略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DHEA-S	dehydroepiandrosterone sulfate	デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
DILI	drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子
HD-CKD	hemodialysis dependent chronic kidney disease	血液透析を実施中の慢性腎臓病
HIF	hypoxia inducible factor	低酸素誘導因子
HIF-PH	hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase	低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素
Kt/V	-	標準化透析量
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	国際医薬用語集日本語版
NDD-CKD	nondialysis dependent chronic kidney disease	保存期慢性腎臓病
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポータ
PD-CKD	peritoneal dialysis chronic kidney disease	腹膜透析を実施中の慢性腎臓病
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
UGT	uridine-5’-diphospho-α-D-glucuronosyltransferase	ウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

保存期慢性腎臓病（以下，NDD-CKD），血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下，HD-CKD）及び腹膜透析を実施中の慢性腎臓病（以下，PD-CKD）に伴う貧血を有する患者における MT-6548 の安全性は，国内で実施した 6 試験及び海外で実施した 1 試験の合計 7 試験を評価資料，海外で実施した合計 4 試験を参考資料として評価した．

評価資料及び参考資料とした治験の一覧を表 2.7.4.1－1 に示した．各試験の安全性結果はそれぞれ M2.7.6 の該当する項に示した．

表 2.7.4.1－1　評価資料及び参考資料とした治験の一覧

試験番号	試験名	実施国	評価/参考
MT-6548-J01	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	国内	評価
MT-6548-J02	国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験	国内	評価
MT-6548-J03	国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験	国内	評価
MT-6548-J04	国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験	国内	評価
CI-0021	国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験	国内	評価
CI-0022	国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験	国内	評価
CI-0010	Thorough QT／QTc 試験	海外	評価
CI-0004	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたパイロット試験	海外	参考
CI-0005	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした反復投与試験	海外	参考
CI-0007	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	海外	参考
CI-0011	第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験	海外	参考

NDD-CKD 患者における安全性は MT-6548-J01 試験及び CI-0021 試験を，PD-CKD 患者における安全性は MT-6548-J02 試験を，HD-CKD 患者における安全性は MT-6548-J03 試験，MT-6548-J04 試験及び CI-0022 試験を用いて評価した．なお，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験は 52 週間の治験であるが，治療期間開始から 24 週後までの治療期間 I 期の結果を用いて評価した結果を 2.7.4.1～2.7.4.5 に，治療期間開始から 52 週後（後観察期間含む）までの治療期間 I 期及び治療期間 II 期の結果を用いて評価した結果を 2.7.4.8 に示した．QT 延長は CI-0010 試験を用いて評価した．

MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験，MT-6548-J04 試験，CI-0021 試験及び CI-0022 試験の計 6 試験は，有効性と安全性の両方の評価に用いた治験であり，それぞれの治験の要約を表 2.7.3.1—1 に記載した．安全性評価のみに用いた CI-0010 試験の要約を表 2.7.4.1－2 に示した．

表 2.7.4.1－2　CI-0010 試験の要約

試験 番号	施設数 場所	試験開始日 登録状況 試験終了日 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬 比較対照薬 投与量 投与方法 投与経路	試験の目的	登録時/完了時の被験者数	試験期間	男性/女性 年齢の中央値 (範囲)	対象 選択基準	主たるエンドポイント	添付資料番号 (評価/参考)
CI-0010	1 施設 海外	2014/1/8 完了 2014/4/26 50/52	単施設, ランダム化, 一部二重盲検, プラセボ対照, 陽性対照, 4 期クロスオーバー	被験薬: MT-6548 600 mg,1200 mg 単回経口投与 比較対照薬: モキシフロキサシン 400 mg, 単回経口投与 プラセボ,単回経口投与	QT/QTc に与える影響	ABCD[a]:13/12 BDAC:13/13 CADB:12/11 DCBA:12/11	単回	24/26,39.5(20,55)	健康成人	HR,PR 間隔,QRS 間隔,T 波形,QTcF 間隔,有害事象	5.3.4.1—1 (評価)

a A：MT-6548 プラセボ，B：MT-6548 600 mg，C：MT-6548 1200 mg，D：モキシフロキサシン 400 mg
HR：心拍数

2.7.4.1.1.2　安全性評価計画

2.7.4.1.1.2.1　対照薬との比較による安全性成績の検討

MT-6548 のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）と比較した安全性は，国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験）及び国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）を用いて評価した．評価はそれぞれの治験の結果を用いて行った．なお，以降，MT-6548-J01 試験の被験者のうち，未治療又は既承認薬を一定期間 Wash-out した患者集団を Correction 集団，既承認の腎性貧血治療薬で治療されている患者集団を Conversion 集団と記載した．

2.7.4.1.1.2.2　統合解析による安全性成績の検討

国内における慢性腎臓病（以下，CKD）に伴う貧血患者を対象とした治験の安全性統合解析に使用した治験の一覧を表 2.7.4.1－3 に示した．

MT-6548 の包括的な安全性及び NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者の病期別の安全性は，国内で実施した CKD に伴う貧血患者を対象とした全 6 試験｛国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験），国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J02 試験），国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）及び国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J04 試験），国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0021 試験），国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0022 試験）｝を統合して評価した．本統合集団を日本人患者統合集団（以下，ISS-1）とした．統合解析の妥当性及び目的は以下のとおりである．

統合解析に用いた全 6 試験は投与量（150～600 mg の間で調節）や安全性評価項目，選択基準及び除外基準などの治験デザインが類似しており，NDD-CKD，PD-CKD 及び HD-CKD という一連の病態に伴う貧血患者を対象とした治験である．国内第 II 相試験及び MT-6548-J03 試験は二重盲検試験であり，MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験及び MT-6548-J04 試験は非盲検試験であった．国内第 II 相試験，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験は対照群を設定しランダム化割付を行ったが，MT-6548-J02 試験及び MT-6548-J04 試験は MT-6548 群のみ設定した点が異なっていた．しかし，6 試験を統合して評価対象被験者数を増やすことにより，日本人患者における MT-6548 の包括的な安全性の評価が可能になると判断した．更に，ISS-1 の結果を病期別（NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者，PD-CKD 患者）に示すことで，病期間の比較検討も行った．なお，国内第 II 相試験でプラセボ群に割付けられた被験者のデータは，MT-6548 錠の投与に切替えられた用量調節維持期間のデータのみを ISS-1 に統合し，用量調節維持期間の開始時をベースライン値として評価した．また，一部の安全性評価項目については ISS-1 で

評価せず，各試験の結果を用いて評価した．

本資料で評価に用いた安全性評価項目の一覧を表 2.7.4.1－4 に示した．

表 2.7.4.1－3　安全性統合解析（ISS-1）に使用した治験の一覧

試験番号	試験名	対象	実施国	登録被験者数	対照薬	治験期間	分類	添付資料番号
MT-6548-J01	国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験	NDD-CKD	日本	304	ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)	52 週	評価	5.3.5.1—6 5.3.5.1—8
MT-6548-J02	国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験	PD-CKD	日本	42	なし	24 週	評価	5.3.5.2—1
MT-6548-J03	国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験	HD-CKD	日本	323	ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)	52 週	評価	5.3.5.1—7 5.3.5.1—9
MT-6548-J04	国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験	HD-CKD	日本	24	なし	24 週	評価	5.3.5.2—2
CI-0021	国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験	NDD-CKD	日本	51	プラセボ	主要有効性評価期間:6 週 用量調節維持期間:10 週 (プラセボ群のデータは用量調節維持期間の MT-6548 投与時データのみとし,ベースラインは 6 週後のデータを使用した.)	評価	5.3.5.1—1
CI-0022	国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験	HD-CKD	日本	51	プラセボ	主要有効性評価期間:6 週 用量調節維持期間:10 週 (プラセボ群のデータは用量調節維持期間の MT-6548 投与時データのみとし,ベースラインは 6 週後のデータを使用した.)	評価	5.3.5.1—2

表 2.7.4.1－4　本資料で評価に用いた安全性評価項目一覧

分類	検査項目	MT-6548-J01	MT-6548-J02	MT-6548-J03	MT-6548-J04	CI-0021	CI-0022
血液学的検査	Hb 値	○	○	○	○	○	○
	ヘマトクリット	○	○	○	○	○	○
	RBC	○	○	○	○	○	○
	MCV	○	○	○	○	○	○
	MCH	○	○	○	○	○	○
	MCHC	○	○	○	○	○	○
	RDW	○	○	○	○	○	○
	血小板数	○	○	○	○	○	○
	WBC	○	○	○	○	○	○
	好中球	○	○	○	○	○	○
	リンパ球	○	○	○	○	○	○
	単球	○	○	○	○	○	○
	好酸球	○	○	○	○	○	○
	好塩基球	○	○	○	○	○	○
	網状赤血球(数・率)	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査	総蛋白	○	○	○	○	○	○
	アルブミン	○	○	○	○	○	○
	血糖	○	○	○	○	○	○
	尿素窒素	○	○	○	○	○	○
	クレアチニン	○	○	○	○	○	○
	eGFR	○	×	×	×	○	×
	尿酸	○	○	○	○	○	○
	CPK	○	○	○	○	○	○
	総ビリルビン	○	○	○	○	○	○
	AST	○	○	○	○	○	○
	ALT	○	○	○	○	○	○
	ALP	○	○	○	○	○	○
	LDH	○	○	○	○	○	○
	γ-GTP	○	○	○	○	×	×
	血清 Na	○	○	○	○	○	○
	血清 K	○	○	○	○	○	○
	血清 Cl	○	○	○	○	○	○
	血清 Ca	○	○	○	○	○	○
	血清 P	○	○	○	○	○	○
	血清 Mg	○	○	○	○	×	×
	重炭酸塩	○	○	○	○	○	○
	総コレステロール	○	○	○	○	○	○
	LDL-C	○	○	○	○	×	×
	HDL-C	○	○	○	○	×	×
	中性脂肪	○	○	○	○	×	×
免疫検査	C 反応性蛋白	○	○	○	○	○	○
内分泌学検査	DHEA-S	○	×	○	×	×	×
研究検査	VEGF	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン	収縮期血圧	○	○	○	○	○	○
	拡張期血圧	○	○	○	○	○	○
	脈拍数	○	○	○	○	×	×
	心拍数	×	×	×	×	○	○
尿検査(定性)	糖	○	○	×	×	×	×
	蛋白	○	○	×	×	×	×
	ウロビリノーゲン	○	○	×	×	×	×
	潜血	○	○	×	×	×	×
尿検査(定量)	尿中アルブミン/クレアチニン比	○	×	×	×	×	×
	尿蛋白/クレアチニン比	○	×	×	×	×	×
－	安静時標準 12 誘導心電図	○	○	○	○	×	×
－	体重[a]	○	○	○	○	×	×
－	眼底検査	○	○	○	○	×	×

