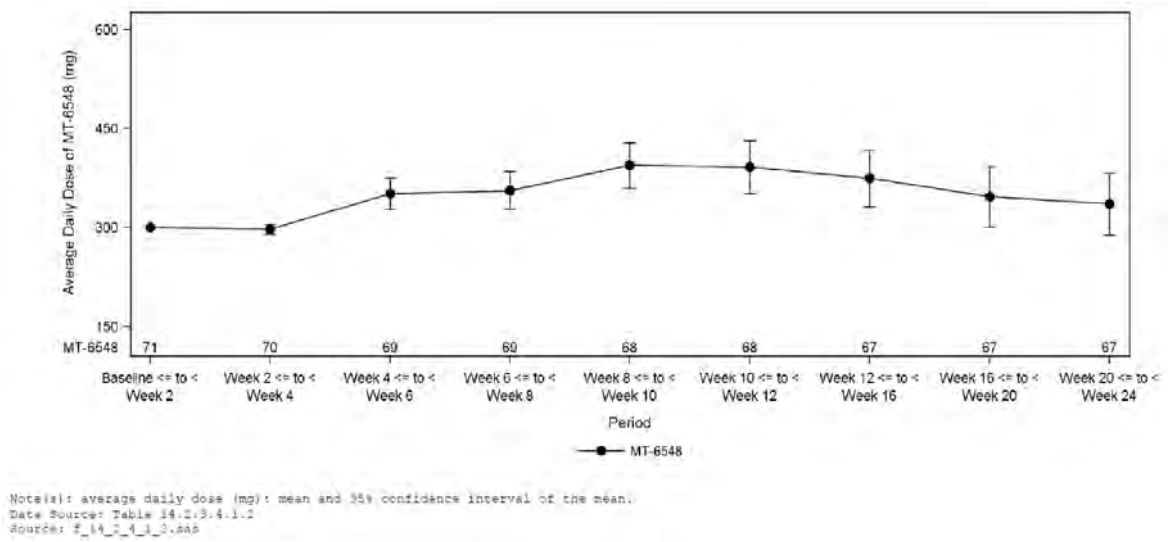


図 2.7.6.25－19　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（Correction 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—11 より引用

表 2.7.6.25－39　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）（Correction 集団）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	71	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
	Week 2 <= to < Week 4	70	297.24	31.53	300.00	(42.9, 332.1)	(289.73, 304.76)
	Week 4 <= to < Week 6	69	351.24	100.07	300.00	(21.4, 450.0)	(327.20, 375.28)
	Week 6 <= to < Week 8	69	356.21	117.55	439.29	(0.0, 589.3)	(327.97, 384.45)
	Week 8 <= to < Week 10	68	394.22	142.53	450.00	(0.0, 600.0)	(359.72, 428.72)
	Week 10 <= to < Week 12	68	391.39	163.70	450.00	(0.0, 600.0)	(351.76, 431.01)
	Week 12 <= to < Week 16	67	374.28	175.95	300.00	(0.0, 600.0)	(331.36, 417.20)
	Week 16 <= to < Week 20	67	346.93	187.07	300.00	(0.0, 600.0)	(301.31, 392.56)
	Week 20 <= to < Week 24	67	335.82	194.14	300.00	(0.0, 600.0)	(288.47, 383.18)
darbepoetin	Baseline <= to < Week 2	71	15.08	0.28	15.00	(15.0, 16.1)	(15.01, 15.14)
	Week 2 <= to < Week 4	71	24.86	7.51	30.00	(1.1, 33.2)	(23.08, 26.64)
	Week 4 <= to < Week 6	70	29.80	13.11	30.00	(0.0, 46.1)	(26.68, 32.93)
	Week 6 <= to < Week 8	70	33.24	17.66	30.00	(5.9, 60.0)	(29.03, 37.45)
	Week 8 <= to < Week 10	70	35.11	26.85	30.00	(0.0, 90.0)	(28.70, 41.51)
	Week 10 <= to < Week 12	69	29.78	27.74	16.07	(0.0, 90.0)	(23.12, 36.45)
	Week 12 <= to < Week 16	69	25.83	30.26	15.00	(0.0, 150.0)	(18.56, 33.10)
	Week 16 <= to < Week 20	67	19.09	21.85	7.50	(0.0, 90.0)	(13.76, 24.42)
	Week 20 <= to < Week 24	65	18.35	18.30	11.48	(0.0, 90.0)	(13.82, 22.89)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_1_2.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.4.1.2 より引用

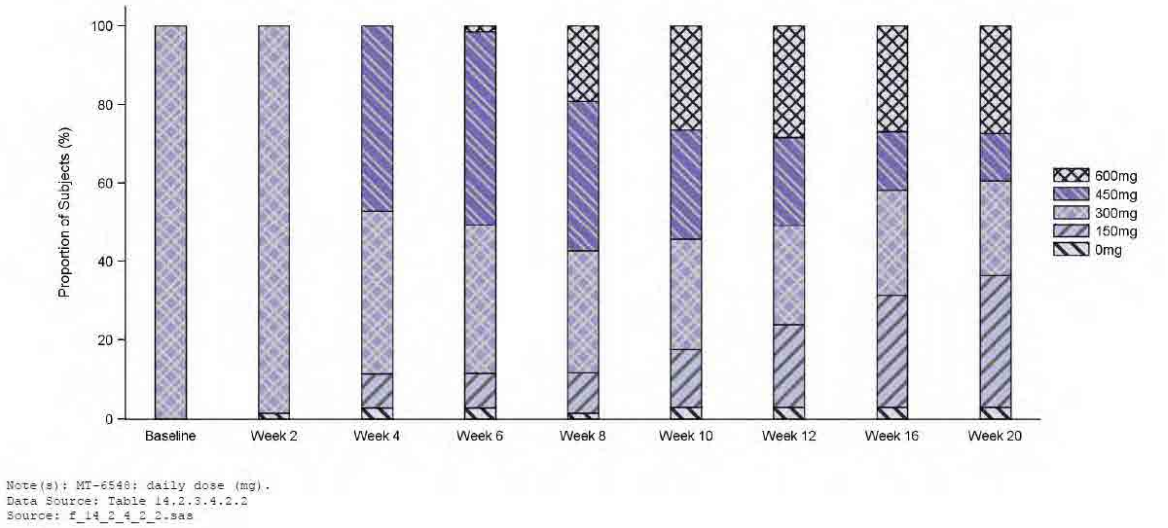


図 2.7.6.25－20　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）（Correction 集団）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—12 より引用（一部改変）

表 2.7.6.25－40　治験薬の投与量の分布（FAS）（Correction 集団）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		71		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		300mg		71 (100.0)	(94.94, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
	Week 2		70		
		0mg		1 (1.4)	(0.04, 7.70)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		300mg		69 (98.6)	(92.30, 99.96)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
	Week 4		70		
		0mg		2 (2.9)	(0.35, 9.94)
		150mg		6 (8.6)	(3.21, 17.73)
		300mg		29 (41.4)	(29.77, 53.83)
		450mg		33 (47.1)	(35.09, 59.45)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
	Week 6		69		
		0mg		2 (2.9)	(0.35, 10.08)
		150mg		6 (8.7)	(3.26, 17.97)
		300mg		26 (37.7)	(26.29, 50.17)
		450mg		34 (49.3)	(37.02, 61.59)
		600mg		1 (1.4)	(0.04, 7.81)
	Week 8		65		
		0mg		1 (1.5)	(0.04, 7.92)
		150mg		7 (10.3)	(4.24, 20.07)
		300mg		21 (30.9)	(20.24, 43.26)
		450mg		26 (38.2)	(26.71, 50.82)
		600mg		13 (19.1)	(10.59, 30.47)

表 2.7.6.25－40　治験薬の投与量の分布（FAS）（Correction 集団）（続き）

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

表 2.7.6.25－40　治験薬の投与量の分布（FAS）（Correction 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
darbepoetin	Baseline		71		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		0ug < to <= 30ug		71 (100.0)	(94.94, 100.00)
		30ug < to <= 60ug		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
	Week 2		71		
		0ug		1 (1.4)	(0.04, 7.60)
		0ug < to <= 30ug		70 (98.6)	(92.40, 99.96)
		30ug < to <= 60ug		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
	Week 4		70		
		0ug		2 (2.9)	(0.35, 9.94)
		0ug < to <= 30ug		43 (61.4)	(49.03, 72.83)
		30ug < to <= 60ug		25 (35.7)	(24.61, 48.07)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
	Week 6		70		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		0ug < to <= 30ug		43 (61.4)	(49.03, 72.83)
		30ug < to <= 60ug		27 (38.6)	(27.17, 50.97)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.13)

表 2.7.6.25－40　治験薬の投与量の分布（FAS）（Correction 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 8		70		
		0ug		3 (4.3)	(0.89, 12.02)
		0ug < to <= 30ug		42 (60.0)	(47.59, 71.53)
		30ug < to <= 60ug		15 (21.4)	(12.52, 32.87)
		60ug < to <= 90ug		10 (14.3)	(7.07, 24.71)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.13)
	Week 10		69		
		0ug		7 (10.1)	(4.18, 19.79)
		0ug < to <= 30ug		45 (65.2)	(52.79, 76.29)
		30ug < to <= 60ug		8 (11.6)	(5.14, 21.57)
		60ug < to <= 90ug		9 (13.0)	(6.14, 23.32)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.21)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.21)
	Week 12		69		
		0ug		12 (17.4)	(9.32, 28.41)
		0ug < to <= 30ug		41 (59.4)	(46.92, 71.09)
		30ug < to <= 60ug		8 (11.6)	(5.14, 21.57)
		60ug < to <= 90ug		7 (10.1)	(4.18, 19.79)
		90ug < to <= 120ug		1 (1.4)	(0.04, 7.81)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.21)
	Week 16		66		
		0ug		13 (19.7)	(10.93, 31.32)
		0ug < to <= 30ug		41 (62.1)	(49.34, 73.78)
		30ug < to <= 60ug		8 (12.1)	(5.38, 22.49)
		60ug < to <= 90ug		3 (4.5)	(0.95, 12.71)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.44)
		> 120ug		1 (1.5)	(0.04, 8.16)

表 2.7.6.25－40　治験薬の投与量の分布（FAS）（Correction 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 20		64		
		0ug		4 (6.3)	(1.73, 15.24)
		0ug < to <= 30ug		51 (79.7)	(67.77, 88.72)
		30ug < to <= 60ug		7 (10.9)	(4.51, 21.25)
		60ug < to <= 90ug		2 (3.1)	(0.38, 10.84)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.60)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 5.60)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug).
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_2_2.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.4.2.2 より引用

8)　用量調節の累計回数

24 週後までの MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び規定来院間に用量調節を行った被験者の割合を表 2.7.6.25－41 に示した.

MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は，4 週～6 週後が最も多く 58.0%であり，20 週～24 週後では 19.7%であった.

表 2.7.6.25－41　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（Correction 集団）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=71) n (%)	95% CI of proportion
Cumulative number of dose adjustment		0		7 (9.9)	(4.06, 19.26)
		1		20 (28.2)	(18.13, 40.10)
		2		26 (36.6)	(25.50, 48.90)
		3		13 (18.3)	(10.13, 29.27)
		4		4 (5.6)	(1.56, 13.80)
		5		1 (1.4)	(0.04, 7.60)
Proportion of subjects by category of dose adjustment	Baseline <= to < Week 2		71		
		No change		71 (100.0)	(94.94, 100.00)
		Dose adjustment		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
	Week 2 <= to < Week 4		71		
		No change		66 (93.0)	(84.33, 97.67)
		Dose adjustment		5 (7.0)	(2.33, 15.67)
		Increase		3 (4.2)	(0.88, 11.86)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 5.06)
		Interrupt		2 (2.8)	(0.34, 9.81)
	Week 4 <= to < Week 6		69		
		No change		29 (42.0)	(30.24, 54.52)
		Dose adjustment		40 (58.0)	(45.48, 69.76)
		Increase		31 (44.9)	(32.92, 57.38)
		Decrease		7 (10.1)	(4.18, 19.79)
		Interrupt		2 (2.9)	(0.35, 10.08)
	Week 6 <= to < Week 8		68		
		No change		59 (86.8)	(76.36, 93.77)
		Dose adjustment		9 (13.2)	(6.23, 23.64)
		Increase		6 (8.8)	(3.31, 18.22)
		Decrease		3 (4.4)	(0.92, 12.36)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 5.28)

表 2.7.6.25－41　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（Correction 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=71) n (%)	95% CI of proportion
	Week 8 <= to < Week 10		68		
		No change		48 (70.6)	(58.29, 81.02)
		Dose adjustment		20 (29.4)	(18.98, 41.71)
		Increase		18 (26.5)	(16.50, 38.57)
		Decrease		2 (2.9)	(0.36, 10.22)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 5.28)
	Week 10 <= to < Week 12		68		
		No change		55 (80.9)	(69.53, 89.41)
		Dose adjustment		13 (19.1)	(10.59, 30.47)
		Increase		6 (8.8)	(3.31, 18.22)
		Decrease		6 (8.8)	(3.31, 18.22)
		Interrupt		1 (1.5)	(0.04, 7.92)
	Week 12 <= to < Week 16		67		
		No change		52 (77.6)	(65.78, 86.89)
		Dose adjustment		15 (22.4)	(13.11, 34.22)
		Increase		3 (4.5)	(0.93, 12.53)
		Decrease		10 (14.9)	(7.40, 25.74)
		Interrupt		2 (3.0)	(0.36, 10.37)
	Week 16 <= to < Week 20		66		
		No change		49 (74.2)	(61.99, 84.22)
		Dose adjustment		17 (25.8)	(15.78, 38.01)
		Increase		3 (4.5)	(0.95, 12.71)
		Decrease		12 (18.2)	(9.76, 29.61)
		Interrupt		2 (3.0)	(0.37, 10.52)
	Week 20 <= to < Week 24		66		
		No change		53 (80.3)	(68.68, 89.07)
		Dose adjustment		13 (19.7)	(10.93, 31.32)
		Increase		7 (10.6)	(4.37, 20.64)
		Decrease		5 (7.6)	(2.51, 16.80)
		Interrupt		1 (1.5)	(0.04, 8.16)

表 2.7.6.25－41　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（Correction 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=71) n (%)	95% CI of proportion
	Baseline <= to < Week 24		71		
		No change		7 (9.9)	(4.06, 19.26)
		Dose adjustment		64 (90.1)	(80.74, 95.94)
		Increase		46 (64.8)	(52.54, 75.76)
		Decrease		40 (56.3)	(44.05, 68.09)
		Interrupt		10 (14.1)	(6.97, 24.38)

Note(s): N*: number of subjects in MT-6548 group in each period.
Note(s): Percentages in 'Cumulative number of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group.
Note(s): Percentages in 'Proportion of subjects by category of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group by period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.3.1
Source: t_14_2_3_5_2.sas

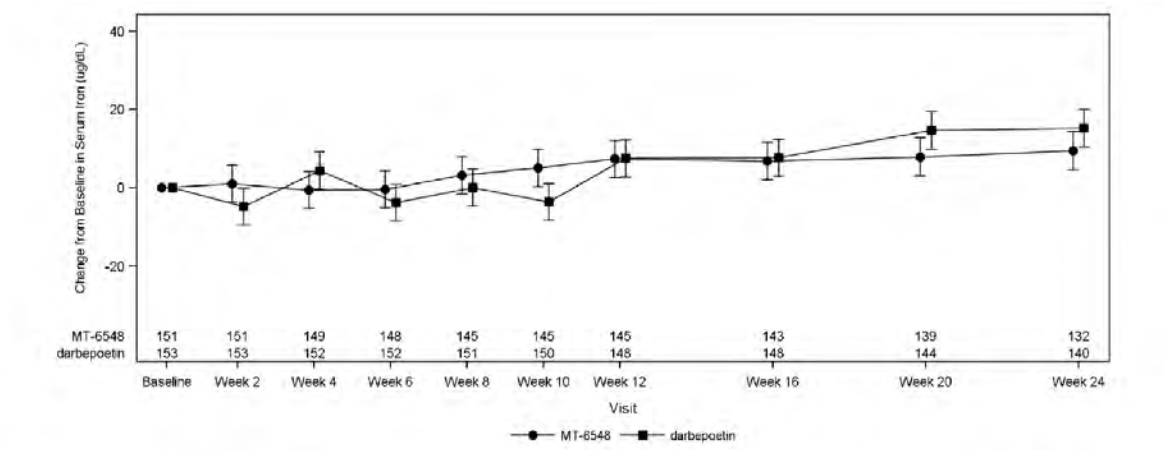
5.3.5.1—6 表 11.4.1—7 より引用

(6)　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

鉄関連評価項目及びヘプシジンは，全集団を対象に記載した．

1)　血清鉄

MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.25－21 に示した．MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－42 に示した．MMRM を用いた血清鉄の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 9.4 μg/dL 及び 4.5～14.4 μg/dL，darbepoetin 群で 15.2 μg/dL 及び 10.4～20.1 μg/dL であった．MMRM を用いた血清鉄の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-5.8 μg/dL 及び -12.7～1.1 μg/dL であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p = 0.100）．



Note(s): Change from baseline in serum iron (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.1
Source: f_14_2_5_1_1.sas

図 2.7.6.25－21　血清鉄のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—13 より引用

表 2.7.6.25－42　血清鉄のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	81.9 (27.5)	1.1	2.4	(-3.6, 5.8)		151	7.8	3.5	(0.9, 14.7)	
	Week 4	149	81.9 (27.7)	-0.6	2.4	(-5.3, 4.2)		149	7.1	3.5	(0.2, 14.0)	
	Week 6	148	82.0 (27.8)	-0.4	2.4	(-5.1, 4.4)		148	7.0	3.5	(0.0, 13.9)	
	Week 8	145	81.6 (27.6)	3.2	2.4	(-1.6, 8.0)		145	12.5	3.6	(5.5, 19.5)	
	Week 10	145	81.8 (27.7)	5.1	2.4	(0.3, 9.9)		145	15.1	3.6	(8.1, 22.1)	
	Week 12	145	81.7 (27.6)	7.4	2.4	(2.6, 12.1)		145	17.2	3.6	(10.2, 24.2)	
	Week 16	143	81.8 (27.8)	6.9	2.4	(2.0, 11.7)		143	21.0	3.6	(14.0, 28.0)	
	Week 20	139	82.1 (27.9)	7.9	2.5	(3.0, 12.8)		139	17.9	3.6	(10.8, 25.0)	
	Week 24	132	81.4 (26.6)	9.4	2.5	(4.5, 14.4)		132	20.5	3.7	(13.3, 27.7)	
darbepoetin												
	Week 2	153	79.8 (24.0)	-4.8	2.4	(-9.5, -0.2)		153	-1.4	3.5	(-8.2, 5.5)	
	Week 4	152	79.7 (24.0)	4.4	2.4	(-0.3, 9.1)		152	11.5	3.5	(4.7, 18.4)	
	Week 6	152	79.7 (24.0)	-3.8	2.4	(-8.5, 0.9)		152	-0.1	3.5	(-6.9, 6.8)	
	Week 8	151	79.8 (24.0)	0.1	2.4	(-4.6, 4.7)		151	4.6	3.5	(-2.3, 11.5)	
	Week 10	150	80.0 (23.9)	-3.6	2.4	(-8.3, 1.1)		150	1.9	3.5	(-5.0, 8.8)	
	Week 12	148	79.4 (24.0)	7.6	2.4	(2.8, 12.3)		148	15.7	3.5	(8.8, 22.6)	
	Week 16	148	79.6 (24.2)	7.7	2.4	(3.0, 12.4)		148	15.6	3.5	(8.6, 22.5)	
	Week 20	144	80.0 (24.0)	14.6	2.4	(9.8, 19.4)		144	26.0	3.6	(19.0, 33.0)	
	Week 24	140	80.4 (24.3)	15.2	2.5	(10.4, 20.1)		140	27.9	3.6	(20.9, 35.0)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			5.9	3.4	(-0.7, 12.5)	0.079		9.2	4.9	(-0.5, 18.9)	0.063
	Week 4			-5.0	3.4	(-11.6, 1.7)	0.141		-4.4	5.0	(-14.2, 5.3)	0.370
	Week 6			3.4	3.4	(-3.2, 10.1)	0.313		7.0	5.0	(-2.7, 16.8)	0.157
	Week 8			3.1	3.4	(-3.6, 9.8)	0.358		7.9	5.0	(-1.9, 17.7)	0.114
	Week 10			8.8	3.4	(2.1, 15.5)	0.010		13.2	5.0	(3.4, 23.0)	0.008
	Week 12			-0.2	3.4	(-6.9, 6.5)	0.956		1.5	5.0	(-8.4, 11.3)	0.769
	Week 16			-0.8	3.4	(-7.6, 5.9)	0.808		5.4	5.0	(-4.4, 15.3)	0.279
	Week 20			-6.7	3.5	(-13.5, 0.1)	0.053		-8.2	5.1	(-18.1, 1.8)	0.108
	Week 24			-5.8	3.5	(-12.7, 1.1)	0.100		-7.4	5.2	(-17.6, 2.7)	0.150

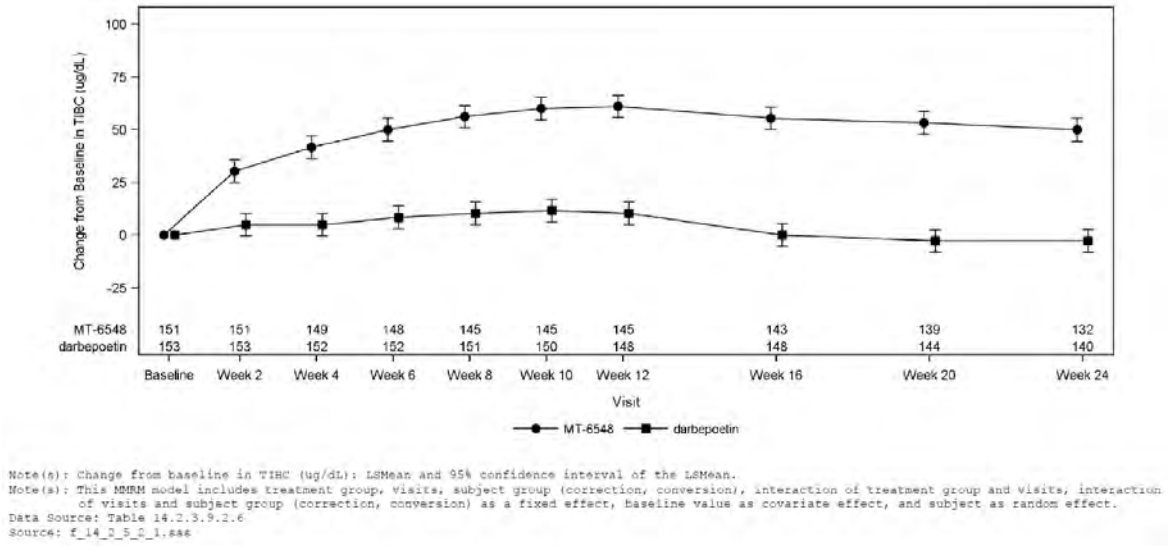
Note(s): Serum Iron (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_1.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.9.2.1 より引用

2)　TIBC

MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.25－22 に示した．MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－43 に示した．

MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 50.0 μg/dL 及び 44.5～55.5 μg/dL，darbepoetin 群で -2.6 μg/dL 及び -8.0～2.9 μg/dL であった．MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，52.5 μg/dL 及び 44.8～60.3 μg/dL であり，統計学的に有意な差が認められた（p < 0.001）．



Note(s): Change from baseline in TIBC (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.6
Source: f_14_2_5_2_1.sas

図 2.7.6.25－22　TIBC のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—14 より引用

表 2.7.6.25－43 TIBC のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	267.4 (40.7)	30.3	2.7	(25.0, 35.6)		151	11.7	1.0	(9.7, 13.7)	
	Week 4	149	267.5 (40.9)	41.6	2.7	(36.3, 47.0)		149	16.1	1.0	(14.1, 18.1)	
	Week 6	148	267.7 (41.0)	50.0	2.7	(44.6, 55.3)		148	19.2	1.0	(17.2, 21.2)	
	Week 8	145	267.6 (41.4)	56.1	2.7	(50.7, 61.5)		145	21.5	1.0	(19.5, 23.6)	
	Week 10	145	267.4 (41.4)	60.0	2.7	(54.6, 65.4)		145	22.9	1.0	(20.9, 25.0)	
	Week 12	145	267.2 (41.2)	61.0	2.7	(55.6, 66.4)		145	23.5	1.0	(21.5, 25.5)	
	Week 16	143	267.3 (41.4)	55.3	2.8	(49.9, 60.7)		143	21.4	1.0	(19.4, 23.4)	
	Week 20	139	267.5 (41.7)	53.2	2.8	(47.8, 58.6)		139	20.2	1.0	(18.2, 22.3)	
	Week 24	132	269.0 (41.5)	50.0	2.8	(44.5, 55.5)		132	19.3	1.1	(17.3, 21.4)	
darbepoetin												
	Week 2	153	273.3 (42.3)	5.0	2.7	(-0.3, 10.3)		153	2.1	1.0	(0.1, 4.0)	
	Week 4	152	273.5 (42.4)	5.0	2.7	(-0.3, 10.3)		152	2.0	1.0	(0.0, 4.0)	
	Week 6	152	273.5 (42.4)	8.4	2.7	(3.1, 13.7)		152	3.5	1.0	(1.5, 5.4)	
	Week 8	151	273.6 (42.5)	10.3	2.7	(5.0, 15.6)		151	4.2	1.0	(2.2, 6.2)	
	Week 10	150	273.2 (42.5)	11.7	2.7	(6.4, 17.0)		150	4.9	1.0	(2.9, 6.9)	
	Week 12	148	273.3 (42.8)	10.4	2.7	(5.0, 15.7)		148	4.5	1.0	(2.6, 6.5)	
	Week 16	148	273.6 (42.6)	0.1	2.7	(-5.2, 5.5)		148	0.9	1.0	(-1.1, 2.9)	
	Week 20	144	271.9 (40.6)	-2.8	2.7	(-8.1, 2.6)		144	-0.3	1.0	(-2.3, 1.7)	
	Week 24	140	273.3 (40.0)	-2.6	2.8	(-8.0, 2.9)		140	-0.1	1.0	(-2.1, 2.0)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			25.3	3.8	(17.8, 32.7)	<0.001		9.6	1.4	(6.8, 12.4)	<0.001
	Week 4			36.6	3.8	(29.1, 44.1)	<0.001		14.1	1.4	(11.3, 16.9)	<0.001
	Week 6			41.5	3.8	(34.0, 49.0)	<0.001		15.7	1.4	(12.9, 18.6)	<0.001
	Week 8			45.8	3.8	(38.2, 53.3)	<0.001		17.4	1.4	(14.5, 20.2)	<0.001
	Week 10			48.3	3.9	(40.7, 55.9)	<0.001		18.1	1.4	(15.2, 20.9)	<0.001
	Week 12			50.6	3.9	(43.0, 58.2)	<0.001		19.0	1.4	(16.1, 21.8)	<0.001
	Week 16			55.2	3.9	(47.6, 62.8)	<0.001		20.5	1.4	(17.6, 23.3)	<0.001
	Week 20			56.0	3.9	(48.3, 63.6)	<0.001		20.6	1.5	(17.7, 23.4)	<0.001
	Week 24			52.5	3.9	(44.8, 60.3)	<0.001		19.4	1.5	(16.5, 22.3)	<0.001