表 2.7.4.1－4　本資料で評価に用いた安全性評価項目一覧（続き）

分類	検査項目	MT-6548-J01	MT-6548-J02	MT-6548-J03	MT-6548-J04	CI-0021	CI-0022
－	胸部 X 線検査	○	○	○	○	×	×
透析関連	ドライウェイト[b]	×	×	○	○	×	○
	Kt/V[c]	×	×	○	○	×	×

a 次のとおり測定した値を評価した.
MT-6548-J01 試験：規定来院時に測定した値，MT-6548-J02 試験：規定来院時に測定した値から透析液重量を除いた値，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験：透析前後に測定した値

b 次のとおり設定又は定義した値を評価した.
MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験：規定来院時に治験責任（分担）医師が設定，CI-0022 試験：規定来院時の透析後の体重の測定値

c 次式で定義した値を評価した.
$Kt/V=-\ln(Ct/C0-0.008\times t)+(4-3.5\times Ct/C0)\times(BW0-BWt)/(BWt)$
t：透析時間，C0：透析前尿素窒素濃度，Ct：透析後尿素窒素濃度，BW0：透析前体重，BWt：透析後体重

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳及び中止の情報

(1)　安全性評価に使用した国内第 II 相及び第 III 相試験

安全性評価に使用した国内第 II 相及び第 III 相試験における被験者の治験完了及び中止の内訳を表 2.7.4.1－5 に示した．各試験の安全性解析対象集団は，MT-6548 群では MT-6548-J01 試験で 151 名，MT-6548-J02 試験で 42 名，MT-6548-J03 試験で 162 名，MT-6548-J04 試験で 24 名，CI-0021 試験で 51 名，CI-0022 試験で 51 名であり，darbepoetin 群では MT-6548-J01 試験で 153 名，MT-6548-J03 試験で 161 名であった．

表 2.7.4.1－5　被験者の治験完了及び中止の内訳（国内第 II 相及び第 III 相試験）

Study	Disposition Description	MT-6548	darbepoetin
MT-6548-J01	Subjects enrolled in Treatment Period	151	153
	Subjects in Safety Analysis Set	151 (100.0)	153 (100.0)
	Subjects completed	130 (86.1)	141 (92.2)
	Subjects withdrawn	21 (13.9)	12 (7.8)
	Subjects received rescue therapy	2 (1.3)	1 (0.7)
MT-6548-J02	Subjects enrolled in Treatment Period	42	-
	Subjects in Safety Analysis Set	42 (100.0)	-
	Subjects completed	36 (85.7)	-
	Subjects withdrawn	6 (14.3)	-
	Subjects received rescue therapy	2 (4.8)	-
MT-6548-J03	Subjects enrolled in Treatment Period	162	161
	Subjects in Safety Analysis Set	162 (100.0)	161 (100.0)
	Subjects completed	136 (84.0)	152 (94.4)
	Subjects withdrawn	26 (16.0)	9 (5.6)
	Subjects received rescue therapy	6 (3.7)	1 (0.6)
MT-6548-J04	Subjects enrolled in Treatment Period	24	-
	Subjects in Safety Analysis Set	24 (100.0)	-
	Subjects completed	21 (87.5)	-
	Subjects withdrawn	3 (12.5)	-
	Subjects received rescue therapy	5 (20.8)	-
CI-0021	Subjects enrolled in Treatment Period	51	-
	Subjects in Safety Analysis Set	51 (100.0)	-
	Subjects completed	46 (90.2)	-
	Subjects withdrawn	5 (9.8)	-
	Subjects received rescue therapy	4 (7.8)	-
CI-0022	Subjects enrolled in Treatment Period	51	-
	Subjects in Safety Analysis Set	51 (100.0)	-
	Subjects completed	40 (78.4)	-
	Subjects withdrawn	11 (21.6)	-
	Subjects received rescue therapy	10 (19.6)	-

Note(s): Percentages are based on the number of subjects enrolled in Treatment Period.
Source: t_14_1_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.1.1.2 より引用

(2)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

被験者の中止割合及びその理由を表 2.7.4.1－6 に示した．被験者の中止割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 13.9%及び 7.8%であり，MT-6548 群の方が高かった．MT-6548 群の中止理由は「被験者による中止の申し入れ」が最も多く（4.6%，7 名），次いで「有害事象」（3.3%，5 名），「血液透析又は腹膜透析の開始又は腎移植の実施」（3.3%，5 名），「救済治療の実施」（1.3%，2 名）及び「その他」（1.3%，2 名）であった．「Hb 値を目標範囲にコントロールすることが困難」による中止は，MT-6548 群では認められなかった．

表 2.7.4.1－6　被験者の中止割合及びその理由（MT-6548-J01 試験）

	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_3_1.sas

5.3.5.1—6 表 10.1—1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

被験者の中止割合及びその理由を表 2.7.4.1－7 に示した．被験者の中止割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 16.0%及び 5.6%であり，MT-6548 群の方が高かった．MT-6548 群の中止理由は「被験者による中止の申し入れ」（6.2%，10 名）及び「有害事象」（6.2%，10 名）が最も多く，次いで「Hb 値を目標範囲にコントロールすることが困難」（2.5%，4 名）及び「救済治療の実施」（1.2%，2 名）であった．

表 2.7.4.1－7　被験者の中止割合及びその理由（MT-6548-J03 試験）

	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Subject discontinued during treatment period 1	n (%)	26 (16.0)	9 (5.6)
Primary reason for discontinuation			
Subject withdrawal of consent	n (%)	10 (6.2)	2 (1.2)
Inappropriate for participating in the study	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events	n (%)	10 (6.2)	4 (2.5)
Conducting rescue therapy before completing the scheduled examinations at Week 24	n (%)	2 (1.2)	1 (0.6)
Hyperviscosity syndrome, difficult to control of Hb within target range	n (%)	4 (2.5)	0 (0.0)
No longer require hemodialysis or hemodiafiltration treatment	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Initiation of a renal transplant	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proven to be pregnant	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other, Investigator discretion	n (%)	0 (0.0)	2 (1.2)

Data Source: Listing 16.2.1.4
Source: t_14_1_2_1.sas

5.3.5.1—7 表 10.1—1 より引用

(3)　ISS-1

ISS-1 における被験者の治験完了及び中止の内訳を表 2.7.4.1－8 に示した．安全性解析対象集団は全体で 481 名（NDD-CKD 患者 202 名，HD-CKD 患者 237 名，PD-CKD 患者 42 名）であった．

ISS-1 における被験者の中止割合及びその理由を表 2.7.4.1－9 に示した．被験者の中止割合は，全体で 15.0%（72／481 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 12.9%（26／202 名），16.9%（40／237 名）及び 14.3%（6／42 名）であった．被験者の中止割合は，病期間で大きな違いはなかった．

国内第 II 相及び第 III 相試験では中止基準の設定が異なるため，国内第 II 相及び第 III 相試験それぞれで中止理由を検討した．

国内第 III 相試験における中止理由は，全体で「有害事象」が最も多く（20 名），病期別には NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 5 名，12 名及び 3 名であった．次いで「被験者による中止の申し入れ」が全体で 17 名，病期別にはそれぞれ 7 名，10 名及び 0 名，「Hb 値を目標範囲にコントロールすることが困難」が全体で 6 名，病期別にはそれぞれ 0 名，4 名及び 2 名，「血液透析又は腹膜透析の開始又は腎移植の実施」が全体で 5 名，病期別にはそれぞれ 5 名，0 名及び 0 名，「救済治療の実施」が全体で 4 名，病期別にはそれぞれ 2 名，2 名及び 0 名，「その他」が全体で 4 名，病期別にはそれぞれ 2 名，1 名及び 1 名であった．なお，中止に至った有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.4.1 に示した．

国内第 II 相試験における中止理由は，全体で「赤血球造血刺激因子（以下，ESA）救済治療又は輸血を必要とする貧血の悪化」が最も多く（8 名），すべて HD-CKD 患者で認められた．次いで「医師判断」が 5 名すべて NDD-CKD 患者に認められ，「追跡不能」，「被験者による中止の申し入れ」及び「その他」が各 1 名いずれも HD-CKD 患者で認められた．

表 2.7.4.1－8　被験者の治験完了及び中止の内訳（ISS-1）

Disposition Description	MT-6548 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Subjects enrolled in Treatment Period	202	237	42	481
Subjects in Safety Analysis Set	202 (100.0)	237 (100.0)	42 (100.0)	481 (100.0)
Subjects completed	176 (87.1)	197 (83.1)	36 (85.7)	409 (85.0)
Subjects withdrawn	26 (12.9)	40 (16.9)	6 (14.3)	72 (15.0)
Subjects received rescue therapy	6 (3.0)	21 (8.9)	2 (4.8)	29 (6.0)

Note(s): Percentages are based on the number of subjects enrolled in Treatment Period.
Source: t_14_1_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.1.1.1 より引用

表 2.7.4.1－9　被験者の中止割合及びその理由（ISS-1）

	MT-6548			
	NDD (N=202) n (%)	HD (N=237) n (%)	PD (N=42) n (%)	Total (N=481) n (%)
Subject discontinued during treatment period	26 (12.9)	40 (16.9)	6 (14.3)	72 (15.0)
Primary reason for discontinuation (Phase3 J01-J04)				
Subject withdrawal of consent	7 (3.5)	10 (4.2)	0 (0.0)	17 (3.5)
Inappropriate for participating in the study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events	5 (2.5)	12 (5.1)	3 (7.1)	20 (4.2)
Conducting rescue therapy before completing the scheduled examinations at Week 24	2 (1.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)
Hyperviscosity syndrome, difficult to control of Hb within target range	0 (0.0)	4 (1.7)	2 (4.8)	6 (1.2)
No longer require hemodialysis or hemodiafiltration treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Initiation of chronic hemodialysis or peritoneal dialysis or a renal transplant	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)
Discontinuation of peritoneal dialysis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Proven to be pregnant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other, Investigator discretion	2 (1.0)	1 (0.4)	1 (2.4)	4 (0.8)
Primary reason for discontinuation (Phase2 CI-0021, CI-0022)				
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (0.4)	-	1 (0.2)
Worsening of anemia requiring ESA rescue or blood transfusion	0 (0.0)	8 (3.4)	-	8 (1.7)
Unacceptable toxicity or drug intolerability	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Investigator discretion	5 (2.5)	0 (0.0)	-	5 (1.0)
Subject withdrawal of consent	0 (0.0)	1 (0.4)	-	1 (0.2)
Subject becomes pregnant	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Subject receives kidney transplant	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Other reasons	0 (0.0)	1 (0.4)	-	1 (0.2)

Source: t_14_1_1_3.sas

5.3.5.3—2 Table 14.1.1.3 より引用

2.7.4.1.2.2　治験薬の投与期間

(1)　安全性評価に使用した国内第 II 相及び第 III 相試験

安全性評価に使用した国内第 II 相及び第 III 相試験における治験薬の投与期間を表 2.7.4.1－10 に示した.