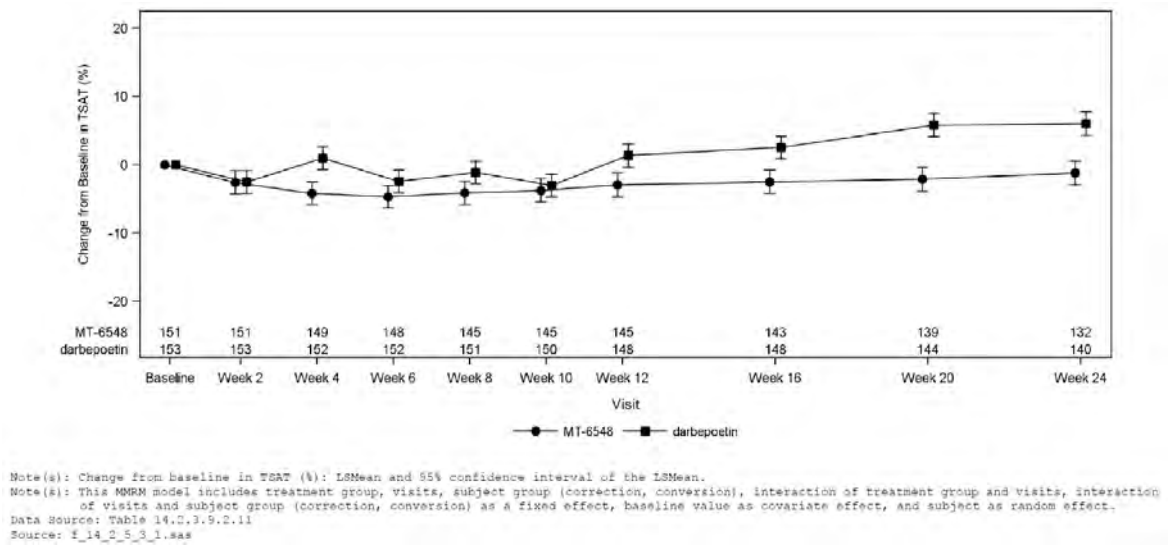
Note(s): TIBC (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_6.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.9.2.6 より引用

3)　TSAT

MMRM を用いた TSAT のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.25－23 に示した．MMRM を用いた TSAT のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－44 に示した．

MMRM を用いた TSAT の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -1.2%及び -2.9%～0.6%，darbepoetin 群で 6.0%及び 4.3%～7.8%であった．MMRM を用いた TSAT の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-7.2%及び -9.7%～ -4.7%であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．



Note(s): Change from baseline in TSAT (%): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.11
Source: f_14_2_5_3_1.sas

図 2.7.6.25－23　TSAT のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—15 より引用

表 2.7.6.25－44　TSAT のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	31.1 (10.9)	-2.6	0.9	(-4.3, -0.9)		151	-3.2	3.3	(-9.7, 3.3)	
	Week 4	149	31.1 (10.9)	-4.2	0.9	(-5.9, -2.5)		149	-6.9	3.3	(-13.4, -0.3)	
	Week 6	148	31.1 (11.0)	-4.7	0.9	(-6.4, -3.0)		148	-9.2	3.4	(-15.8, -2.7)	
	Week 8	145	31.0 (10.9)	-4.1	0.9	(-5.8, -2.4)		145	-6.5	3.4	(-13.2, 0.1)	
	Week 10	145	31.1 (11.0)	-3.7	0.9	(-5.4, -2.0)		145	-4.7	3.4	(-11.3, 2.0)	
	Week 12	145	31.1 (11.0)	-2.9	0.9	(-4.6, -1.2)		145	-3.2	3.4	(-9.8, 3.5)	
	Week 16	143	31.1 (11.0)	-2.5	0.9	(-4.2, -0.8)		143	1.7	3.4	(-5.0, 8.4)	
	Week 20	139	31.2 (11.1)	-2.1	0.9	(-3.8, -0.4)		139	0.8	3.4	(-6.0, 7.5)	
	Week 24	132	30.8 (10.6)	-1.2	0.9	(-2.9, 0.6)		132	3.6	3.5	(-3.2, 10.5)	
darbepoetin												
	Week 2	153	29.8 (9.5)	-2.5	0.9	(-4.2, -0.9)		153	-3.5	3.3	(-10.0, 3.0)	
	Week 4	152	29.7 (9.4)	0.9	0.9	(-0.7, 2.6)		152	8.9	3.3	(2.4, 15.4)	
	Week 6	152	29.7 (9.4)	-2.5	0.9	(-4.1, -0.8)		152	-3.6	3.3	(-10.1, 2.9)	
	Week 8	151	29.7 (9.5)	-1.1	0.9	(-2.8, 0.5)		151	0.7	3.3	(-5.8, 7.3)	
	Week 10	150	29.8 (9.4)	-3.0	0.9	(-4.7, -1.3)		150	-3.1	3.3	(-9.6, 3.5)	
	Week 12	148	29.6 (9.5)	1.4	0.9	(-0.3, 3.1)		148	11.3	3.4	(4.7, 17.9)	
	Week 16	148	29.7 (9.5)	2.6	0.9	(0.9, 4.2)		148	14.8	3.4	(8.2, 21.4)	
	Week 20	144	29.9 (9.4)	5.8	0.9	(4.1, 7.5)		144	28.4	3.4	(21.8, 35.1)	
	Week 24	140	29.9 (9.5)	6.0	0.9	(4.3, 7.8)		140	30.7	3.4	(24.0, 37.4)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			0.0	1.2	(-2.4, 2.3)	0.971		0.3	4.7	(-8.9, 9.5)	0.945
	Week 4			-5.1	1.2	(-7.5, -2.8)	<0.001		-15.8	4.7	(-25.0, -6.6)	<0.001
	Week 6			-2.2	1.2	(-4.6, 0.1)	0.065		-5.6	4.7	(-14.9, 3.6)	0.234
	Week 8			-3.0	1.2	(-5.4, -0.6)	0.014		-7.3	4.7	(-16.6, 2.0)	0.125
	Week 10			-0.7	1.2	(-3.1, 1.7)	0.560		-1.6	4.7	(-10.9, 7.7)	0.738
	Week 12			-4.3	1.2	(-6.7, -1.9)	<0.001		-14.5	4.8	(-23.8, -5.1)	0.002
	Week 16			-5.1	1.2	(-7.5, -2.7)	<0.001		-13.1	4.8	(-22.4, -3.7)	0.006
	Week 20			-7.9	1.2	(-10.4, -5.5)	<0.001		-27.7	4.8	(-37.1, -18.2)	<0.001
	Week 24			-7.2	1.3	(-9.7, -4.7)	<0.001		-27.1	4.9	(-36.7, -17.5)	<0.001

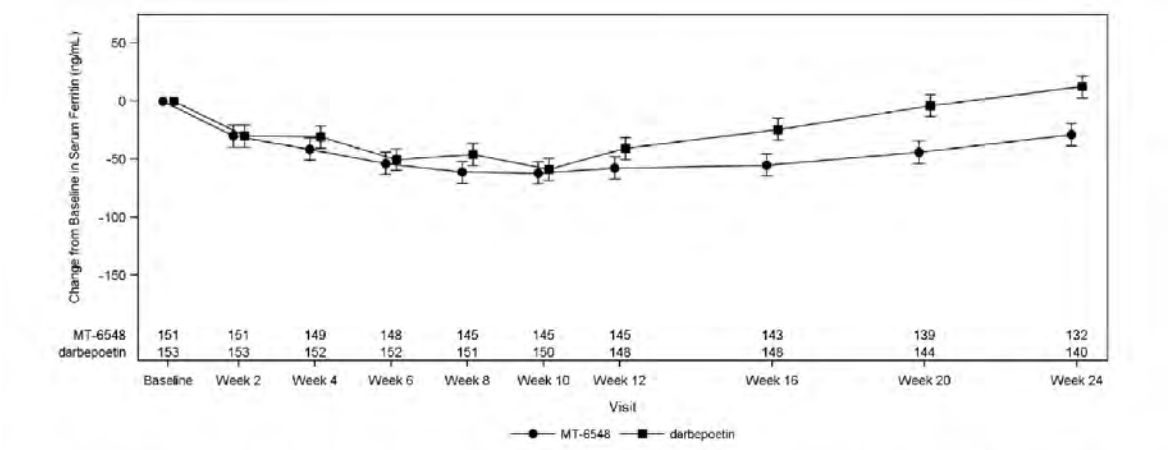
Note(s): TSAT (%).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_11.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.9.2.11 より引用

4)　血清フェリチン値

MMRM を用いた血清フェリチン値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.25－24 に示した．MMRM を用いた血清フェリチン値のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－45 に示した．

MMRM を用いた血清フェリチン値の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -28.78 ng/mL 及び -38.65～ -18.91 ng/mL，darbepoetin 群で 12.39 ng/mL 及び 2.72～22.06 ng/mL であった．MMRM を用いた血清フェリチン値の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-41.17 ng/mL 及び -54.99～ -27.36 ng/mL であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．



Note(s): Change from baseline in Serum Ferritin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.16
Source: f_14_2_5_5_1.sas

図 2.7.6.25－24　血清フェリチン値のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—16 より引用

表 2.7.6.25－45　血清フェリチン値のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	151.24 (119.82)	-30.06	4.83	(-39.53, -20.58)		151	-20.65	5.57	(-31.59, -9.72)	
	Week 4	149	151.29 (120.59)	-41.36	4.85	(-50.88, -31.83)		149	-26.48	5.61	(-37.48, -15.47)	
	Week 6	148	149.80 (119.61)	-53.59	4.86	(-63.14, -44.05)		148	-32.96	5.62	(-43.98, -21.93)	
	Week 8	145	146.01 (107.28)	-61.30	4.89	(-70.90, -51.69)		145	-36.23	5.66	(-47.34, -25.13)	
	Week 10	145	145.45 (107.26)	-61.85	4.89	(-71.46, -52.24)		145	-35.90	5.66	(-47.01, -24.79)	
	Week 12	145	146.09 (107.25)	-57.49	4.89	(-67.10, -47.88)		145	-31.31	5.66	(-42.42, -20.21)	
	Week 16	143	144.50 (106.84)	-55.00	4.91	(-64.64, -45.36)		143	-27.24	5.69	(-38.40, -16.08)	
	Week 20	139	145.56 (108.21)	-43.95	4.95	(-53.67, -34.22)		139	-13.77	5.74	(-25.03, -2.50)	
	Week 24	132	145.31 (107.59)	-28.78	5.03	(-38.65, -18.91)		132	3.37	5.84	(-8.09, 14.82)	
darbepoetin												
	Week 2	153	138.12 (107.56)	-30.07	4.79	(-39.48, -20.66)		153	-23.38	5.54	(-34.24, -12.52)	
	Week 4	152	137.83 (107.85)	-30.96	4.81	(-40.39, -21.53)		152	-20.42	5.55	(-31.31, -9.52)	
	Week 6	152	137.83 (107.85)	-50.30	4.81	(-59.73, -40.86)		152	-31.88	5.55	(-42.77, -20.98)	
	Week 8	151	138.13 (108.15)	-45.85	4.82	(-55.30, -36.40)		151	-27.95	5.56	(-38.87, -17.03)	
	Week 10	150	137.20 (108.26)	-58.72	4.83	(-68.19, -49.24)		150	-34.81	5.58	(-45.76, -23.86)	
	Week 12	148	138.11 (108.57)	-40.66	4.85	(-50.17, -31.15)		148	-17.82	5.60	(-28.81, -6.82)	
	Week 16	148	138.51 (108.53)	-24.27	4.85	(-33.78, -14.76)		148	7.37	5.60	(-3.63, 18.36)	
	Week 20	144	139.38 (109.62)	-3.79	4.89	(-13.38, 5.81)		144	31.33	5.66	(20.22, 42.43)	
	Week 24	140	137.46 (104.09)	12.39	4.93	(2.72, 22.06)		140	48.24	5.71	(37.04, 59.44)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			0.02	6.80	(-13.33, 13.36)	0.998		2.73	7.85	(-12.68, 18.13)	0.729
	Week 4			-10.40	6.82	(-23.79, 2.99)	0.128		-6.06	7.88	(-21.53, 9.41)	0.442
	Week 6			-3.29	6.83	(-16.70, 10.11)	0.630		-1.08	7.89	(-16.56, 14.41)	0.892
	Week 8			-15.44	6.86	(-28.91, -1.98)	0.025		-8.28	7.93	(-23.84, 7.28)	0.297
	Week 10			-3.13	6.87	(-16.61, 10.34)	0.648		-1.09	7.94	(-16.66, 14.49)	0.891
	Week 12			-16.84	6.88	(-30.34, -3.33)	0.015		-13.50	7.96	(-29.11, 2.12)	0.090
	Week 16			-30.73	6.89	(-44.26, -17.20)	<0.001		-34.60	7.98	(-50.26, -18.95)	<0.001
	Week 20			-40.16	6.95	(-53.81, -26.51)	<0.001		-45.09	8.05	(-60.90, -29.29)	<0.001
	Week 24			-41.17	7.04	(-54.99, -27.36)	<0.001		-44.88	8.17	(-60.90, -28.86)	<0.001

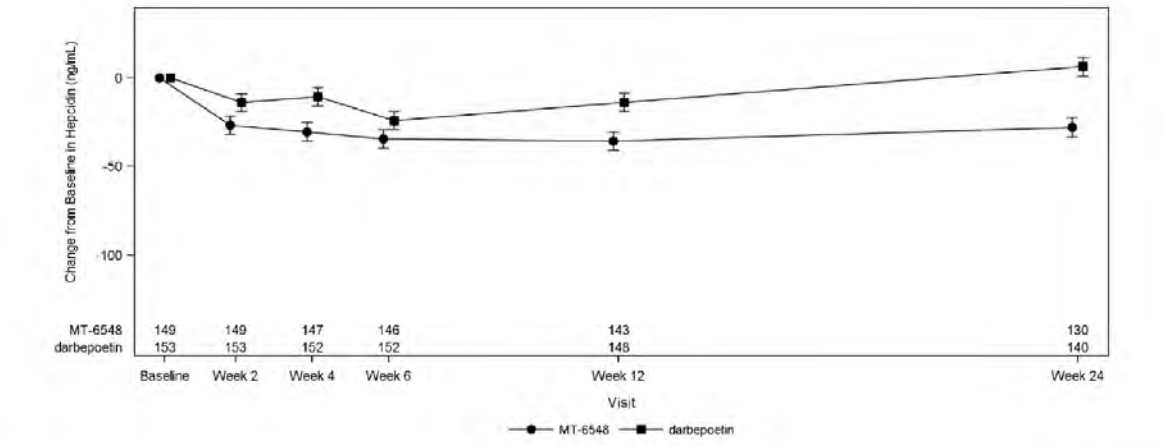
Note(s): Serum Ferritin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_16.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.9.2.16 より引用

5)　ヘプシジン

MMRM を用いたヘプシジンのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.25－25 に示した．MMRM を用いたヘプシジンのベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－46 に示した．

MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -28.058 ng/mL 及び -33.518～ -22.597 ng/mL，darbepoetin 群で 6.336 ng/mL 及び 1.039～11.634 ng/mL であった．MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-34.394 ng/mL 及び -42.000～ -26.788 ng/mL であり，統計学的に有意な差が認められた（p < 0.001）．



Note(s): Change from baseline Hepcidin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.21
Source: f_14_2_5_9_1.sas

図 2.7.6.25－25　ヘプシジンのベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.1—6 図 11.4.1.2—17 より引用

表 2.7.6.25－46　ヘプシジンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

			Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	149	62.625 (46.451)	-26.699	2.645	(-31.891, -21.506)		149	-30.507	43.955	(-116.750, 55.737)	
	Week 4	147	62.882 (46.684)	-30.391	2.662	(-35.616, -25.166)		147	-41.863	44.256	(-128.697, 44.970)	
	Week 6	146	61.358 (43.020)	-34.459	2.668	(-39.696, -29.222)		146	-40.635	44.372	(-127.697, 46.426)	
	Week 12	143	61.655 (43.416)	-35.732	2.689	(-41.010, -30.454)		143	-38.294	44.764	(-126.123, 49.535)	
	Week 24	130	60.061 (43.678)	-28.058	2.783	(-33.518, -22.597)		130	13.157	46.554	(-78.178, 104.492)	
darbepoetin												
	Week 2	153	56.946 (47.479)	-13.953	2.611	(-19.078, -8.827)		153	14.721	43.386	(-70.406, 99.847)	
	Week 4	152	56.890 (47.631)	-10.704	2.619	(-15.845, -5.563)		152	6.279	43.531	(-79.132, 91.690)	
	Week 6	152	56.890 (47.631)	-24.205	2.619	(-29.346, -19.064)		152	-13.811	43.531	(-99.222, 71.599)	
	Week 12	148	56.674 (47.775)	-13.723	2.646	(-18.916, -8.531)		148	102.388	44.032	(15.997, 188.779)	
	Week 24	140	57.736 (48.021)	6.336	2.699	(1.039, 11.634)		140	259.157	45.058	(170.754, 347.559)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			-12.746	3.714	(-20.036, -5.456)	<0.001		-45.228	61.704	(-166.296, 75.841)	0.464
	Week 4			-19.667	3.730	(-27.009, -12.365)	<0.001		-48.142	61.997	(-169.785, 73.500)	0.438
	Week 6			-10.254	3.734	(-17.584, -2.924)	0.006		-26.824	62.078	(-148.624, 94.976)	0.666
	Week 12			-22.009	3.768	(-29.404, -14.613)	<0.001		-140.682	62.713	(-263.726, -17.638)	0.025
	Week 24			-34.394	3.876	(-42.000, -26.788)	<0.001		-246.000	64.771	(-373.078, -118.921)	<0.001

Note(s): Hepcidin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_21.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.9.2.21 より引用

(7)　鉄剤の投与量

鉄剤の月あたりの平均投与量の記述統計量を表 2.7.6.25－47 に示した．鉄剤の投与量は，全集団を対象に記載した．

経口投与した鉄剤における，月あたりの平均投与量の 20 週～24 週後の投与前値（スクリーニング期間の鉄剤の平均投与量）からの変化量の平均値及びその 95%CI は，MT-6548 群で 781.47 mg/月及び 356.57～1206.37 mg/月，darbepoetin 群で 839.39 mg/月及び 457.33～1221.45 mg/月であった．経口投与した鉄剤における，月あたりの平均投与量の 20 週～24 週後の投与前値（スクリーニング期間の鉄剤の平均投与量）からの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-57.92 mg/月及び -624.51～508.66 mg/月であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p = 0.840）．

表 2.7.6.25－47　月あたりの鉄剤の平均投与量（FAS）

			Absolute						Change from Screening Period					
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean (mg)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
Oral	MT-6548	Screening period	72	1103.79	1344.44	91.31	(0.0, 6087.5)	(787.86, 1419.71)								
		Baseline <= to < Week 2	72	1001.90	1286.55	0.00	(0.0, 3195.9)	(699.58, 1304.22)	72	-101.89	1103.79 (1344.44)	755.22	0.00	(-3043.8, 3043.8)	(-279.35, 75.58)	0.256
		Week 2 <= to < Week 4	72	930.79	1217.01	0.00	(0.0, 3195.9)	(644.81, 1216.77)	72	-173.00	1103.79 (1344.44)	943.16	0.00	(-3043.8, 3043.8)	(-394.63, 48.63)	0.124
		Week 4 <= to < Week 6	72	1050.82	1217.42	163.06	(0.0, 3195.9)	(764.74, 1336.90)	72	-52.97	1103.79 (1344.44)	1040.46	0.00	(-3043.8, 3043.8)	(-297.46, 191.53)	0.667
		Week 6 <= to < Week 8	72	1373.54	1365.25	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1052.72, 1694.36)	72	269.75	1103.79 (1344.44)	1455.44	0.00	(-3043.8, 6087.5)	(-72.26, 611.76)	0.120
		Week 8 <= to < Week 10	71	1517.74	1323.74	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1204.42, 1831.06)	71	398.41	1103.79 (1344.44)	1466.85	0.00	(-3043.8, 3195.9)	(51.21, 745.61)	0.025
		Week 10 <= to < Week 12	71	1552.34	1297.03	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1245.34, 1859.34)	71	433.01	1103.79 (1344.44)	1425.36	0.00	(-3043.8, 3195.9)	(95.63, 770.39)	0.013
		Week 12 <= to < Week 16	71	1637.09	1241.55	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1343.22, 1930.96)	71	517.75	1103.79 (1344.44)	1450.44	0.00	(-3043.8, 3195.9)	(174.44, 861.07)	0.004
		Week 16 <= to < Week 20	69	1654.68	1289.40	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1344.94, 1964.43)	69	502.91	1103.79 (1344.44)	1505.50	0.00	(-3043.8, 3735.5)	(141.25, 864.57)	0.007
		Week 20 <= to < Week 24	67	1882.07	1465.44	1521.88	(0.0, 6146.0)	(1524.62, 2239.52)	67	781.47	1103.79 (1344.44)	1741.99	0.00	(-3043.8, 6146.0)	(356.57, 1206.37)	<0.001
		Baseline <= to < Week 24	72	1452.29	1060.67	1364.03	(0.0, 4312.0)	(1203.05, 1701.54)	72	348.51	1103.79 (1344.44)	1155.59	268.70	(-3043.8, 3043.8)	(76.96, 620.06)	0.013

表 2.7.6.25－47　月あたりの鉄剤の平均投与量（FAS）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period					
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean (mg)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	darbepoetin	Screening period	71	959.11	1310.55	0.00	(0.0, 3195.9)	(648.91, 1269.31)								
		Baseline <= to < Week 2	71	965.79	1320.18	0.00	(0.0, 3195.9)	(653.31, 1278.28)	71	6.68	959.11 (1310.55)	508.20	0.00	(-2397.0, 2826.3)	(-113.60, 126.97)	0.912
		Week 2 <= to < Week 4	71	1091.34	1339.74	0.00	(0.0, 3195.9)	(774.23, 1408.45)	71	132.23	959.11 (1310.55)	698.63	0.00	(-2397.0, 3043.8)	(-33.13, 297.59)	0.115
		Week 4 <= to < Week 6	70	1368.45	1373.10	1521.88	(0.0, 3195.9)	(1041.04, 1695.85)	70	439.12	959.11 (1310.55)	1091.10	0.00	(-2397.0, 3195.9)	(178.95, 699.28)	0.001
		Week 6 <= to < Week 8	70	1412.24	1448.27	1521.88	(0.0, 5935.3)	(1066.91, 1757.57)	70	482.91	959.11 (1310.55)	1334.62	0.00	(-3195.9, 5935.3)	(164.68, 801.14)	0.003
		Week 8 <= to < Week 10	70	1548.04	1498.84	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1190.66, 1905.43)	70	618.71	959.11 (1310.55)	1360.39	0.00	(-3195.9, 6087.5)	(294.34, 943.09)	<0.001
		Week 10 <= to < Week 12	70	1770.03	1511.59	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1409.61, 2130.46)	70	840.71	959.11 (1310.55)	1541.03	0.00	(-3195.9, 6087.5)	(473.26, 1208.15)	<0.001
		Week 12 <= to < Week 16	69	1931.49	1475.25	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1577.09, 2285.88)	69	1032.81	959.11 (1310.55)	1615.34	380.47	(-3195.9, 6087.5)	(644.76, 1420.85)	<0.001
		Week 16 <= to < Week 20	67	2015.92	1446.17	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1663.17, 2368.66)	67	1090.41	959.11 (1310.55)	1634.30	760.94	(-3195.9, 6087.5)	(691.77, 1489.04)	<0.001
		Week 20 <= to < Week 24	66	1778.93	1427.59	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1427.98, 2129.87)	66	839.39	959.11 (1310.55)	1554.16	26.24	(-3195.9, 6087.5)	(457.33, 1221.45)	<0.001
		Baseline <= to < Week 24	71	1641.55	1140.90	1521.88	(0.0, 5072.9)	(1371.51, 1911.60)	71	682.45	959.11 (1310.55)	1071.16	557.11	(-2397.0, 4547.5)	(428.91, 935.98)	<0.001