MT-6548 の投与期間（平均値±SD）は，MT-6548 群では MT-6548-J01 試験で 159.0±27.8 日，MT-6548-J02 試験で 155.2±35.2 日，MT-6548-J03 試験で 152.8±38.8 日，MT-6548-J04 試験で 151.0±46.3 日，CI-0021 試験で 97.6±20.7 日，CI-0022 試験で 90.4±36.4 日であった. 投与期間が国内第 III 相試験は 24 週，国内第 II 相試験は 16 週と異なっていたものの，投与期間の区分別は，いずれの治験でも「85 日以上」が最も多かった.

darbepoetin 群の投与期間（平均値±SD）は MT-6548-J01 試験で 162.6±18.8 日，MT-6548-J03 試験で 163.6±21.7 日であり，投与期間の区分別ではいずれの治験でも「85 日以上」が最も多かった.

表 2.7.4.1－10　治験薬の投与期間（国内第 II 相及び第 III 相試験）

Characteristic	Study	Category	Statistic	MT-6548 (N=481)	darbepoetin (N=314)
Duration of Exposure (days)	MT-6548-J01		N	151	153
			Mean	159.0	162.6
			SD	27.8	18.8
			Median	168.0	168.0
			Minimum, Maximum	(14, 175)	(34, 175)
		1<= to <=42	n (%)	4 (2.6)	1 (0.7)
		43<= to <=84	n (%)	3 (2.0)	3 (2.0)
		>=85	n (%)	144 (95.4)	149 (97.4)
	MT-6548-J02		N	42	-
			Mean	155.2	-
			SD	35.2	-
			Median	168.0	-
			Minimum, Maximum	(38, 175)	-
		1<= to <=42	n (%)	1 (2.4)	-
		43<= to <=84	n (%)	4 (9.5)	-
		>=85	n (%)	37 (88.1)	-
	MT-6548-J03		N	162	161
			Mean	152.8	163.6
			SD	38.8	21.7
			Median	168.0	168.0
			Minimum, Maximum	(9, 170)	(4, 175)
		1<= to <=42	n (%)	8 (4.9)	2 (1.2)
		43<= to <=84	n (%)	10 (6.2)	2 (1.2)
		>=85	n (%)	144 (88.9)	157 (97.5)
	MT-6548-J04		N	24	-
			Mean	151.0	-
			SD	46.3	-
			Median	168.0	-
			Minimum, Maximum	(7, 170)	-
		1<= to <=42	n (%)	2 (8.3)	-
		43<= to <=84	n (%)	1 (4.2)	-
		>=85	n (%)	21 (87.5)	-

表 2.7.4.1－10　治験薬の投与期間（国内第 II 相及び第 III 相試験）（続き）

Characteristic	Study	Category	Statistic	MT-6548 (N=481)	darbepoetin (N=314)
	CI-0021		N	51	-
			Mean	97.6	-
			SD	20.7	-
			Median	112.0	-
			Minimum, Maximum	(50, 114)	-
		1<= to <=42	n (%)	0 (0.0)	-
		43<= to <=84	n (%)	16 (31.4)	-
		>=85	n (%)	35 (68.6)	-
	CI-0022		N	51	-
			Mean	90.4	-
			SD	36.4	-
			Median	112.0	-
			Minimum, Maximum	(7, 113)	-
		1<= to <=42	n (%)	9 (17.6)	-
		43<= to <=84	n (%)	6 (11.8)	-
		>=85	n (%)	36 (70.6)	-

Source: t_14_1_3_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.1.3.1.2 より引用

(2)　ISS-1

ISS-1 における治験薬の投与期間を表 2.7.4.1－11 に示した.

治験薬の投与期間（平均値±SD）は全体で 142.4±42.2 日であり，病期別では NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 143.5±37.4 日，139.2±46.6 日及び 155.2±35.2 日であった．PD-CKD 患者の集計には，投与期間が短い国内第 II 相試験のデータが含まれていないため，他の病期と比較して投与期間の平均値がわずかに長かった．投与期間の平均値はいずれの病期でもおおむね 20 週を超えており，投与期間の区分別では，いずれの病期でも「85 日以上」が最も多かった.

表 2.7.4.1－11　治験薬の投与期間（ISS-1）

Characteristic	Category	Statistic	MT-6548 NDD (N=202)	MT-6548 HD (N=237)	MT-6548 PD (N=42)	MT-6548 Total (N=481)
Duration of Exposure (days)		N	202	237	42	481
		Mean	143.5	139.2	155.2	142.4
		SD	37.4	46.6	35.2	42.2
		Median	164.5	168.0	168.0	168.0
		Minimum, Maximum	(14, 175)	(7, 170)	(38, 175)	(7, 175)
	1<= to <=42	n (%)	4 (2.0)	19 (8.0)	1 (2.4)	24 (5.0)
	43<= to <=84	n (%)	19 (9.4)	17 (7.2)	4 (9.5)	40 (8.3)
	>=85	n (%)	179 (88.6)	201 (84.8)	37 (88.1)	417 (86.7)

Source: t_14_1_3_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.1.3.1.1 より引用

2.7.4.1.2.3　治験薬の被験者あたりの累積投与量

(1)　安全性評価に使用した国内第 II 相及び第 III 相試験

安全性評価に使用した国内第 II 相及び第 III 相試験における治験薬の被験者あたりの累積投与量を表 2.7.4.1－12 に示した.

MT-6548 の被験者あたりの累積投与量（平均値±SD）は，MT-6548-J01 試験で 60,022.8±21,921.0 mg，MT-6548-J02 試験で 56,792.9±27,108.1 mg，MT-6548-J03 試験で 54,880.6±25,604.1 mg，MT-6548-J04 試験で 52,368.8±28,560.5 mg，CI-0021 試験で 31,926.5±14,110.6 mg，CI-0022 試験で 36,141.2±20,791.0 mg であった.

ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の被験者あたりの累積投与量（平均値±SD）は MT-6548-J01 試験で 603.6±461.2 µg，MT-6548-J03 試験で 411.0±302.5 µg であった.

表 2.7.4.1－12　治験薬の被験者あたりの累積投与量（国内第 II 相及び第 III 相試験）

Study	Cumulative Dose	MT-6548 (N=481) (mg)	darbepoetin (N=314) (ug)
MT-6548-J01	N	151	153
	Mean	60022.8	603.6
	SD	21921.0	461.2
	Median	59400.0	450.0
	Minimum, Maximum	(3600, 94800)	(90, 3150)
MT-6548-J02	N	42	-
	Mean	56792.9	-
	SD	27108.1	-
	Median	60900.0	-
	Minimum, Maximum	(3600, 98550)	-
MT-6548-J03	N	162	161
	Mean	54880.6	411.0
	SD	25604.1	302.5
	Median	51900.0	330.0
	Minimum, Maximum	(600, 94800)	(20, 1700)
MT-6548-J04	N	24	-
	Mean	52368.8	-
	SD	28560.5	-
	Median	46200.0	-
	Minimum, Maximum	(900, 94500)	-
CI-0021	N	51	-
	Mean	31926.5	-
	SD	14110.6	-
	Median	28500.0	-
	Minimum, Maximum	(11550, 67800)	-
CI-0022	N	51	-
	Mean	36141.2	-
	SD	20791.0	-
	Median	34500.0	-
	Minimum, Maximum	(1800, 67800)	-

Source: t_14_1_3_2_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.1.3.2.2 より引用

(2)　ISS-1

ISS-1 における治験薬の被験者あたりの累積投与量を表 2.7.4.1－13 に示した.

MT-6548 の被験者あたりの累積投与量（平均値±SD）は，全体で 52,115.8±25,144.9 mg であり，病期別には NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 52,929.2±23,619.1 mg，50,593.7±26,007.4 mg 及び 56,792.9±27,108.1 mg であった．PD-CKD 患者の集計には，投与期間が短い国内第 II 相試験のデータが含まれていないため，他の病期と比較して累積投与量の平均値がわずかに多かった.

表 2.7.4.1－13　治験薬の被験者あたりの累積投与量（ISS-1）

	MT-6548			
Cumulative Dose (mg)	NDD (N=202)	HD (N=237)	PD (N=42)	Total (N=481)
N	202	237	42	481
Mean	52929.2	50593.7	56792.9	52115.8
SD	23619.1	26007.4	27108.1	25144.9
Median	50700.0	49800.0	60900.0	50550.0
Minimum, Maximum	(3600, 94800)	(600, 94900)	(3600, 98550)	(600, 98550)

Source: t_14_1_3_2_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.1.3.2.1 より引用

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1)　安全性評価に使用した国内第 II 相及び第 III 相試験

MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の安全性解析対象集団における主要な人口統計学的特性及びその他の特性について，それぞれ表 2.7.4.1－14 及び表 2.7.4.1－15 に示した．なお，その他の治験における主要な人口統計学的特性及びその他の特性については，MT-6548-J02 試験は 2.7.6.27，MT-6548-J04 試験は 2.7.6.28，CI-0021 試験は 2.7.6.20，CI-0022 試験は 2.7.6.21 にそれぞれ示した．

MT-6548-J01 試験において，男性の割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 49.7%及び 47.7%，同意取得時の年齢（平均値±SD）はそれぞれ 71.7±10.3 歳及び 72.2±9.5 歳であった．いずれの投与群でも CKD の原因疾患は高血圧が最も多く（MT-6548 群 34.4%，darbepoetin 群 39.2%，以下同順に記載する），次いで糖尿病（28.5%，31.4%）であった．ベースラインの Hb 値（平均値±SD）は，それぞれ 10.44±0.91 g/dL 及び 10.52±0.88 g/dL であった．前治療 ESA 製剤の種類で一番多かった製剤は，いずれの投与群でもダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）であった（58.8%，54.9%）．

MT-6548-J03 試験において，男性の割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 64.2%及び 67.7%，同意取得時の年齢（平均値±SD）はそれぞれ 66.0±11.3 歳及び 64.9±11.7 歳であった．いずれの投与群でも CKD の原因疾患は自己免疫／糸球体腎炎／血管炎が最も多く（38.3%，39.8%），次いで糖尿病（17.9%，24.8%）であった．ベースラインの Hb 値（平均値±SD）は，それぞれ 10.73±0.73 g/dL 及び 10.73±0.72 g/dL であった．前治療 ESA 製剤の種類で一番多かった製剤は，いずれの投与群でもダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）であった（59.9%，55.9%）．

安全性評価に使用した国内第 II 相及び第 III 相試験の集団の概要として，安全性に関連した選択・除外基準を表 2.7.4.1－16 に示した．

表 2.7.4.1－14　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J01 試験）

	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 2.7.4.1－14　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J01 試験）（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 2.7.4.1－14　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J01 試験）（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 2.7.4.1－14　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J01 試験）（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 2.7.4.1－14　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J01 試験）（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 2.7.4.1－14　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J01 試験）（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	16.833
		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	16.656	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_3_1.sas

5.3.5.1—6 表 14.1.3.3.1 より引用

表 2.7.4.1－15　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J03 試験）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Sex	Male	n (%)	104 (64.2)	109 (67.7)
	Female	n (%)	58 (35.8)	52 (32.3)
Age at Informed Consent (years)		N	162	161
		Mean	66.0	64.9
		SD	11.3	11.7
		Median	68.0	67.0
		Minimum, Maximum	(29, 83)	(30, 89)
	<65	n (%)	61 (37.7)	68 (42.2)
	>=65	n (%)	101 (62.3)	93 (57.8)
	<75	n (%)	124 (76.5)	129 (80.1)
	>=75	n (%)	38 (23.5)	32 (19.9)
Duration of Anemia from CKD (years)		N	161	161
		Mean	7.61	7.60
		SD	6.15	7.11
		Median	5.92	5.83
		Minimum, Maximum	(0.3, 29.2)	(0.3, 35.5)
	<1	n (%)	6 (3.7)	4 (2.5)
	1<= to <5	n (%)	65 (40.4)	67 (41.6)
	>=5	n (%)	90 (55.9)	90 (55.9)
Height (cm)		N	162	161
		Mean	160.72	161.76
		SD	9.04	8.90
		Median	161.30	162.20
		Minimum, Maximum	(141.2, 184.1)	(135.4, 186.0)
Dry Weight (kg)		N	162	161
		Mean	58.11	58.53
		SD	11.88	13.80
		Median	56.15	58.00
		Minimum, Maximum	(38.2, 102.7)	(34.0, 109.5)

表 2.7.4.1－15　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J03 試験）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
BMI (kg/m²)		N	162	161
		Mean	22.38	22.38
		SD	3.42	4.53
		Median	21.75	21.50
		Minimum, Maximum	(16.2, 32.9)	(14.3, 43.5)
	<25	n (%)	122 (75.3)	128 (79.5)
	>=25	n (%)	40 (24.7)	33 (20.5)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	n (%)	162 (100.0)	161 (100.0)
	Hispanic or Latino	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race	Asian (Japanese)	n (%)	162 (100.0)	161 (100.0)
	Asian (Other)	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smoking Status	Never Smoked	n (%)	73 (45.1)	74 (46.0)
	Ex-Smoker	n (%)	68 (42.0)	62 (38.5)
	Current Smoker	n (%)	21 (13.0)	25 (15.5)
Etiology of CKD		Ni	162	161
	Diabetes	n (%)	29 (17.9)	40 (24.8)
	Hypertension	n (%)	20 (12.3)	22 (13.7)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	n (%)	62 (38.3)	64 (39.8)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	n (%)	4 (2.5)	1 (0.6)
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	n (%)	18 (11.1)	10 (6.2)
	Neoplasms/Tumors	n (%)	0 (0.0)	1 (0.6)
	Unknown	n (%)	25 (15.4)	20 (12.4)
	Other	n (%)	6 (3.7)	7 (4.3)
Complications	Yes	n (%)	162 (100.0)	161 (100.0)
	No	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	Yes	n (%)	152 (93.8)	147 (91.3)
	No	n (%)	10 (6.2)	14 (8.7)
Diabetes	Yes	n (%)	35 (21.6)	49 (30.4)
	No	n (%)	127 (78.4)	112 (69.6)
Dyslipidaemia	Yes	n (%)	59 (36.4)	79 (49.1)
	No	n (%)	103 (63.6)	82 (50.9)

表 2.7.4.1－15　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J03 試験）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Baseline Hb (g/dL)		N	162	161
		Mean	10.73	10.73
		SD	0.73	0.72
		Median	10.65	10.70
		Minimum, Maximum	(8.8, 12.6)	(8.6, 12.3)
	<10	n (%)	24 (14.8)	25 (15.5)
	10<= to <11	n (%)	77 (47.5)	76 (47.2)
	>=11	n (%)	61 (37.7)	60 (37.3)
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	n (%)	161 (99.4)	161 (100.0)
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	n (%)	1 (0.6)	0 (0.0)
	AST >80 or ALT >90	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baseline CRP (mg/dL)		N	162	161
		Mean	0.275	0.315
		SD	0.910	0.852
		Median	0.060	0.050
		Minimum, Maximum	(0.01, 10.40)	(0.01, 7.13)
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)		N	162	161
		Mean	144.54	139.98
		SD	139.61	95.29
		Median	114.00	118.00
		Minimum, Maximum	(12.5, 1230.0)	(13.3, 544.0)
	<100	n (%)	64 (39.5)	70 (43.5)
	>=100	n (%)	98 (60.5)	91 (56.5)
Baseline TSAT (%)		N	162	161
		Mean	28.6	26.9
		SD	10.6	9.4
		Median	27.0	25.0
		Minimum, Maximum	(10, 73)	(10, 64)
	<20	n (%)	31 (19.1)	36 (22.4)
	>=20	n (%)	131 (80.9)	125 (77.6)

表 2.7.4.1－15　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J03 試験）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Concomitant Medications of Iron at Baseline	Yes	n (%)	44 (27.2)	47 (29.2)
	No	n (%)	118 (72.8)	114 (70.8)
Route of Iron	Oral	n (%)	8 (18.2)	4 (8.5)
	Intravenous	n (%)	36 (81.8)	44 (93.6)
Concomitant Medications of Iron-containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	n (%)	60 (37.0)	51 (31.7)
	No	n (%)	102 (63.0)	110 (68.3)
Prior ESA Treatment: Medication		N1	162	161
	Epoetin	n (%)	49 (30.2)	53 (32.9)
	Darbepoetin alfa	n (%)	97 (59.9)	90 (55.9)
	Epoetin beta pegol	n (%)	16 (9.9)	18 (11.2)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.1－15　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J03 試験）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Prior ESA Treatment: Frequency	Epoetin	N1	49	53
	One time per week	n (%)	4 (8.2)	3 (5.7)
	Two times per week	n (%)	26 (53.1)	20 (37.7)
	Three times per week	n (%)	19 (38.8)	30 (56.6)
	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	97	90
	One time per week	n (%)	95 (97.9)	89 (98.9)
	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 (2.1)	1 (1.1)
	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)
	Epoetin beta pegol	N1	16	18
	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 (%)	5 (31.3)	8 (44.4)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	9 (56.3)	9 (50.0)
	Other	n (%)	2 (12.5)	1 (5.6)
	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 2.7.4.1－15　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（MT-6548-J03 試験）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (unit)	Epoetin (IU)	N1	49	53
		Mean	3704.082	4783.019
		SD	2118.048	3182.750
		Median	3000.000	4500.000
		Minimum, Maximum	(750.00, 9000.00)	(1500.00, 18000.00)
	Darbepoetin alfa (ug)	N1	97	90
		Mean	17.242	18.667
		SD	12.202	14.138
		Median	15.000	15.000
		Minimum, Maximum	(5.00, 60.00)	(5.00, 60.00)
	Epoetin beta pegol (ug)	N1	16	18
		Mean	16.750	22.917
		SD	12.076	17.416
		Median	12.500	18.750
		Minimum, Maximum	(6.25, 50.00)	(6.25, 62.50)
Type of Hemodialysis at Baseline	Hemodialysis	n (%)	103 (63.6)	95 (59.0)
	Hemodiafiltration	n (%)	59 (36.4)	66 (41.0)
Duration of Hemodialysis (year)		N	162	161
		Mean	7.40	7.58
		SD	6.67	7.55
		Median	4.96	5.00
		Minimum, Maximum	(0.3, 32.9)	(0.3, 35.5)
Frequency of Hemodialysis	3 x per week	n (%)	162 (100.0)	161 (100.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note(s): N1: number of subjects who had the data of the characteristic; Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.
Note(s): The total percentages about Etiology of CKD add to more than 100 because subjects could have more than one etiology.
Data Source: Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.2.2, Listing 16.2.2.3, Listing 16.2.2.6, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.2, Listing 16.2.4.3, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.3, Listing 16.2.6.4
Source: t_14_1_3_3_1.sas

5.3.5.1—7 表 14.1.3.3.1 より引用

表 2.7.4.1－16　安全性に関連した選択・除外基準（国内第 II 相及び第 III 相試験）

		試験番号	MT-6548-J01	MT-6548-J02	MT-6548-J03	MT-6548-J04	CI-0021	CI-0022
		対象患者	NDD-CKD	PD-CKD	HD-CKD	HD-CKD	NDD-CKD	HD-CKD
選択基準	1	eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満の患者	○	－	－	－	－	－
		腹膜透析治療を受けている患者	－	○	－	－	－	－
		週 3 回の血液透析又は血液透析ろ過のいずれか一方を受けている患者	－	－	○	○	－	－
		eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の患者	－	－	－	－	○	－
		末期腎不全のため慢性維持透析を受けている患者	－	－	－	－	－	○
除外基準	1	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	活動性の出血又は失血があった患者	○	○	○	○	○	○
	3	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	鉄の静注投与を受けた患者	－	－	－	－	○	－
	6	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	○	○	○	○	－	－
	7	腎機能が回復し,腹膜透析治療を必要としなくなることが予想される患者	－	○	－	－	－	－
		腎機能が回復し,血液透析又は血液透析ろ過を必要としなくなることが予想される患者	－	－	○	○	－	－
		腎機能が回復して試験参加中に血液透析が不要になることが予想される患者	－	－	－	－	－	○
	8	腹膜透析中の者,又は試験参加中に透析方法が変更されることが予想される患者	－	－	－	－	－	○
	9	腹膜炎を有する患者	－	○	－	－	－	－
	10	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	○	○	○	○	－	－
		AST,ALT 又は総ビリルビンが基準値上限の 2.0 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	－	－	－	－	○	○
	11	BMI が 42.0 kg/m^2 を超える患者	－	－	－	－	○	○
	12	コントロール不良の高血圧(収縮期血圧が 180mmHg 超又は拡張期血圧が 110mmHg 超と定義する)を有する患者	○	○	○	○	○	－
		コントロール不良の高血圧(収縮期血圧が 190mmHg 超又は拡張期血圧が 110mmHg 超と定義する)を有する患者	－	－	－	－	－	○
	13	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	○	○	○	○	－	－
		未治療の増殖糖尿病網膜症,糖尿病性黄斑浮腫,加齢黄斑変性,網膜中心静脈閉塞,活動性網膜出血の既往歴,又はレーザー光凝固若しくは抗 VEGF 療法による眼の治療中の患者	－	－	－	－	○	○
	14	重度の心不全(NYHA による心不全の重症度分類でクラス IV)を有する患者	○	○	○	○	－	－
		重度の心不全(NYHA による心不全の重症度分類でクラス III 又は IV)を有する患者	－	－	－	－	○	○
	15	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	○	○	○	○	－	－