表 2.7.6.25－47　月あたりの鉄剤の平均投与量（FAS）（続き）

			Absolute					Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean (mg)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
Intravenous	MT-6548	Screening period	5	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)								
		Baseline <= to < Week 2	5	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	5	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	-
		Week 2 <= to < Week 4	5	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	5	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	-
		Week 4 <= to < Week 6	5	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	5	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	-
		Week 6 <= to < Week 8	5	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	5	0.00	0.00 (0.00)	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	-
		Week 8 <= to < Week 10	5	17.39	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-30.90, 65.68)	5	17.39	0.00 (0.00)	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-30.90, 65.68)	0.374
		Week 10 <= to < Week 12	5	34.79	47.63	0.00	(0.0, 87.0)	(-24.36, 93.93)	5	34.79	0.00 (0.00)	47.63	0.00	(0.0, 87.0)	(-24.36, 93.93)	0.178
		Week 12 <= to < Week 16	5	26.09	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-22.20, 74.38)	5	26.09	0.00 (0.00)	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-22.20, 74.38)	0.208
		Week 16 <= to < Week 20	5	26.09	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-22.20, 74.38)	5	26.09	0.00 (0.00)	38.89	0.00	(0.0, 87.0)	(-22.20, 74.38)	0.208
		Week 20 <= to < Week 24	5	41.31	40.96	43.48	(0.0, 87.0)	(-9.55, 92.17)	5	41.31	0.00 (0.00)	40.96	43.48	(0.0, 87.0)	(-9.55, 92.17)	0.087
		Baseline <= to < Week 24	5	20.16	12.85	28.31	(0.0, 29.0)	(4.20, 36.12)	5	20.16	0.00 (0.00)	12.85	28.31	(0.0, 29.0)	(4.20, 36.12)	0.025

表 2.7.6.25－47　月あたりの鉄剤の平均投与量（FAS）（続き）

			Absolute					Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean (mg)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	darbepoetin	Screening period	12	20.71	57.87	0.00	(0.0, 198.8)	(-16.06, 57.47)								
		Baseline <= to < Week 2	12	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-, -)	12	-20.71	20.71 (57.87)	57.87	0.00	(-198.8, 0.0)	(-57.47, 16.06)	0.241
		Week 2 <= to < Week 4	12	14.49	50.21	0.00	(0.0, 173.9)	(-17.41, 46.40)	12	-6.21	20.71 (57.87)	80.77	0.00	(-198.8, 173.9)	(-57.53, 45.11)	0.795
		Week 4 <= to < Week 6	12	65.22	98.98	0.00	(0.0, 260.9)	(2.33, 128.11)	12	44.52	20.71 (57.87)	126.86	0.00	(-198.8, 260.9)	(-36.08, 125.12)	0.250
		Week 6 <= to < Week 8	12	21.74	75.31	0.00	(0.0, 260.9)	(-26.11, 69.59)	12	1.04	20.71 (57.87)	100.02	0.00	(-198.8, 260.9)	(-62.51, 64.58)	0.972
		Week 8 <= to < Week 10	12	94.21	101.27	86.96	(0.0, 260.9)	(29.87, 158.56)	12	73.51	20.71 (57.87)	133.64	86.96	(-198.8, 260.9)	(-11.41, 158.42)	0.083
		Week 10 <= to < Week 12	12	21.74	75.31	0.00	(0.0, 260.9)	(-26.11, 69.59)	12	1.04	20.71 (57.87)	100.02	0.00	(-198.8, 260.9)	(-62.51, 64.58)	0.972
		Week 12 <= to < Week 16	12	65.22	50.78	86.96	(0.0, 130.4)	(32.96, 97.48)	12	44.52	20.71 (57.87)	94.20	86.96	(-198.8, 130.4)	(-15.33, 104.37)	0.130
		Week 16 <= to < Week 20	12	45.15	83.75	0.00	(0.0, 281.0)	(-8.06, 98.37)	12	24.45	20.71 (57.87)	111.37	0.00	(-198.8, 281.0)	(-46.31, 95.21)	0.463
		Week 20 <= to < Week 24	11	11.86	39.33	0.00	(0.0, 130.4)	(-14.56, 38.28)	11	-10.73	20.71 (57.87)	75.98	0.00	(-198.8, 130.4)	(-61.77, 40.32)	0.650
		Baseline <= to < Week 24	12	40.13	46.68	36.24	(0.0, 175.3)	(10.47, 69.79)	12	19.43	20.71 (57.87)	85.68	36.24	(-198.8, 175.3)	(-35.01, 73.87)	0.449

表 2.7.6.25－47　月あたりの鉄剤の平均投与量（FAS）（続き）

			Absolute					Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean (mg)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
Any Route	MT-6548	Screening period	77	1032.11	1327.98	0.00	(0.0, 6087.5)	(730.70, 1333.53)								
		Baseline <= to < Week 2	77	936.84	1268.09	0.00	(0.0, 3195.9)	(649.02, 1224.66)	77	-95.27	1032.11 (1327.98)	730.40	0.00	(-3043.8, 3043.8)	(-261.05, 70.51)	0.256
		Week 2 <= to < Week 4	77	870.35	1198.73	0.00	(0.0, 3195.9)	(598.27, 1142.43)	77	-161.76	1032.11 (1327.98)	912.61	0.00	(-3043.8, 3043.8)	(-368.90, 45.37)	0.124
		Week 4 <= to < Week 6	77	982.58	1205.21	0.00	(0.0, 3195.9)	(709.03, 1256.13)	77	-49.53	1032.11 (1327.98)	1005.73	0.00	(-3043.8, 3043.8)	(-277.80, 178.74)	0.667
		Week 6 <= to < Week 8	77	1284.35	1362.84	1521.88	(0.0, 6087.5)	(975.02, 1593.67)	77	252.23	1032.11 (1327.98)	1408.34	0.00	(-3043.8, 6087.5)	(-67.42, 571.89)	0.120
		Week 8 <= to < Week 10	76	1419.03	1332.57	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1114.53, 1723.54)	76	373.34	1032.11 (1327.98)	1420.33	0.00	(-3043.8, 3195.9)	(48.78, 697.90)	0.025
		Week 10 <= to < Week 12	76	1452.50	1309.08	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1153.37, 1751.64)	76	406.81	1032.11 (1327.98)	1380.65	0.00	(-3043.8, 3195.9)	(91.32, 722.30)	0.012
		Week 12 <= to < Week 16	76	1531.10	1265.07	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1242.02, 1820.18)	76	485.41	1032.11 (1327.98)	1406.65	0.00	(-3043.8, 3195.9)	(163.97, 806.84)	0.004
		Week 16 <= to < Week 20	74	1544.64	1310.78	1521.88	(0.0, 4565.6)	(1240.96, 1848.33)	74	470.69	1032.11 (1327.98)	1458.04	0.00	(-3043.8, 3735.5)	(132.89, 808.49)	0.007
		Week 20 <= to < Week 24	72	1754.24	1489.44	1521.88	(0.0, 6146.0)	(1404.24, 2104.24)	72	730.07	1032.11 (1327.98)	1690.21	0.00	(-3043.8, 6146.0)	(332.89, 1127.25)	<0.001
		Baseline <= to < Week 24	77	1359.30	1084.99	1268.23	(0.0, 4312.0)	(1113.04, 1605.56)	77	327.19	1032.11 (1327.98)	1119.90	126.82	(-3043.8, 3043.8)	(73.00, 581.37)	0.012

表 2.7.6.25－47 月あたりの鉄剤の平均投与量（FAS）（続き）

Iron Route	Treatment Group	Period	Absolute N	Absolute Mean (mg)	Absolute SD	Absolute Median	Absolute Minimum, Maximum	Absolute 95% CI	Change from Screening Period N	Change from Screening Period Mean	Mean in Screening period (SD)	Change from Screening Period SD	Change from Screening Period Median	Change from Screening Period Minimum, Maximum	Change from Screening Period 95% CI	p value
	darbepoetin	Screening period	83	823.44	1255.74	0.00	(0.0, 3195.9)	(549.24, 1097.64)								
		Baseline <= to < Week 2	83	826.16	1266.72	0.00	(0.0, 3195.9)	(549.56, 1102.76)	83	2.72	823.44 (1255.74)	470.12	0.00	(-2397.0, 2826.3)	(-99.93, 105.38)	0.958
		Week 2 <= to < Week 4	83	935.65	1295.28	0.00	(0.0, 3195.9)	(652.82, 1218.48)	83	112.22	823.44 (1255.74)	648.02	0.00	(-2397.0, 3043.8)	(-29.28, 253.71)	0.118
		Week 4 <= to < Week 6	82	1177.73	1349.89	173.93	(0.0, 3195.9)	(881.13, 1474.33)	82	381.37	823.44 (1255.74)	1017.84	0.00	(-2397.0, 3195.9)	(157.73, 605.02)	0.001
		Week 6 <= to < Week 8	82	1208.75	1425.50	0.00	(0.0, 5935.3)	(895.53, 1521.97)	82	412.39	823.44 (1255.74)	1244.21	0.00	(-3195.9, 5935.3)	(139.01, 685.77)	0.004
		Week 8 <= to < Week 10	82	1335.29	1477.30	1394.15	(0.0, 6087.5)	(1010.69, 1659.88)	82	538.93	823.44 (1255.74)	1271.42	0.00	(-3195.9, 6087.5)	(259.57, 818.29)	<0.001
		Week 10 <= to < Week 12	82	1514.19	1527.66	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1178.52, 1849.85)	82	717.83	823.44 (1255.74)	1453.78	0.00	(-3195.9, 6087.5)	(398.40, 1037.26)	<0.001
		Week 12 <= to < Week 16	81	1655.01	1515.03	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1320.01, 1990.01)	81	886.39	823.44 (1255.74)	1531.00	86.96	(-3195.9, 6087.5)	(547.86, 1224.92)	<0.001
		Week 16 <= to < Week 20	79	1716.56	1509.10	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1378.54, 2054.58)	79	928.49	823.44 (1255.74)	1552.42	86.96	(-3195.9, 6087.5)	(580.76, 1276.21)	<0.001
		Week 20 <= to < Week 24	77	1526.49	1459.67	1521.88	(0.0, 6087.5)	(1195.18, 1857.79)	77	717.95	823.44 (1255.74)	1468.42	0.00	(-3195.9, 6087.5)	(384.66, 1051.24)	<0.001
		Baseline <= to < Week 24	83	1410.02	1196.87	1014.58	(0.0, 5072.9)	(1148.68, 1671.37)	83	586.59	823.44 (1255.74)	1017.59	359.20	(-2397.0, 4547.5)	(364.39, 808.78)	<0.001

Note(s): Iron: average monthly dose (mg).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from screening period.
Note(s): Subjects who changed iron route in treatment period 1 or subjects who never take Iron in treatment period 1 is excluded from the analysis.
Dose of iron counts as 0 mg during the period in which subjects did not take Iron.
Note(s): Doses are expressed as elemental iron.
Data Source: Listing 16.2.4.3
Source: t_14_2_3_6_1.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—8 より引用

(8)　鉄剤の投与を受けた被験者の割合

鉄剤の投与を受けた被験者の割合を表 2.7.6.25－48 に示した. 鉄剤の投与を受けた被験者の割合は，全集団を対象に記載した.

鉄剤の静脈投与を受けた被験者の割合は，MT-6548 群においてスクリーニング期間 0%に対し, 20 週～24 週後では 2.2%であり, darbepoetin 群においてスクリーニング期間 1.3%に対し, 20 週～24 週後では 0.7%であった. 鉄剤の経口投与を受けた被験者の割合は, MT-6548 群においてスクリーニング期間 23.8%に対し，20 週～24 週後では 38.2%であり, darbepoetin 群においてスクリーニング期間 18.3%に対し，20 週～24 週後では 35.2%であった.

表 2.7.6.25－48 鉄剤投与を受けた被験者の割合（FAS）

		MT-6548(N=151)				darbepoetin(N=153)				Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Iron Route	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from S	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from S	Difference	95% CI	p value
Oral	Screening period	151	36(23.8)	(17.29, 31.45)		153	28(18.3)	(12.52, 25.35)		5.5	(-5.7, 16.7)	0.262
	Baseline <= to < Week 2	151	31(20.5)	(14.40, 27.86)	0.059	153	27(17.6)	(11.96, 24.63)	0.655	2.9	(-8.3, 14.1)	0.561
	Week 2 <= to < Week 4	150	31(20.7)	(14.49, 28.03)	0.132	153	31(20.3)	(14.20, 27.51)	0.180	0.4	(-10.9, 11.8)	1.000
	Week 4 <= to < Week 6	149	37(24.8)	(18.13, 32.57)	0.796	153	39(25.5)	(18.80, 33.16)	0.001	-0.7	(-12.0, 10.7)	1.000
	Week 6 <= to < Week 8	147	44(29.9)	(22.66, 38.03)	0.074	152	39(25.7)	(18.93, 33.36)	0.003	4.3	(-7.2, 15.6)	0.440
	Week 8 <= to < Week 10	146	46(31.5)	(24.08, 39.71)	0.033	152	44(28.9)	(21.89, 36.85)	<0.001	2.6	(-8.9, 13.9)	0.705
	Week 10 <= to < Week 12	146	49(33.6)	(25.97, 41.84)	0.007	151	50(33.1)	(25.68, 41.23)	<0.001	0.4	(-10.9, 11.9)	1.000
	Week 12 <= to < Week 16	144	54(37.5)	(29.58, 45.95)	<0.001	149	57(38.3)	(30.42, 46.57)	<0.001	-0.8	(-12.2, 10.8)	0.905
	Week 16 <= to < Week 20	141	52(36.9)	(28.92, 45.41)	0.002	147	55(37.4)	(29.58, 45.77)	<0.001	-0.5	(-12.1, 11.1)	1.000
	Week 20 <= to < Week 24	136	52(38.2)	(30.04, 46.95)	0.001	145	51(35.2)	(27.43, 43.53)	<0.001	3.1	(-8.7, 14.7)	0.622
	Baseline <= to < Week 24	151	69(45.7)	(37.57, 53.99)	<0.001	153	69(45.1)	(37.05, 53.34)	<0.001	0.6	(-10.8, 11.9)	1.000
Intravenous	Screening period	151	0(0.0)	(0.00, 2.41)		153	2(1.3)	(0.16, 4.64)		-1.3	(-12.7, 10.1)	0.498
	Baseline <= to < Week 2	151	0(0.0)	(0.00, 2.41)	-	153	0(0.0)	(0.00, 2.38)	0.157	-	-	-
	Week 2 <= to < Week 4	150	0(0.0)	(0.00, 2.43)	-	153	1(0.7)	(0.02, 3.59)	0.564	-0.7	(-11.9, 10.6)	1.000
	Week 4 <= to < Week 6	149	0(0.0)	(0.00, 2.45)	-	153	4(2.6)	(0.72, 6.56)	0.414	-2.6	(-13.9, 8.8)	0.123
	Week 6 <= to < Week 8	147	0(0.0)	(0.00, 2.48)	-	152	1(0.7)	(0.02, 3.61)	0.564	-0.7	(-12.0, 10.7)	1.000
	Week 8 <= to < Week 10	146	1(0.7)	(0.02, 3.76)	0.317	152	6(3.9)	(1.46, 8.39)	0.157	-3.3	(-14.6, 8.2)	0.121
	Week 10 <= to < Week 12	146	2(1.4)	(0.17, 4.86)	0.157	151	1(0.7)	(0.02, 3.63)	0.564	0.7	(-10.7, 12.1)	0.617
	Week 12 <= to < Week 16	144	2(1.4)	(0.17, 4.93)	0.157	149	8(5.4)	(2.35, 10.31)	0.058	-4.0	(-15.5, 7.5)	0.104
	Week 16 <= to < Week 20	141	2(1.4)	(0.17, 5.03)	0.157	147	4(2.7)	(0.75, 6.82)	0.414	-1.3	(-12.9, 10.3)	0.685
	Week 20 <= to < Week 24	136	3(2.2)	(0.46, 6.31)	0.083	145	1(0.7)	(0.02, 3.78)	0.564	1.5	(-10.2, 13.2)	0.357
	Baseline <= to < Week 24	151	4(2.6)	(0.73, 6.64)	0.046	153	10(6.5)	(3.18, 11.69)	0.021	-3.9	(-15.1, 7.6)	0.170

表 2.7.6.25－48　鉄剤投与を受けた被験者の割合（FAS）（続き）

		MT-6548(N=151)				darbepoetin(N=153)				Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Iron Route	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from S	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from S	Difference	95% CI	p value
Any Route	Screening period	151	36(23.8)	(17.29, 31.45)		153	30(19.6)	(13.64, 26.79)		4.2	(-7.0, 15.4)	0.405
	Baseline <= to < Week 2	151	31(20.5)	(14.40, 27.86)	0.059	153	27(17.6)	(11.96, 24.63)	0.257	2.9	(-8.3, 14.1)	0.561
	Week 2 <= to < Week 4	150	31(20.7)	(14.49, 28.03)	0.132	153	32(20.9)	(14.77, 28.22)	0.480	-0.2	(-11.5, 11.2)	1.000
	Week 4 <= to < Week 6	149	37(24.8)	(18.13, 32.57)	0.796	153	43(28.1)	(21.14, 35.93)	0.002	-3.3	(-14.6, 8.2)	0.602
	Week 6 <= to < Week 8	147	44(29.9)	(22.66, 38.03)	0.074	152	40(26.3)	(19.51, 34.07)	0.012	3.6	(-7.8, 15.0)	0.521
	Week 8 <= to < Week 10	146	47(32.2)	(24.71, 40.42)	0.022	152	50(32.9)	(25.50, 40.97)	<0.001	-0.7	(-12.1, 10.7)	0.902
	Week 10 <= to < Week 12	146	51(34.9)	(27.24, 43.25)	0.003	151	51(33.8)	(26.29, 41.91)	<0.001	1.2	(-10.2, 12.6)	0.903
	Week 12 <= to < Week 16	144	56(38.9)	(30.88, 47.36)	<0.001	149	65(43.6)	(35.53, 51.98)	<0.001	-4.7	(-16.2, 6.8)	0.477
	Week 16 <= to < Week 20	141	54(38.3)	(30.24, 46.85)	<0.001	147	59(40.1)	(32.15, 48.53)	<0.001	-1.8	(-13.4, 9.8)	0.809
	Week 20 <= to < Week 24	136	55(40.4)	(32.12, 49.19)	<0.001	145	52(35.9)	(28.07, 44.24)	<0.001	4.6	(-7.1, 16.2)	0.462
	Baseline <= to < Week 24	151	73(48.3)	(40.15, 56.61)	<0.001	153	79(51.6)	(43.42, 59.78)	<0.001	-3.3	(-14.7, 8.1)	0.646

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value from S: p value from screening period.
Note(s): p value from S is analyzed by McNemar test.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.4.3
Source: t_14_2_3_7_1.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—9 より引用

(9)　血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合

血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合を表 2.7.6.25－49 に示した．血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合は，全集団を対象に記載した．

血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合は，MT-6548 群においてベースラインで 94.7%，24 週後では 88.6%であり，darbepoetin 群においてベースラインで 90.8%，24 週後では 94.3%であった．

表 2.7.6.25－49　血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合（FAS）

	MT-6548(N=151)				darbepoetin(N=153)				Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	Difference	95% CI	p value
Baseline	151	143(94.7)	(89.83, 97.69)		153	139(90.8)	(85.12, 94.91)		3.9	(-7.6, 15.0)	0.268
Week 2	151	131(86.8)	(80.29, 91.72)	0.005	153	130(85.0)	(78.30, 90.23)	0.072	1.8	(-9.6, 12.8)	0.743
Week 4	149	122(81.9)	(74.74, 87.71)	<0.001	152	137(90.1)	(84.25, 94.37)	0.819	-8.3	(-19.5, 3.2)	0.046
Week 6	148	116(78.4)	(70.87, 84.72)	<0.001	152	129(84.9)	(78.17, 90.16)	0.072	-6.5	(-17.7, 5.0)	0.179
Week 8	145	117(80.7)	(73.31, 86.77)	<0.001	151	126(83.4)	(76.54, 88.99)	0.041	-2.8	(-14.2, 8.7)	0.548
Week 10	145	113(77.9)	(70.30, 84.39)	<0.001	150	120(80.0)	(72.70, 86.08)	0.003	-2.1	(-13.5, 9.4)	0.671
Week 12	145	114(78.6)	(71.05, 84.99)	<0.001	148	127(85.8)	(79.13, 91.00)	0.162	-7.2	(-18.7, 4.4)	0.127
Week 16	143	119(83.2)	(76.06, 88.94)	0.003	148	139(93.9)	(88.77, 97.18)	0.197	-10.7	(-22.1, 0.9)	0.005
Week 20	139	119(85.6)	(78.66, 90.98)	0.019	144	138(95.8)	(91.15, 98.46)	0.071	-10.2	(-21.8, 1.6)	0.003
Week 24	132	117(88.6)	(81.95, 93.50)	0.108	140	132(94.3)	(89.05, 97.50)	0.275	-5.6	(-17.4, 6.3)	0.126

Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_3_8_1.sas

5.3.5.1—6 表 14.2.3.8.1 より引用

(10)　血球関連評価項目

MMRM を用いた MCV，MCH，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び網状赤血球率のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－50，表 2.7.6.25－51，表 2.7.6.25－52，表 2.7.6.25－53，表 2.7.6.25－54 及び表 2.7.6.25－55 に示した．血球関連評価項目は，全集団を対象に記載した．

MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 2.2 fL 及び 1.8～2.6 fL，darbepoetin 群で -0.7 fL 及び -1.1～ -0.3 fL であった．MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，2.9 fL 及び 2.3～3.5 fL であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．

MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.76 pg 及び 0.59～0.93 pg，darbepoetin 群で -0.40 pg 及び -0.57～ -0.24 pg であった．MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，1.16 pg 及び 0.93～1.40 pg であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．

MMRM を用いたヘマトクリットの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 3.54%及び 3.07%～4.00%，darbepoetin 群で 4.50%及び 4.04%～4.96%であった．MMRM を用いたヘマトクリットの 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-0.96%及び -1.62%～ -0.31%であり，統計学的に有意な差が認められた（$p = 0.004$）．

MMRM を用いた RBC の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で $30.1\times10^4/\mu L$ 及び $24.8\times10^4/\mu L$～$35.5\times10^4/\mu L$，darbepoetin 群で $51.0\times10^4/\mu L$ 及び $45.7\times10^4/\mu L$～$56.2\times10^4/\mu L$ であった．MMRM を用いたヘマトクリットの 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，$-20.8\times10^4/\mu L$ 及び $-28.3\times10^4/\mu L$～ $-13.3\times10^4/\mu L$ であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．

MMRM を用いた網状赤血球数の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で $1.38\times10^4/\mu L$ 及び $1.07\times10^4/\mu L$～$1.68\times10^4/\mu L$，darbepoetin 群で $-0.19\times10^4/\mu L$ 及び $-0.49\times10^4/\mu L$～$0.10\times10^4/\mu L$ であった. MMRM を用いた網状赤血球数の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，$1.57\times10^4/\mu L$ 及び $1.15\times10^4/\mu L$～$1.99\times10^4/\mu L$ であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．

MMRM を用いた網状赤血球率の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 2.8‰及び 1.9‰～3.7‰，darbepoetin 群で -2.1‰及び -3.0‰～ -1.3‰であった．MMRM を用いた網状赤血球率の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，4.9‰及び 3.7‰～6.2 ‰であり，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）．

表 2.7.6.25－50 平均赤血球容積のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	93.6 (5.2)	0.6	0.2	(0.2, 1.0)	
	Week 4	149	93.5 (5.3)	1.0	0.2	(0.7, 1.4)	
	Week 6	148	93.5 (5.3)	1.6	0.2	(1.2, 2.0)	
	Week 8	145	93.5 (5.2)	2.0	0.2	(1.6, 2.4)	
	Week 10	145	93.4 (5.2)	2.2	0.2	(1.8, 2.6)	
	Week 12	145	93.5 (5.2)	2.3	0.2	(1.9, 2.7)	
	Week 16	143	93.5 (5.3)	2.3	0.2	(1.9, 2.7)	
	Week 20	139	93.6 (5.2)	2.3	0.2	(1.9, 2.7)	
	Week 24	132	93.6 (5.3)	2.2	0.2	(1.8, 2.6)	
darbepoetin	Week 2	153	93.5 (5.6)	0.5	0.2	(0.1, 0.9)	
	Week 4	152	93.5 (5.6)	0.3	0.2	(-0.1, 0.7)	
	Week 6	152	93.5 (5.6)	0.5	0.2	(0.1, 0.9)	
	Week 8	151	93.5 (5.7)	0.0	0.2	(-0.4, 0.4)	
	Week 10	150	93.6 (5.6)	0.0	0.2	(-0.4, 0.4)	
	Week 12	148	93.7 (5.6)	-0.4	0.2	(-0.8, -0.1)	
	Week 16	148	93.6 (5.6)	-0.8	0.2	(-1.2, -0.4)	
	Week 20	144	93.8 (5.5)	-1.2	0.2	(-1.6, -0.8)	
	Week 24	140	93.6 (5.4)	-0.7	0.2	(-1.1, -0.3)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			0.1	0.3	(-0.4, 0.7)	0.603
	Week 4			0.7	0.3	(0.2, 1.3)	0.010
	Week 6			1.2	0.3	(0.6, 1.7)	<0.001
	Week 8			2.0	0.3	(1.4, 2.5)	<0.001
	Week 10			2.2	0.3	(1.7, 2.8)	<0.001
	Week 12			2.8	0.3	(2.2, 3.4)	<0.001
	Week 16			3.2	0.3	(2.6, 3.7)	<0.001
	Week 20			3.6	0.3	(3.0, 4.1)	<0.001
	Week 24			2.9	0.3	(2.3, 3.5)	<0.001