表 2.7.4.1－16　安全性に関連した選択・除外基準（国内第 II 相及び第 III 相試験）（続き）

	試験番号	MT-6548-J01	MT-6548-J02	MT-6548-J03	MT-6548-J04	CI-0021	CI-0022
	対象患者	NDD-CKD	PD-CKD	HD-CKD	HD-CKD	NDD-CKD	HD-CKD
	急性冠動脈症候群(不安定狭心症又は心筋梗塞による入院),冠動脈,脳血管,若しくは末梢動脈疾患(大動脈又は下肢)に対する外科手術若しくは経皮的インターベンション,外科的若しくは経皮的弁置換術又は修復術,持続性心室性頻脈,心不全による入院,又は脳卒中を経験した患者	－	－	－	－	○	○
16	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	○	○	○	○	－	－
	スクリーニングの 2 年前からスクリーニング期間中に,活動性の悪性腫瘍の既往のある患者(ただし,治療済みの皮膚基底細胞癌,切除治療済みの皮膚扁平上皮癌，子宮頚部上皮内癌,又は切除済み良性大腸ポリープを除く)	－	－	－	－	○	○
17	深部静脈血栓症又は肺塞栓症を発症又は再発した患者	○	○	○	○	○	○
18	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	○	○	○	○	○	○
19	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	○	○	○	○	－	－
	臓器移植の既往若しくは臓器移植の予定(腎臓移植の待機リストへの登録はこれに含まない),造血幹細胞若しくは骨髄移植の既往(角膜移植及び膝関節炎に対する幹細胞療法はこれに含まない)がある	－	－	－	－	○	○
20	治験薬に対するアレルギーを有する患者	○	○	○	○	－	－
	MT-6548 又はその添加剤に対する過敏症がある患者	－	－	－	－	○	○
21	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	○	○	○	○	－	－
	スクリーニングの 30 日前又は治験薬半減期の 5 倍以内のいずれか長い期間に,治験薬の使用又は治験への参加があった患者	－	－	－	－	○	○
22	過去に MT-6548 の服用歴がある患者	○	○	○	○	－	－
	スクリーニング前 90 日以内に MT-6548 以外の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬の試験に参加した患者	－	－	－	－	○	○
23	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	○	○	○	○	－	
24	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	○	○	○	○	－	－
	許容可能な避妊法を実施することができない又はその意思がない妊娠可能な女性	－	－	－	－	○	○
	精管結紮を受けておらず,かつ許容可能な避妊法を実施することもその意思もない男性	－	－	－	－	○	○
25	妊娠中,授乳中,妊娠している可能性のある女性患者	○	○	○	○	－	－
	妊婦又は授乳中の女性	－	－	－	－	○	○
26	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	○	○	○	○	○	○

BMI：ボディマス指数；NYHA：ニューヨーク心臓病学会；HIF-PH：低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素

(2)　ISS-1

ISS-1 における安全性解析対象集団の主要な人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1－17 に示した.

男性の割合は，全体及び病期別（NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者，PD-CKD 患者）でそれぞれ 61.5%，51.5%，68.4%及び 71.4%，年齢（平均値±SD）はそれぞれ 67.5±11.5 歳，71.3±10.6 歳，65.1±11.1 歳及び 63.0±12.6 歳であった．CKD の原因疾患は，NDD-CKD 患者では高血圧が最も多く（全体 26.0%，NDD-CKD 患者 37.1%，HD-CKD 患者 16.5%，PD-CKD 患者 26.2%，以下同順に記載する），全体及びその他の病期では自己免疫／糸球体腎炎／血管炎が最も多かった（26.8%，14.9%，35.4%，35.7%）．ベースラインの Hb 値（平均値±SD）は，それぞれ 10.22±1.14 g/dL，10.22±0.97 g/dL，10.10±1.24 g/dL 及び 10.90±1.10 g/dL であった．前治療 ESA 製剤の種類で一番多かった製剤は，全体及びいずれの病期でもダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）であった（57.5%，58.0%，58.1%，53.7%）．安全性解析対象集団の主要な人口統計学的特性及びその他の特性は，病期間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.1－17 主要な人口統計学的特性及びその他の特性（ISS-1）

			MT-6548			
	Category	Statistic	NDD (N=202)	HD (N=237)	PD (N=42)	Total (N=481)
Sex	Male	n (%)	104 (51.5)	162 (68.4)	30 (71.4)	296 (61.5)
	Female	n (%)	98 (48.5)	75 (31.6)	12 (28.6)	185 (38.5)
Age at Informed Consent (years)		N	202	237	42	481
		Mean	71.3	65.1	63.0	67.5
		SD	10.6	11.1	12.6	11.5
		Median	72.0	67.0	66.0	69.0
		Minimum, Maximum	(33, 94)	(29, 83)	(25, 82)	(25, 94)
	<65	n (%)	44 (21.8)	98 (41.4)	19 (45.2)	161 (33.5)
	>=65	n (%)	158 (78.2)	139 (58.6)	23 (54.8)	320 (66.5)
	<75	n (%)	114 (56.4)	186 (78.5)	36 (85.7)	336 (69.9)
	>=75	n (%)	88 (43.6)	51 (21.5)	6 (14.3)	145 (30.1)
Height (cm)		N	202	237	42	481
		Mean	156.74	161.16	161.97	159.37
		SD	9.51	8.74	9.16	9.36
		Median	156.65	161.10	161.45	159.30
		Minimum, Maximum	(133.3, 186.6)	(141.2, 184.1)	(141.2, 185.2)	(133.3, 186.6)
Weight / Dry Weight (kg)		N	202	237	42	481
		Mean	57.79	59.21	64.68	59.09
		SD	11.86	12.65	12.93	12.46
		Median	57.25	57.30	65.30	58.00
		Minimum, Maximum	(30.1, 111.4)	(38.2, 111.0)	(35.7, 90.6)	(30.1, 111.4)
BMI (kg/m^2)		N	202	237	42	481
		Mean	23.43	22.67	24.51	23.15
		SD	3.78	3.70	3.93	3.79
		Median	23.26	21.90	24.45	22.70
		Minimum, Maximum	(13.7, 38.9)	(16.2, 36.5)	(17.9, 33.8)	(13.7, 38.9)
	<25	n (%)	136 (67.3)	177 (74.7)	24 (57.1)	337 (70.1)
	>=25	n (%)	66 (32.7)	60 (25.3)	18 (42.9)	144 (29.9)
Smoking Status	Never Smoked	n (%)	114 (56.4)	96 (40.5)	18 (42.9)	228 (47.4)
	Ex-Smoker	n (%)	72 (35.6)	107 (45.1)	23 (54.8)	202 (42.0)
	Current Smoker	n (%)	16 (7.9)	34 (14.3)	1 (2.4)	51 (10.6)

表 2.7.4.1－17 主要な人口統計学的特性及びその他の特性（ISS-1）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 NDD (N=202)	HD (N=237)	PD (N=42)	Total (N=481)
Etiology of CKD		N1	202	237	42	481
	Diabetes	n (%)	55 (27.2)	59 (24.9)	8 (19.0)	122 (25.4)
	Hypertension	n (%)	75 (37.1)	39 (16.5)	11 (26.2)	125 (26.0)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	n (%)	30 (14.9)	84 (35.4)	15 (35.7)	129 (26.8)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	n (%)	5 (2.5)	8 (3.4)	0 (0.0)	13 (2.7)
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	n (%)	17 (8.4)	19 (8.0)	3 (7.1)	39 (8.1)
	Neoplasms/Tumors	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	18 (8.9)	32 (13.5)	3 (7.1)	53 (11.0)
	Other	n (%)	15 (7.4)	7 (3.0)	4 (9.5)	26 (5.4)
Baseline Hb (g/dL)		N	202	237	42	481
		Mean	10.22	10.10	10.90	10.22
		SD	0.97	1.24	1.10	1.14
		Median	10.25	10.30	11.10	10.30
		Minimum, Maximum	(7.5, 12.5)	(5.6, 12.6)	(8.6, 13.0)	(5.6, 13.0)
	<10	n (%)	81 (40.1)	92 (38.8)	9 (21.4)	182 (37.8)
	10<= to <11	n (%)	73 (36.1)	84 (35.4)	8 (19.0)	165 (34.3)
	>=11	n (%)	48 (23.8)	61 (25.7)	25 (59.5)	134 (27.9)
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST and ALT <= ULN	n (%)	197 (97.5)	236 (99.6)	40 (95.2)	473 (98.3)
	AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN	n (%)	4 (2.0)	1 (0.4)	2 (4.8)	7 (1.5)
	AST or ALT> 2 times of ULN	n (%)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Baseline CRP (mg/dL)		N	202	237	42	481
		Mean	0.253	0.252	0.274	0.254
		SD	0.621	0.779	0.453	0.691
		Median	0.060	0.060	0.075	0.060
		Minimum, Maximum	(0.01, 5.39)	(0.01, 10.40)	(0.01, 2.28)	(0.01, 10.40)
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)		N	202	237	42	481
		Mean	157.20	175.53	193.94	169.44
		SD	116.75	148.86	182.68	139.96
		Median	124.00	149.00	153.50	134.00
		Minimum, Maximum	(12.0, 811.0)	(12.5, 1230.0)	(24.8, 1120.0)	(12.0, 1230.0)
	<100	n (%)	74 (36.6)	77 (32.5)	12 (28.6)	163 (33.9)
	>=100	n (%)	128 (63.4)	160 (67.5)	30 (71.4)	318 (66.1)

表 2.7.4.1－17　主要な人口統計学的特性及びその他の特性（ISS-1）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 NDD (N=202)	MT-6548 HD (N=237)	MT-6548 PD (N=42)	MT-6548 Total (N=481)
Baseline TSAT (%)		N	202	237	42	481
		Mean	30.7	33.0	33.8	32.1
		SD	10.3	14.5	11.1	12.7
		Median	29.3	31.0	32.0	30.0
		Minimum, Maximum	(9, 76)	(10, 90)	(10, 58)	(9, 90)
	<20	n (%)	20 (9.9)	34 (14.3)	2 (4.8)	56 (11.6)
	>=20	n (%)	182 (90.1)	203 (85.7)	40 (95.2)	425 (88.4)
Prior ESA Treatment: Medication		N1	81	186	41	308
	Epoetin	n (%)	0 (0.0)	56 (30.1)	0 (0.0)	56 (18.2)
	Darbepoetin alfa	n (%)	47 (58.0)	108 (58.1)	22 (53.7)	177 (57.5)
	Epoetin beta pegol	n (%)	34 (42.0)	17 (9.1)	19 (46.3)	70 (22.7)
	Other	n (%)	0 (0.0)	5 (2.7)	0 (0.0)	5 (1.6)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (unit)	Epoetin (IU)	N1	0	56	0	56
		Mean		3616.071		3616.071
		SD		2073.076		2073.076
		Median		3000.000		3000.000
		Minimum, Maximum		(750.00, 9000.00)		(750.00, 9000.00)
	Darbepoetin alfa (ug)	N1	47	108	22	177
		Mean	14.761	17.986	21.591	17.578
		SD	9.468	13.057	13.942	12.430
		Median	15.000	15.000	17.500	15.000
		Minimum, Maximum	(2.50, 45.00)	(5.00, 60.00)	(5.00, 45.00)	(2.50, 60.00)
	Epoetin beta pegol (ug)	N1	34	17	19	70
		Mean	17.096	18.382	27.105	20.125
		SD	13.174	11.791	20.397	15.571
		Median	12.500	12.500	18.750	12.500
		Minimum, Maximum	(6.25, 62.50)	(6.25, 50.00)	(5.63, 62.50)	(5.63, 62.50)