Note(s): Mean Corpuscular Volume (fL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_21.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—10 より引用

表 2.7.6.25－51　平均赤血球ヘモグロビン量のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	31.07 (1.89)	0.14	0.08	(-0.02, 0.30)	
	Week 4	149	31.05 (1.89)	0.34	0.08	(0.18, 0.51)	
	Week 6	148	31.05 (1.90)	0.49	0.08	(0.33, 0.66)	
	Week 8	145	31.03 (1.88)	0.52	0.08	(0.35, 0.68)	
	Week 10	145	31.02 (1.88)	0.63	0.08	(0.47, 0.80)	
	Week 12	145	31.03 (1.88)	0.64	0.08	(0.47, 0.80)	
	Week 16	143	31.02 (1.89)	0.67	0.08	(0.50, 0.83)	
	Week 20	139	31.08 (1.89)	0.72	0.08	(0.56, 0.89)	
	Week 24	132	31.08 (1.91)	0.76	0.09	(0.59, 0.93)	
darbepoetin	Week 2	153	31.10 (2.11)	0.06	0.08	(-0.10, 0.23)	
	Week 4	152	31.11 (2.11)	-0.10	0.08	(-0.27, 0.06)	
	Week 6	152	31.11 (2.11)	-0.15	0.08	(-0.31, 0.01)	
	Week 8	151	31.11 (2.12)	-0.26	0.08	(-0.43, -0.10)	
	Week 10	150	31.15 (2.10)	-0.43	0.08	(-0.59, -0.27)	
	Week 12	148	31.16 (2.11)	-0.55	0.08	(-0.71, -0.39)	
	Week 16	148	31.15 (2.10)	-0.65	0.08	(-0.81, -0.48)	
	Week 20	144	31.19 (2.07)	-0.67	0.08	(-0.83, -0.50)	
	Week 24	140	31.17 (2.04)	-0.40	0.08	(-0.57, -0.24)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			0.08	0.12	(-0.15, 0.31)	0.512
	Week 4			0.45	0.12	(0.22, 0.68)	<0.001
	Week 6			0.64	0.12	(0.41, 0.87)	<0.001
	Week 8			0.78	0.12	(0.55, 1.01)	<0.001
	Week 10			1.07	0.12	(0.83, 1.30)	<0.001
	Week 12			1.19	0.12	(0.96, 1.42)	<0.001
	Week 16			1.31	0.12	(1.08, 1.55)	<0.001
	Week 20			1.39	0.12	(1.16, 1.62)	<0.001
	Week 24			1.16	0.12	(0.93, 1.40)	<0.001

Note(s): Mean Corpuscular Hemoglobin (pg).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_26.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—11 より引用

表 2.7.6.25－52　ヘマトクリットのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	31.45 (2.87)	0.60	0.23	(0.15, 1.04)	
	Week 4	149	31.47 (2.89)	0.81	0.23	(0.36, 1.26)	
	Week 6	148	31.49 (2.88)	1.31	0.23	(0.86, 1.76)	
	Week 8	145	31.49 (2.91)	2.17	0.23	(1.72, 2.63)	
	Week 10	145	31.50 (2.91)	2.77	0.23	(2.32, 3.22)	
	Week 12	145	31.47 (2.89)	3.34	0.23	(2.89, 3.80)	
	Week 16	143	31.53 (2.87)	3.43	0.23	(2.98, 3.89)	
	Week 20	139	31.51 (2.89)	3.57	0.23	(3.11, 4.03)	
	Week 24	132	31.54 (2.78)	3.54	0.24	(3.07, 4.00)	
darbepoetin	Week 2	153	31.65 (2.78)	0.83	0.23	(0.38, 1.27)	
	Week 4	152	31.67 (2.78)	1.42	0.23	(0.98, 1.87)	
	Week 6	152	31.67 (2.78)	2.53	0.23	(2.08, 2.97)	
	Week 8	151	31.63 (2.74)	3.14	0.23	(2.69, 3.58)	
	Week 10	150	31.69 (2.79)	4.13	0.23	(3.68, 4.57)	
	Week 12	148	31.68 (2.79)	4.63	0.23	(4.18, 5.08)	
	Week 16	148	31.70 (2.80)	5.01	0.23	(4.56, 5.45)	
	Week 20	144	31.71 (2.83)	4.59	0.23	(4.14, 5.04)	
	Week 24	140	31.68 (2.87)	4.50	0.23	(4.04, 4.96)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-0.23	0.32	(-0.86, 0.40)	0.471
	Week 4			-0.61	0.32	(-1.24, 0.02)	0.058
	Week 6			-1.22	0.32	(-1.85, -0.59)	<0.001
	Week 8			-0.97	0.32	(-1.60, -0.33)	0.003
	Week 10			-1.36	0.32	(-1.99, -0.72)	<0.001
	Week 12			-1.28	0.32	(-1.92, -0.65)	<0.001
	Week 16			-1.58	0.33	(-2.21, -0.94)	<0.001
	Week 20			-1.02	0.33	(-1.66, -0.37)	0.002
	Week 24			-0.96	0.33	(-1.62, -0.31)	0.004

Note(s): Hematocrit (%).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_1.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—12 より引用

表 2.7.6.25－53　RBC のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	337.4 (38.3)	4.6	2.6	(-0.5, 9.8)	
	Week 4	149	337.7 (38.5)	5.1	2.6	(-0.1, 10.2)	
	Week 6	148	338.0 (38.4)	8.4	2.6	(3.2, 13.5)	
	Week 8	145	338.3 (38.7)	16.4	2.7	(11.2, 21.6)	
	Week 10	145	338.4 (38.7)	21.7	2.7	(16.4, 26.9)	
	Week 12	145	338.0 (38.5)	27.3	2.7	(22.1, 32.6)	
	Week 16	143	338.7 (38.4)	28.6	2.7	(23.4, 33.9)	
	Week 20	139	338.1 (38.8)	30.4	2.7	(25.2, 35.7)	
	Week 24	132	338.5 (38.5)	30.1	2.7	(24.8, 35.5)	
darbepoetin	Week 2	153	340.0 (37.9)	7.4	2.6	(2.3, 12.5)	
	Week 4	152	340.0 (38.1)	14.1	2.6	(8.9, 19.2)	
	Week 6	152	340.0 (38.1)	25.3	2.6	(20.1, 30.4)	
	Week 8	151	339.6 (37.9)	33.3	2.6	(28.1, 38.4)	
	Week 10	150	339.9 (38.2)	44.3	2.6	(39.1, 49.4)	
	Week 12	148	339.6 (38.1)	51.3	2.6	(46.1, 56.5)	
	Week 16	148	340.0 (38.4)	56.9	2.6	(51.7, 62.0)	
	Week 20	144	339.7 (38.6)	53.9	2.7	(48.7, 59.1)	
	Week 24	140	339.9 (38.9)	51.0	2.7	(45.7, 56.2)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-2.8	3.7	(-10.0, 4.5)	0.456
	Week 4			-9.0	3.7	(-16.2, -1.7)	0.016
	Week 6			-16.9	3.7	(-24.2, -9.6)	<0.001
	Week 8			-16.9	3.7	(-24.2, -9.6)	<0.001
	Week 10			-22.6	3.7	(-29.9, -15.3)	<0.001
	Week 12			-24.0	3.7	(-31.3, -16.6)	<0.001
	Week 16			-28.2	3.7	(-35.6, -20.9)	<0.001
	Week 20			-23.4	3.8	(-30.9, -16.0)	<0.001
	Week 24			-20.8	3.8	(-28.3, -13.3)	<0.001

Note(s): Red Blood Cell Count (10^4/uL)..
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_6.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—13 より引用

表 2.7.6.25－54 網状赤血球数のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	4.05 (2.11)	2.22	0.15	(1.94, 2.51)	
	Week 4	149	4.05 (2.12)	1.43	0.15	(1.14, 1.71)	
	Week 6	148	4.04 (2.12)	1.62	0.15	(1.33, 1.91)	
	Week 8	145	4.04 (2.13)	1.36	0.15	(1.07, 1.66)	
	Week 10	145	4.01 (2.13)	1.35	0.15	(1.06, 1.64)	
	Week 12	145	4.03 (2.14)	1.08	0.15	(0.78, 1.37)	
	Week 16	143	4.03 (2.15)	1.01	0.15	(0.72, 1.31)	
	Week 20	139	4.03 (2.11)	1.08	0.15	(0.78, 1.37)	
	Week 24	132	4.07 (2.12)	1.38	0.15	(1.07, 1.68)	
darbepoetin	Week 2	153	4.00 (1.98)	0.82	0.15	(0.54, 1.11)	
	Week 4	152	3.99 (1.99)	0.41	0.15	(0.12, 0.70)	
	Week 6	152	3.99 (1.99)	1.16	0.15	(0.87, 1.45)	
	Week 8	151	4.01 (1.99)	0.34	0.15	(0.05, 0.63)	
	Week 10	150	3.95 (1.93)	1.04	0.15	(0.75, 1.33)	
	Week 12	148	4.02 (1.98)	0.04	0.15	(-0.25, 0.33)	
	Week 16	148	4.00 (2.00)	-0.49	0.15	(-0.78, -0.20)	
	Week 20	144	3.97 (1.93)	-0.30	0.15	(-0.59, 0.00)	
	Week 24	140	3.96 (1.93)	-0.19	0.15	(-0.49, 0.10)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			1.40	0.21	(1.00, 1.81)	<0.001
	Week 4			1.01	0.21	(0.61, 1.42)	<0.001
	Week 6			0.46	0.21	(0.06, 0.87)	0.026
	Week 8			1.02	0.21	(0.61, 1.43)	<0.001
	Week 10			0.31	0.21	(-0.10, 0.72)	0.140
	Week 12			1.04	0.21	(0.63, 1.45)	<0.001
	Week 16			1.50	0.21	(1.09, 1.91)	<0.001
	Week 20			1.37	0.21	(0.96, 1.79)	<0.001
	Week 24			1.57	0.22	(1.15, 1.99)	<0.001

Note(s): Reticulocyte Count (10^4/uL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_11.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—14 より引用

表 2.7.6.25－55　網状赤血球率のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	12.2 (6.6)	6.3	0.4	(5.4, 7.1)	
	Week 4	149	12.2 (6.6)	3.9	0.4	(3.1, 4.8)	
	Week 6	148	12.2 (6.6)	4.6	0.4	(3.7, 5.4)	
	Week 8	145	12.2 (6.6)	3.3	0.4	(2.5, 4.1)	
	Week 10	145	12.1 (6.6)	3.1	0.4	(2.2, 3.9)	
	Week 12	145	12.2 (6.7)	2.1	0.4	(1.3, 2.9)	
	Week 16	143	12.1 (6.7)	1.9	0.4	(1.0, 2.7)	
	Week 20	139	12.2 (6.6)	1.9	0.4	(1.1, 2.8)	
	Week 24	132	12.3 (6.7)	2.8	0.4	(1.9, 3.7)	
darbepoetin	Week 2	153	11.9 (5.9)	2.1	0.4	(1.3, 2.9)	
	Week 4	152	11.8 (5.9)	0.6	0.4	(-0.2, 1.5)	
	Week 6	152	11.8 (5.9)	2.2	0.4	(1.4, 3.1)	
	Week 8	151	11.9 (5.9)	-0.2	0.4	(-1.0, 0.6)	
	Week 10	150	11.7 (5.8)	1.3	0.4	(0.5, 2.1)	
	Week 12	148	11.9 (5.9)	-1.6	0.4	(-2.4, -0.8)	
	Week 16	148	11.8 (5.9)	-3.0	0.4	(-3.9, -2.2)	
	Week 20	144	11.8 (5.8)	-2.5	0.4	(-3.3, -1.6)	
	Week 24	140	11.8 (5.8)	-2.1	0.4	(-3.0, -1.3)	
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			4.2	0.6	(3.0, 5.4)	<0.001
	Week 4			3.3	0.6	(2.2, 4.5)	<0.001
	Week 6			2.3	0.6	(1.2, 3.5)	<0.001
	Week 8			3.5	0.6	(2.4, 4.7)	<0.001
	Week 10			1.8	0.6	(0.6, 2.9)	0.003
	Week 12			3.7	0.6	(2.5, 4.9)	<0.001
	Week 16			4.9	0.6	(3.7, 6.1)	<0.001
	Week 20			4.4	0.6	(3.2, 5.6)	<0.001
	Week 24			4.9	0.6	(3.7, 6.2)	<0.001

Note(s): Reticulocyte Ratio (%).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_16.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—15 より引用

(11)　EPO

MMRM を用いた MT-6548 群の EPO のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－56, MT-6548 群の EPO の記述統計量を表 2.7.6.25－57 に示した．EPO は，全集団を対象に記載した．

MMRM を用いた EPO の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -0.24 mIU/mL 及び -2.74～2.26 mIU/mL であった．また，2 週～24 週後における EPO の最大値は 216.0 mIU/mL であった．

表 2.7.6.25－56　エリスロポエチンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	149	15.37 (16.02)	0.75	1.20	(-1.61, 3.11)
	Week 4	147	15.40 (16.13)	-0.67	1.21	(-3.05, 1.71)
	Week 6	146	15.40 (16.18)	0.96	1.21	(-1.42, 3.34)
	Week 12	143	14.58 (13.35)	1.02	1.22	(-1.38, 3.43)
	Week 24	130	14.16 (13.03)	-0.24	1.27	(-2.74, 2.26)

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_31.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—16 より引用

表 2.7.6.25－57　エリスロポエチンの記述統計量（FAS）

Treatment Group	Visit	Absolute						Change from Baseline						
		N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	149	15.37	16.02	11.10	(2.8, 126.0)	(12.78, 17.97)							
	Week 2	151	15.77	12.67	12.40	(3.6, 99.0)	(13.73, 17.81)	149	0.51	11.58	0.60	(-48.1, 45.4)	(-1.36, 2.39)	0.589
	Week 4	149	14.24	12.31	10.90	(3.6, 90.4)	(12.25, 16.24)	147	-1.06	11.44	-0.10	(-66.3, 25.4)	(-2.92, 0.81)	0.265
	Week 6	148	15.80	19.98	11.05	(3.0, 216.0)	(12.56, 19.05)	146	0.54	23.03	0.65	(-107.1, 206.4)	(-3.23, 4.31)	0.777
	Week 12	145	15.49	22.58	10.40	(2.8, 205.0)	(11.78, 19.19)	143	1.02	19.36	0.20	(-61.9, 131.0)	(-2.18, 4.22)	0.531
	Week 24	132	14.30	13.95	10.75	(2.7, 94.1)	(11.90, 16.70)	130	0.25	11.27	0.00	(-59.3, 65.5)	(-1.70, 2.21)	0.797
	Week 24 (LOCF)	151	14.53	13.44	11.10	(2.2, 94.1)	(12.37, 16.69)	149	-0.74	14.83	-0.20	(-107.1, 65.5)	(-3.14, 1.66)	0.544

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_10_1_31.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—17 より引用

(12)　脂質関連評価項目

MMRM を用いた総コレステロール，LDL-C，HDL-C，LDL-C／HDL-C 比及び中性脂肪のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－58，表 2.7.6.25－59，表 2.7.6.25－60，表 2.7.6.25－61 及び表 2.7.6.25－62 に示した．脂質関連評価項目は，全集団を対象に記載した．

MMRM を用いた総コレステロールの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 5.2 mg/dL 及び 1.4～8.9 mg/dL，darbepoetin 群で 6.2 mg/dL 及び 2.6～9.9 mg/dL であった．MMRM を用いた総コレステロールの 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-1.1 mg/dL 及び -6.3～4.2 mg/dL であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p = 0.693）．

MMRM を用いた LDL-C の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 1.0 mg/dL 及び -1.9～4.0 mg/dL，darbepoetin 群で 1.4 mg/dL 及び -1.5～4.3 mg/dL であった．MMRM を用いた LDL-C の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-0.4 mg/dL 及び -4.5～3.8 mg/dL であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p = 0.868）．

MMRM を用いた HDL-C の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -1.6 mg/dL 及び -2.9～ -0.2 mg/dL，darbepoetin 群で 3.4 mg/dL 及び 2.1～4.7 mg/dL であった．MMRM を用いた HDL-C の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-4.9 mg/dL 及び -6.8～ -3.1 mg/dL であり，統計学的に有意な差が認められた（p < 0.001）．

MMRM を用いた LDL-C／HDL-C 比の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.07 及び 0.00～0.15，darbepoetin 群で -0.08 及び -0.15～ -0.01 であった．MMRM を用いた LDL-C／HDL-C 比の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，0.15 及び 0.05～0.25 であり，統計学的に有意な差が認められた（p = 0.003）．

MMRM を用いた中性脂肪の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 27.0 mg/dL 及び 15.9～38.1 mg/dL，darbepoetin 群で -0.9 mg/dL 及び -11.8～9.9 mg/dL であった．MMRM を用いた中性脂肪の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，27.9 mg/dL 及び 12.4～43.5 mg/dL であり，統計学的に有意な差が認められた（p < 0.001）．

表 2.7.6.25－58　総コレステロールのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

		Change from Baseline						Percent Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	179.9 (37.1)	0.0	1.8	(-3.6, 3.6)		151	0.0	1.0	(-2.0, 2.0)	
	Week 4	149	179.6 (37.0)	-3.5	1.8	(-7.1, 0.1)		149	-1.9	1.0	(-3.9, 0.1)	
	Week 6	148	179.6 (37.1)	-4.2	1.8	(-7.8, -0.6)		148	-2.1	1.0	(-4.1, -0.1)	
	Week 8	145	179.2 (37.3)	-1.7	1.9	(-5.4, 1.9)		145	-0.8	1.0	(-2.8, 1.3)	
	Week 10	145	179.0 (37.2)	-2.2	1.9	(-5.9, 1.4)		145	-0.9	1.0	(-2.9, 1.2)	
	Week 12	145	179.0 (37.2)	0.1	1.9	(-3.6, 3.7)		145	0.5	1.0	(-1.5, 2.6)	
	Week 16	143	179.3 (37.4)	2.3	1.9	(-1.4, 5.9)		143	1.9	1.0	(-0.1, 4.0)	
	Week 20	139	179.8 (37.2)	2.1	1.9	(-1.5, 5.8)		139	2.0	1.0	(0.0, 4.1)	
	Week 24	132	180.0 (36.2)	5.2	1.9	(1.4, 8.9)		132	3.5	1.1	(1.4, 5.6)	
darbepoetin												
	Week 2	153	175.9 (36.9)	0.0	1.8	(-3.6, 3.6)		153	0.3	1.0	(-1.7, 2.3)	
	Week 4	152	176.0 (37.0)	-2.5	1.8	(-6.1, 1.1)		152	-1.2	1.0	(-3.2, 0.8)	
	Week 6	152	176.0 (37.0)	-1.5	1.8	(-5.0, 2.1)		152	-0.5	1.0	(-2.5, 1.5)	
	Week 8	151	176.3 (37.0)	-1.5	1.8	(-5.1, 2.1)		151	-0.3	1.0	(-2.3, 1.7)	
	Week 10	150	175.3 (36.5)	-1.7	1.8	(-5.3, 1.9)		150	-0.4	1.0	(-2.4, 1.6)	
	Week 12	148	175.9 (37.3)	-0.6	1.8	(-4.2, 3.0)		148	0.2	1.0	(-1.9, 2.2)	
	Week 16	148	176.0 (37.2)	-0.4	1.8	(-4.0, 3.2)		148	0.4	1.0	(-1.6, 2.4)	
	Week 20	144	174.1 (35.8)	5.6	1.9	(1.9, 9.2)		144	3.9	1.0	(1.9, 5.9)	
	Week 24	140	175.4 (35.8)	6.2	1.9	(2.6, 9.9)		140	4.0	1.0	(2.0, 6.1)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			0.0	2.6	(-5.1, 5.0)	0.986		-0.3	1.4	(-3.2, 2.5)	0.811
	Week 4			-1.0	2.6	(-6.1, 4.1)	0.702		-0.6	1.4	(-3.5, 2.2)	0.653
	Week 6			-2.8	2.6	(-7.8, 2.3)	0.287		-1.6	1.4	(-4.4, 1.2)	0.267
	Week 8			-0.3	2.6	(-5.4, 4.8)	0.919		-0.4	1.5	(-3.3, 2.4)	0.768
	Week 10			-0.5	2.6	(-5.6, 4.6)	0.849		-0.5	1.5	(-3.3, 2.4)	0.757
	Week 12			0.6	2.6	(-4.5, 5.8)	0.807		0.4	1.5	(-2.5, 3.2)	0.794
	Week 16			2.7	2.6	(-2.4, 7.8)	0.299		1.5	1.5	(-1.3, 4.4)	0.292
	Week 20			-3.4	2.6	(-8.6, 1.8)	0.196		-1.9	1.5	(-4.8, 1.0)	0.194
	Week 24			-1.1	2.7	(-6.3, 4.2)	0.693		-0.5	1.5	(-3.4, 2.4)	0.733

Note(s): Total Cholesterol (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_12.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—18 より引用

表 2.7.6.25－59　LDL-C のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

		Change from Baseline						Percent Change from Baseline				
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	100.4 (29.7)	-0.6	1.4	(-3.5, 2.2)		151	-0.3	1.5	(-3.2, 2.6)	
	Week 4	149	100.3 (29.6)	-2.7	1.5	(-5.5, 0.2)		149	-2.2	1.5	(-5.1, 0.8)	
	Week 6	148	100.3 (29.7)	-3.7	1.5	(-6.5, -0.8)		148	-3.2	1.5	(-6.1, -0.2)	
	Week 8	145	100.1 (29.8)	-1.3	1.5	(-4.2, 1.5)		145	-0.7	1.5	(-3.7, 2.2)	
	Week 10	145	100.4 (30.0)	-1.8	1.5	(-4.6, 1.1)		145	-0.8	1.5	(-3.8, 2.1)	
	Week 12	145	100.2 (29.9)	-0.3	1.5	(-3.2, 2.6)		145	0.7	1.5	(-2.3, 3.6)	
	Week 16	143	100.3 (30.1)	1.0	1.5	(-1.9, 3.9)		143	1.7	1.5	(-1.3, 4.7)	
	Week 20	139	100.8 (30.2)	-0.2	1.5	(-3.1, 2.7)		139	1.1	1.5	(-1.9, 4.1)	
	Week 24	132	100.8 (29.5)	1.0	1.5	(-1.9, 4.0)		132	2.0	1.6	(-1.1, 5.0)	
darbepoetin												
	Week 2	153	95.0 (29.2)	-0.2	1.4	(-3.1, 2.6)		153	0.7	1.5	(-2.2, 3.6)	
	Week 4	152	95.0 (29.3)	-1.3	1.4	(-4.1, 1.5)		152	-0.6	1.5	(-3.5, 2.3)	
	Week 6	152	95.0 (29.3)	-0.3	1.4	(-3.1, 2.5)		152	0.6	1.5	(-2.3, 3.6)	
	Week 8	151	95.2 (29.3)	-1.5	1.4	(-4.3, 1.3)		151	-0.2	1.5	(-3.2, 2.7)	
	Week 10	150	94.5 (29.0)	-0.6	1.4	(-3.5, 2.2)		150	0.5	1.5	(-2.4, 3.5)	
	Week 12	148	94.8 (29.4)	-0.5	1.5	(-3.4, 2.4)		148	0.7	1.5	(-2.2, 3.6)	
	Week 16	148	94.9 (29.3)	-1.0	1.5	(-3.9, 1.8)		148	0.4	1.5	(-2.5, 3.3)	
	Week 20	144	94.0 (28.7)	1.8	1.5	(-1.0, 4.7)		144	3.4	1.5	(0.4, 6.3)	
	Week 24	140	94.6 (28.7)	1.4	1.5	(-1.5, 4.3)		140	2.7	1.5	(-0.3, 5.7)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			-0.4	2.0	(-4.4, 3.6)	0.841		-1.0	2.1	(-5.2, 3.1)	0.627
	Week 4			-1.4	2.0	(-5.4, 2.6)	0.502		-1.5	2.1	(-5.7, 2.6)	0.466
	Week 6			-3.4	2.1	(-7.4, 0.7)	0.102		-3.8	2.1	(-8.0, 0.3)	0.071
	Week 8			0.2	2.1	(-3.9, 4.2)	0.939		-0.5	2.1	(-4.7, 3.7)	0.818
	Week 10			-1.1	2.1	(-5.2, 2.9)	0.580		-1.4	2.1	(-5.6, 2.8)	0.513
	Week 12			0.2	2.1	(-3.8, 4.3)	0.913		-0.1	2.1	(-4.2, 4.1)	0.981
	Week 16			2.0	2.1	(-2.0, 6.1)	0.327		1.3	2.1	(-2.9, 5.5)	0.548
	Week 20			-2.0	2.1	(-6.1, 2.1)	0.337		-2.3	2.1	(-6.5, 2.0)	0.293
	Week 24			-0.4	2.1	(-4.5, 3.8)	0.868		-0.7	2.2	(-5.0, 3.5)	0.732

Note(s): LDL-C (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_13.sas

5.3.5.1—6 表 11.4.1—19 より引用