Note(s): Dry weight was used instead of weight in MT-6548-J03, MT-6548-J04 and CI-0022.
Note(s): BMI for subjects on hemodialysis (MT-6548-J03, MT-6548-J04 and CI-0022) was calculated using dry weight instead of weight.
Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.
Source: t_14_1_2_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.1.2.1 より引用

2.7.4.2　有害事象

有害事象の集計にあたり，治験責任（分担）医師により報告されたすべての有害事象を，国際医薬用語集日本語版（以下，MedDRA/J）に従って下層語（LLT）に読み替え，器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）に基づいて集計した．MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験は MedDRA/J Version 20.1 を（5.3.5.1—6，5.3.5.1—7），MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の追加解析並びに ISS-1 は MedDRA/J Version 21.1 を使用した（5.3.5.3—1）．

(1)　有害事象の評価期間

各試験において，治験薬投与開始から後観察期間終了までを安全性評価期間とし，有害事象を調査した．

国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0022 試験）では，治験責任（分担）医師が治験実施計画書の手順（ESA 製剤の Wash-out など）と関連があると評価した重篤な有害事象については，同意取得後から評価した．

(1)　有害事象の報告方法

各試験において，有害事象とは，安全性評価期間中に認められた臨床上好ましくない，又は意図しない徴候，症状若しくは疾患のことであり，本治験薬との因果関係の有無は問わなかった．

国内第 II 相試験（CI-0021 試験及び CI-0022 試験）では，一部の被験者に貧血の悪化が認められる可能性があるため，被験者の CKD 以外の原因に伴って貧血の悪化が認められる場合を除き，貧血の悪化は有害事象とみなさなかった．

国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0022 試験）では，腎移植を受ける可能性がある被験者が含まれることから，腎移植は有害事象とみなさなかった．

国内第 III 相試験では，治験責任（分担）医師が個々の臨床検査値について，臨床的に問題となる異常｛臨床的徴候又は臨床症状に関連性のある場合，当該検査値異常に対して内科的又は外科的治療を行った場合，当該検査値異常のため治験薬の投与方法が変更（用量変更，休薬，中止等）された場合，その他治験責任（分担）医師が臨床的に問題となる異常と判断した場合｝と判断した場合には有害事象として報告した．

(2)　有害事象の因果関係

各試験において，有害事象の治験薬との因果関係は，治験責任（分担）医師が，「合理的な可能性あり」又は「合理的な可能性なし」の 2 段階で判断した．治験責任（分担）医師が，「合理的な可能性あり」と判断した有害事象を副作用として集計した．

MT-6548-J03 試験では，治験責任（分担）医師は，MT-6548 錠及びダルベポエチンアルファ注のそれぞれについて因果関係を評価した．MT-6548 群では MT-6548 錠との因果関係が「合理的な可能性あり」と評価された有害事象を副作用とし，darbepoetin 群ではダル

ベポエチンアルファ注との因果関係が「合理的な可能性あり」と評価された有害事象を副作用として集計した.

(3) 有害事象の程度

各試験において，有害事象の程度は，次の基準で分類した.

1) 軽度：被験者の日常生活に影響がない程度
2) 中等度：被験者の日常生活にその事象が原因で多少の支障がある程度
3) 高度：被験者の日常生活がその事象が原因でできない程度

また，程度別（高度，中等度，軽度）の有害事象の集計方法は以下のとおりとした.

1) 同一被験者で程度の異なる有害事象が発現した場合
   最も重い程度で 1 名とカウントした.
2) 同一被験者で程度の同じ有害事象が複数件数発現した場合
   その程度で 1 名とカウントした.
3) 同一被験者で同一有害事象が複数件数発現した場合
   最も重い程度で 1 名とカウントした.

(4) 有害事象の重篤度

各試験において，有害事象の重篤度は，次のように分類した.

1) 重篤でない：2)以外
2) 重篤：以下の(a)～(f)
   (a) 死に至るもの
   (b) 生命を脅かすもの
   (c) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
   (d) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
   (e) その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応
   (f) 先天異常・先天性欠損を来すもの

国内第 II 相試験（CI-0021 試験及び CI-0022 試験）では，被験者を危険にさらす事象又は上記の基準のいずれかを予防するための内科的若しくは外科的介入を必要とする可能性がある事象で，医学的に重要と考えられる事象についても重篤な有害事象とみなした. 以下の条件を満たす AST，ALT 及び総ビリルビンの異常は重篤な有害事象として報告した.

1) 総ビリルビンの基準値上限（以下，ULN）の 2 倍を超える上昇を伴うかどうかにかかわらず，ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超える新たな上昇を示す場合，かつ
2) ビリルビンの上昇を伴うかどうかにかかわらず，ALT／AST が上昇する理由（例えば，ウイルス性肝炎，急性肝疾患）が他に特定されなかった場合.

また，国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0021 試験）では，以下の状況も重篤な有害事象とみなした．

1) 慢性透析に至る CKD 進行
2) 一時的な緊急透析を必要とするあらゆる医学的事象
3) 腎移植

(5) 国内第 III 相試験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験）で実施している安全性評価項目の評価方法

国内第 III 相試験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験）で実施している安全性評価項目は以下のとおり評価した．

1) 安静時標準 12 誘導心電図

心電図診断結果については，不整脈診断及び波形診断等の結果を総合的に評価し，治験責任（分担）医師が以下の 3 段階で判定した．

(a) 正常
(b) 臨床的に問題とならない異常
(c) 臨床的に問題となる異常

2) 眼底検査

眼底検査の結果は眼底写真をもとに，眼科医師が以下の 3 段階で判定した．

(a) 正常
(b) 臨床的に問題とならない異常
(c) 臨床的に問題となる異常（網膜出血の有無，網膜浮腫の有無）

3) 胸部 X 線検査

胸部 X 線検査の結果は，治験責任（分担）医師が以下の 3 段階で判定した．

(a) 正常
(b) 臨床的に問題とならない異常
(c) 臨床的に問題となる異常

2.7.4.2.1　有害事象の解析

MT-6548-J01 試験，MT-6548-J03 試験及び ISS-1 について，安全性データ要約，有害事象及び副作用，程度別有害事象，発現時期別有害事象，投与量別有害事象，休薬前後別有害事象の発現割合を示した．ただし，投与量別有害事象の発現割合については，ISS-1 でのみ評価を行った．

(1) 安全性データ要約

1) 対照薬との比較

(a) MT-6548-J01 試験

全集団における安全性データの要約を表 2.7.4.2－1 に示した．有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 72.2%（109／151 名）及び 73.2%（112／153 名）であった．副作用の発現割合はそれぞれ 11.9%（18 名）及び 4.6%（7 名）であった．重篤な有害事象の発現割合は，それぞれ 13.9%（21 名）及び 14.4%（22 名）であった．重篤な副作用は，いずれの投与群でも認められなかった．中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 3.3%（5 名）及び 2.0%（3 名）であった．治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 4.6%（7 名）及び 3.3%（5 名）であった．死亡に至った有害事象の発現割合は，MT-6548 群で認められず，darbepoetin 群で 0.7%（1 名）であった．

Correction 集団における安全性データの要約を表 2.7.4.2－2 に示した．有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 73.2%（52／71 名）及び 73.2%（52／71 名）であった．副作用の発現割合はそれぞれ 14.1%（10 名）及び 7.0%（5 名）であった．重篤な有害事象の発現割合は，それぞれ 2.8%（2 名）及び 12.7%（9 名）であった．中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 2.8%（2 名）及び 2.8%（2 名）であった．治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 4.2%（3 名）及び 5.6%（4 名）であった．死亡に至った有害事象の発現割合は，MT-6548 群で認められず，darbepoetin 群で 1.4%（1 名）であった．

Conversion 集団における安全性データの要約を表 2.7.4.2－3 に示した．有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 71.3%（57／80 名）及び 73.2%（60／82 名）であった．副作用の発現割合はそれぞれ 10.0%（8 名）及び 2.4%（2 名）であった．重篤な有害事象の発現割合は，それぞれ 23.8%（19 名）及び 15.9%（13 名）であった．中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 3.8%（3 名）及び 1.2%（1 名）であった．治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 5.0%（4 名）及び 1.2%（1 名）であった．死亡に至った有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった．

表 2.7.4.2－1　安全性データ要約（MT-6548-J01 試験）

	MT-6548 (N=151) n (%)	darbepoetin (N=153) n (%)
Subjects with at least one adverse event	109 (72.2)	112 (73.2)
Subjects with at least one adverse drug reaction	18 (11.9)	7 (4.6)
Subjects with at least one serious adverse event	21 (13.9)	22 (14.4)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation	5 (3.3)	3 (2.0)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event	7 (4.6)	5 (3.3)
Deaths due to adverse event	0 (0.0)	1 (0.7)

Data Source: Listing 16.2.5.1
Source: t_14_3_1_1.sas

5.3.5.1—6 表 12.2.1—1 より引用

表 2.7.4.2－2　安全性データ要約（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

	MT-6548 (N=71) n (%)	darbepoetin (N=71) n (%)
Subjects with at least one adverse event	52 (73.2)	52 (73.2)
Subjects with at least one adverse drug reaction	10 (14.1)	5 (7.0)
Subjects with at least one serious adverse event	2 (2.8)	9 (12.7)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation	2 (2.8)	2 (2.8)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event	3 (4.2)	4 (5.6)
Deaths due to adverse event	0 (0.0)	1 (1.4)

Data Source: Listing 16.2.5.1
Source: t_14_3_1_1_2.sas

5.3.5.4—8 Table14.3.1.1.2 より引用

表 2.7.4.2－3　安全性データ要約（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

	MT-6548 (N=80) n (%)	darbepoetin (N=82) n (%)
Subjects with at least one adverse event	57 (71.3)	60 (73.2)
Subjects with at least one adverse drug reaction	8 (10.0)	2 (2.4)
Subjects with at least one serious adverse event	19 (23.8)	13 (15.9)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation	3 (3.8)	1 (1.2)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event	4 (5.0)	1 (1.2)
Deaths due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)

Data Source: Listing 16.2.5.1
Source: t_14_3_1_1_3.sas

5.3.5.4—8 Table14.3.1.1.3 より引用

(b)　MT-6548-J03 試験

安全性データの要約を表 2.7.4.2－4 に示した.

有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 89.5%（145／162 名）及び 88.2%（142／161 名）であった. 副作用の発現割合はそれぞれ 10.5%（17 名）及び 2.5%（4 名）であった.

重篤な有害事象の発現割合は，それぞれ 13.0%（21 名）及び 10.6%（17 名）であった．重篤な副作用は，いずれの投与群でも認められなかった.

中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 6.2%（10 名）及び 2.5%（4 名）であった. 治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 6.2%（10 名）及び 2.5%（4 名）であった.

死亡に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 0.6%（1 名）及び 0.6%（1 名）であった.

副作用の発現割合が，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高かったが，その他の発現割合は投与群間で大きな差はなかった.

表 2.7.4.2－4　安全性データ要約（MT-6548-J03 試験）

	MT-6548 (N=162) n (%)	darbepoetin (N=161) n (%)
Subjects with at least one adverse event	145 (89.5)	142 (88.2)
Subjects with at least one adverse drug reaction	17 (10.5)	4 (2.5)
Subjects with at least one serious adverse event	21 (13.0)	17 (10.6)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation	10 (6.2)	4 (2.5)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event	10 (6.2)	4 (2.5)
Deaths due to adverse event	1 (0.6)	1 (0.6)

Data Source: Listing 16.2.5.1
Source: t_14_3_1_1.sas

5.3.5.1—7 表 12.2.1—1 より引用

2)　ISS-1

安全性データの要約を表 2.7.4.2－5 に示した．

有害事象の発現割合は，全体で 82.5%（397／481 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 74.3%（150／202 名），88.2%（209／237 名）及び 90.5%（38／42 名）であった．副作用の発現割合は全体で 12.1%（58 名）であり，病期別にはそれぞれ 13.9%（28 名），10.5%（25 名）及び 11.9%（5 名）であった．

重篤な有害事象の発現割合は，全体で 16.2%（78 名）であり，病期別にはそれぞれ 15.8%（32 名），14.3%（34 名）及び 28.6%（12 名）であった．重篤な副作用の発現割合は全体で 0.4%（2 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 0.5%（1 名）及び 2.4%（1 名）であり，HD-CKD 患者では認められなかった．

中止に至った有害事象の発現割合は，全体で 5.6%（27 名）であり，病期別にはそれぞれ 4.5%（9 名），6.3%（15 名）及び 7.1%（3 名）であった．治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は，全体で 4.4%（21 名）であり，病期別にはそれぞれ 3.5%（7 名），5.1%（12 名）及び 4.8%（2 名）であった．

死亡に至った有害事象の発現割合は，全体で 0.4%（2 名）であり，病期別には HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 0.4%（1 名）及び 2.4%（1 名）であり，NDD-CKD 患者では認められなかった．

有害事象の発現割合が，NDD-CKD 患者と比較して HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者で高く，重篤な有害事象の発現割合が，NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者と比較して PD-CKD 患者で高かった．その他の発現割合は，病期間で大きな差はなかった．

表 2.7.4.2－5　安全性データ要約（ISS-1）

	MT-6548			
	NDD (N=202) n (%)	HD (N=237) n (%)	PD (N=42) n (%)	Total (N=481) n (%)
Subjects with at least one adverse event	150 (74.3)	209 (88.2)	38 (90.5)	397 (82.5)
Subjects with at least one adverse drug reaction	28 (13.9)	25 (10.5)	5 (11.9)	58 (12.1)
Subjects with at least one serious adverse event	32 (15.8)	34 (14.3)	12 (28.6)	78 (16.2)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (0.4)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation	9 (4.5)	15 (6.3)	3 (7.1)	27 (5.6)
Subjects with at least one adverse event leading to interruption or dose reduction of study drug	7 (3.5)	12 (5.1)	2 (4.8)	21 (4.4)
Deaths due to adverse event	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (2.4)	2 (0.4)

Source: t_14_3_1_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.1.1 より引用

(2)　有害事象及び副作用の発現割合

1)　対照薬との比較

(a)　MT-6548-J01 試験

全集団における有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9—1 及び表 2.7.4.9—2 に示した．有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなく，副作用の発現割合は，MT-6548 群で高かった．

Correction 集団における有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9—3 及び表 2.7.4.9—4 に示した．有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなく，副作用の発現割合は，MT-6548 群で高かった．

Conversion 集団における有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9—5 及び表 2.7.4.9—6 に示した．有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなく，副作用の発現割合は，MT-6548 群で高かった．

(b)　MT-6548-J03 試験

有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9—7 及び表 2.7.4.9—8 に示した．

有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなく，副作用の発現割合は，MT-6548 群で高かった．

2)　ISS-1

有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9—9 及び表 2.7.4.9—10 に示した．

有害事象の発現割合は，NDD-CKD 患者と比較して HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者で高かった．副作用の発現割合は，病期間で大きな違いはなかった．

(3)　程度別の有害事象発現割合

有害事象の程度（高度，中等度，軽度）別に，発現被験者数及び発現割合を算出した．

1)　対照薬との比較

(a)　MT-6548-J01 試験

程度別の有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9—11 及び表 2.7.4.9—12 に示した．

程度別の有害事象の発現割合は，MT-6548 群で高度，中等度及び軽度がそれぞれ 2.6%（4／151 名），16.6%（25 名）及び 53.0%（80 名），darbepoetin 群でそれぞれ 3.9%（6／153 名），15.0%（23 名）及び 54.2%（83 名）であった．いずれの投与群においても軽度の有害事象の発現割合が最も高かった．MT-6548 群及び darbepoetin 群で認められた高度又は中等度の有害事象の発現割合は，投与群間に大きな違いはなかった．

MT-6548 群で高度と判断された有害事象の内訳は，慢性腎臓病（MT-6548 群 1.3%，darbepoetin 群 0.7%，以下同順で記載する），末期腎疾患（0.7%，0.7%），蜂巣

炎（0.7%，0.0%）及び骨髄炎（0.7%，0.0%）であった．MT-6548 群で高度と判断された副作用は認められなかった．

MT-6548 群で中等度と判断された有害事象のうち，2 名以上に認められた中等度の有害事象の内訳は，腎機能障害（2.0%，0.7%），慢性腎臓病（1.3%，2.6%），肺炎（1.3%，1.3%），末梢性浮腫（1.3%，1.3%），脊椎圧迫骨折（1.3%，0.7%），白内障（1.3%，0.0%），うっ血性心不全（1.3%，0.0%），下痢（1.3%，0.0%），嘔吐（1.3%，0.0%）及び腎不全（1.3%，0.0%）であった．MT-6548 群で中等度と判断された副作用は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.0%（3 名）及び 0.0%（0 名）であり，内訳は下痢（1.3%，0,0%），腹部不快感（0.7%，0.0%）及び倦怠感（0.7%，0.0%）であった．

特に発現割合の高い高度又は中等度の有害事象及び副作用は認められず，投与群間の差も認められなかった．

(b)　MT-6548-J03 試験

程度別の有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9―13 及び表 2.7.4.9―14 に示した．

程度別の有害事象の発現割合は，MT-6548 群で高度，中等度及び軽度がそれぞれ 3.7%（6／162 名），16.0%（26 名）及び 69.8%（113 名），darbepoetin 群でそれぞれ 3.7%（6／161 名），13.0%（21 名）及び 71.4%（115 名）であった．いずれの投与群においても軽度の有害事象の発現割合が最も高かった．MT-6548 群及び darbepoetin 群で認められた高度又は中等度の有害事象の発現割合は，投与群間に大きな違いはなかった．

MT-6548 群で高度と判断された有害事象の内訳は，肺炎（MT-6548 群 1.2%，darbepoetin 群 0.0%，以下同順で記載する），脳梗塞（0.6%，0.6%），肝嚢胞感染（0.6%，0.0%），乳癌（0.6%，0.0%），心不全（0.6%，0.0%），胆管炎（0.6%，0.0%）及びシャント閉塞（0.6%，0.0%）であった．MT-6548 群で高度と判断された副作用は認められなかった．

MT-6548 群で中等度と判断された有害事象のうち，2 名以上に認められた中等度の有害事象の内訳は，シャント狭窄（1.2%，3.1%），挫傷（1.2%，0.6%），肺炎（1.2%，0.0%），嘔吐（1.2%，0.0%）及び薬疹（1.2%，0.0%）であった．薬疹の詳細については，2.7.4.2.1.5.2.5 に示した．MT-6548 群で中等度と判断された副作用は，下痢（0.6%，0.0%），悪心（0.6%，0.0%）及び嘔吐（0.6%，0.0%）であった．

特に発現割合の高い高度又は中等度の有害事象及び副作用は認められなかった．

2)　ISS-1

程度別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9―15 に示した．

全体における程度別の有害事象の発現割合は，高度，中等度及び軽度でそれぞれ 4.8%（23／481 名），17.3%（83 名）及び 60.5%（291 名）であり，NDD-CKD 患者ではそれ

ぞれ 4.0%（8／202 名），19.3%（39 名）及び 51.0%（103 名），HD-CKD 患者ではそれぞれ 4.2%（10／237 名），14.8%（35 名）及び 69.2%（164 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 11.9%（5／42 名），21.4%（9 名）及び 57.1%（24 名）であった．いずれも軽度の有害事象の発現割合が最も高かった．全体及び各病期で認められる高度又は中等度の有害事象の発現割合は大きな違いはなかった．

高度と判断された有害事象の内訳は，慢性腎臓病（全体 0.4%，NDD-CKD 患者 1.0%，HD-CKD 患者 0.0%，PD-CKD 患者 0.0%，以下同順に記載する），末期腎疾患（0.4%，1.0%，0.0%，0.0%），肺炎（0.4%，0.0%，0.8%，0.0%），蜂巣炎（0.2%，0.5%，0.0%，0.0%），腹膜炎（0.2%，0.0%，0.0%，2.4%），骨髄炎（0.2%，0.5%，0.0%，0.0%），肺感染（0.2%，0.5%，0.0%，0.0%），肝嚢胞感染（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），敗血症（0.2%，0.0%，0.0%，2.4%），乳癌（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），貧血（0.2%，0.0%，0.0%，2.4%），脳梗塞（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），脳出血（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），心筋虚血（0.2%，0.0%，0.0%，2.4%），心不全（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），心膜炎（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），末梢動脈閉塞性疾患（0.2%，0.0%，0.0%，2.4%），出血性十二指腸潰瘍（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），出血性胃潰瘍（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），肝機能異常（0.2%，0.5%，0.0%，0.0%），胆管炎（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），急性胆嚢炎（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），急性腎障害（0.2%，0.5%，0.0%，0.0%），脊椎圧迫骨折（0.2%，0.5%，0.0%，0.0%），シャント閉塞（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），動静脈瘻閉塞（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），骨盤骨折（0.2%，0.0%，0.4%，0.0%），腹膜透析合併症（0.2%，0.0%，0.0%，2.4%）及び外傷性血胸（0.2%，0.0%，0.0%，2.4%）であった．

中等度と判断された有害事象のうち，いずれかの病期で 2 名以上かつ全体で 3 名以上に認められた中等度の有害事象の内訳は，肺炎（1.5%，1.0%，1.7%，2.4%），下痢（0.8%，1.0%，0.4%，2.4%），嘔吐（0.8%，1.0%，0.8%，0.0%），腎機能障害（0.8%，2.0%，0.0%，0.0%），末梢性浮腫（0.8%，1.5%，0.4%，0.0%），挫傷（0.8%，1.0%，0.8%，0.0%），シャント狭窄（0.8%，0.5%，1.3%，0.0%），白内障（0.6%，1.0%，0.4%，0.0%），末梢動脈閉塞性疾患（0.6%，0.0%，0.8%，2.4%），背部痛（0.6%，1.0%，0.4%，0.0%），慢性腎臓病（0.6%，1.5%，0.0%，0.0%），ヘモグロビン減少（0.6%，0.5%，0.8%，0.0%）及び脊椎圧迫骨折（0.6%，1.5%，0.0%，0.0%）であった．

全体で 2 名に認められた高度の有害事象（慢性腎臓病，末期腎疾患及び肺炎）のうち，慢性腎臓病と末期腎疾患はいずれも NDD-CKD 患者で認められたが，CKD が進行性であることから NDD-CKD 患者特有の事象と考えられた．肺炎は，中等度も多く認められている．66 歳以上の CKD 患者は非 CKD 患者に比べて肺炎の罹患率が高いという報告もあり(5)，国内第 II 相及び第 III 相試験の対象患者が CKD 患者であることが一因と考えられた．その他，特に発現割合の高い高度又は中等度の有害事象は認められず，病期間の差も認められなかった．

(4)　発現時期別の有害事象発現割合

有害事象の発現時期（84 日後まで，85 日後以降）別に，発現被験者数及び発現割合を算出した．発現割合の算出には，各時期区分に存在した被験者数を分母として使用した．

1)　対照薬との比較

(a)　MT-6548-J01 試験

発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9—16 に示した．

発現時期別の有害事象の発現割合は，MT-6548 群では 84 日後までが 53.0%（80／151 名），85 日後以降が 50.0%（72／144 名）であり，darbepoetin 群では 84 日後までが 49.7%（76／153 名），85 日後以降が 55.0%（82／149 名）であった．治療期間が長くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．

MT-6548 群で 84 日後までと比較し，85 日後以降の発現割合が 5%以上高かった有害事象は認められなかった．

(b)　MT-6548-J03 試験

発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9—17 に示した．

発現時期別の有害事象の発現割合は，MT-6548 群では 84 日後までが 71.6%（116／162 名），85 日後以降が 77.8%（112／144 名）であり，darbepoetin 群では 84 日後までが 64.0%（103／161 名），85 日後以降が 72.6%（114／157 名）であった．治療期間が長くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．

MT-6548 群で 84 日後までと比較し，85 日後以降の発現割合が 5%以上高かった有害事象は網膜出血（84 日後まで 0.0%，85 日以降 6.9%）であり，すべてが 85 日後以降の発現であった．darbepoetin 群でも同様の傾向が認められた（84 日後まで 0.0%，85 日以降 3.2%）．これは，本治験で規定した眼底検査の実施時期がスクリーニング期間と 20 週又は 24 週後であったためと考えられる．

2)　ISS-1

発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9—18 に示した．

全体における有害事象発現割合は，「84 日後まで」及び「85 日後以降」でそれぞれ 66.5%（320／481 名）及び 64.0%（267／417 名）であった．病期別では，NDD-CKD 患者でそれぞれ 57.9%（117／202 名）及び 49.7%（89／179 名），HD-CKD 患者でそれぞれ 71.7%（170／237 名）及び 73.1%（147／201 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 78.6%（33／42 名）及び 83.8%（31／37 名）であった．全体及びいずれの病期においても，治療期間が長くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．

全体又はいずれかの病期で，84 日後までと比較し 85 日後以降の発現割合が 5%以上かつ 3 名以上高かった有害事象は，網膜出血｛全体の投与初期（84 日後まで）0.0%／後期（85 日後以降）3.4%，NDD-CKD 患者の投与初期 0.0%／後期 1.1%，HD-CKD 患者の投与初期 0.0%／後期 5.0%，PD-CKD 患者の投与初期 0.0%／後期 5.4%｝であり，す

べてが 85 日後以降の発現であった．これは，本治験で規定した眼底検査の実施時期がスクリーニング期間と 20 週又は 24 週後であったためと考えられる．

(5)　投与量別の有害事象発現割合

投与量別の有害事象の発現割合については，有害事象発現時の治験薬の投与量別及び有害事象発現時点までの累積投与量別の 2 つの評価を行った．

MT-6548 とダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）で用量が異なることから，ISS-1 のみで評価を行った．

1)　有害事象発現時の投与量別の有害事象発現割合

有害事象発現時の MT-6548 の投与量区分は 0 mg，150 mg，300 mg，450 mg，600 mg とし，発現件数及び各投与量の総曝露期間（月）を分母とした有害事象発現率を算出した．

有害事象発現時の投与量別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9—19 に示した．

全体における有害事象発現時の投与量別の有害事象の発現割合（総曝露期間あたりの有害事象の発現率：単位 100×件／月を%と表示）は，150 mg, 300 mg, 450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 40.9%，54.0%，58.9%及び 52.9%であった．病期別では，NDD-CKD 患者でそれぞれ 27.9%，42.6%，48.0%及び 40.6%，HD-CKD 患者でそれぞれ 48.8%，62.4%，68.3%及び 60.5%，PD-CKD 患者でそれぞれ 49.1%，67.3%，69.6%及び 62.7%であった．投与量が多くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず，この傾向は病期間で類似していた．

600 mg の発現割合が，150 mg と比較して 5%以上かつ 3 名以上高かった有害事象は，全体では認められなかった．病期別には，PD-CKD 患者で腹膜炎（150 mg 0.0%，300 mg 1.4%，450 mg 0.0%，600 mg 5.4%）が認められ，他の病期では該当する有害事象は認められなかった．腹膜炎は PD-CKD 患者特有で認められる有害事象であり，MT-6548 の投与量が多くなるに従って，発現が多く認められる事象はなかった．

2)　有害事象発現時点までの治験薬の累積投与量別の有害事象発現割合

有害事象発現時点までの治験薬の累積投与量別に，有害事象発現被験者数及び発現割合を算出した．累積投与量の区分は，最大累積投与量に 0 から 1/4 を乗じた範囲，1/4 から 2/4 を乗じた範囲，2/4 から 3/4 を乗じた範囲及び 3/4 から 1 を乗じた範囲とした．最大累積投与量は投与群別及び病期別にそれぞれの最大累積投与量を算出した．

累積投与量別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9—20 に示した．

全体において，累積投与量が最大累積投与量に 0 から 1/4 を乗じた範囲，1/4 から 2/4 を乗じた範囲，2/4 から 3/4 を乗じた範囲及び 3/4 から 1 を乗じた範囲に該当する有害事象の発現割合はそれぞれ 61.1%（294／481 名），49.6%（210／423 名），39.9%（110／276 名）及び 31.4%（48／153 名）であった．病期別には，NDD-CKD 患者でそれぞれ 51.0%（103／202 名），41.8%（76／182 名），26.7%（32／120 名）及び 25.0%（17／68

名），HD-CKD 患者でそれぞれ 65.8%（156／237 名），55.3%（114／206 名），46.9%（61／130 名）及び 38.0%（27／71 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 78.6%（33／42 名），55.6%（20／36 名），66.7%（18／27 名）及び 43.8%（7／16 名）であった．累積投与量が多くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず，この傾向は病期間で類似していた．

3/4 から 1 を乗じた範囲の発現割合が，0 から 1/4 を乗じた範囲の発現割合と比較して 5%以上かつ 3 名以上高かった有害事象は，全体では認められなかった．病期別には，HD-CKD 患者で網膜出血（0 から 1/4 を乗じた範囲 0.0%，1/4 から 2/4 を乗じた範囲 1.0%，2/4 から 3/4 を乗じた範囲 2.3%，3/4 から 1 を乗じた範囲 7.0%）が認められ，他の病期では該当する有害事象は認められなかった．HD-CKD 患者で累積投与量が多い時に網膜出血の発現割合が高い理由は，本治験で規定した眼底検査の実施時期がスクリーニング期間と 20 週又は 24 週後であり，20～24 週まで到達し，眼底検査を実施した被験者では累積投与量が多くなったためと考えられる．その他，累積投与量が多くなるに従って，発現割合が高くなる有害事象は認められず，その傾向は病期間で類似していた．

(6)　休薬前後別の有害事象発現割合

用量調節アルゴリズムに従って治験薬を休薬した被験者を対象に，休薬前 4 週間及び休薬後 4 週間に発現した有害事象について，発現被験者数及び発現割合を算出した．なお，1 人の被験者で，休薬後 4 週間以内に次の休薬があった場合，次の休薬における休薬前 4 週間，及び前の休薬後 4 週間の双方にカウントした．

1)　対照薬との比較

(a)　MT-6548-J01 試験

休薬前後別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9—21 に示した．

休薬前後別の有害事象の発現割合は，MT-6548 群では休薬前 4 週間及び休薬後 4 週間でそれぞれ 14.3%（3／21 名）及び 9.5%（2／21 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 26.3%（10／38 名）及び 28.9%（11／38 名）であった．休薬後に有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．

MT-6548 群において，各休薬前後区分で 2 名以上発現した有害事象は認められなかった．また，Hb 値低下に関わる有害事象の増加も確認されなかった．

(b)　MT-6548-J03 試験

休薬前後別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9—22 に示した．

休薬前後別の有害事象の発現割合は，MT-6548 群では休薬前 4 週間及び休薬後 4 週間でそれぞれ 8.0%（2／25 名）及び 8.0%（2／25 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 6.3%（1／16 名）及び 18.8%（3／16 名）であった．MT-6548 群では，休薬後に有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．

MT-6548 群において，各休薬前後区分で 2 名以上発現した有害事象は認められなかった．また，Hb 値低下に関わる有害事象の増加も確認されなかった．

2)　ISS-1

休薬前後別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9—23 に示した．

少なくとも 1 件以上の有害事象が認められた被験者数及び発現割合は，全体では，休薬前 4 週間及び休薬後 4 週間でそれぞれ 28.9%（33／114 名）及び 36.0%（41／114 名）であり，病期別には，NDD-CKD 患者でそれぞれ 31.9%（15／47 名）及び 27.7%（13／47 名），HD-CKD 患者でそれぞれ 26.3%（15／57 名）及び 40.4%（23／57 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 30.0%（3／10 名）及び 50.0%（5／10 名）であった．全体及びいずれの病期でも，休薬後に有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．

休薬後にいずれかの病期において 2 名以上発現した有害事象及び発現割合（全体の休薬前／休薬後，NDD-CKD 患者の休薬前／休薬後，HD-CKD 患者の休薬前／休薬後，PD-CKD 患者の休薬前／休薬後，以下同順に記載する）は，NDD-CKD 患者では脱水（0.0%／1.8%，0.0%／4.3%，0.0%／0.0%，0.0%／0.0%），便秘（0.9%／1.8%，0.0%／4.3%，1.8%／0.0%，0.0%／0.0%）及び動静脈瘻手術（0.0%／1.8%，0.0%／4.3%，0.0%／0.0%，0.0%／0.0%），HD-CKD 患者では上咽頭炎（3.5%／2.6%，2.1%／0.0%，5.3%／3.5%，0.0%／10.0%），頭痛（0.9%／1.8%，0.0%／0.0%，1.8%／3.5%，0.0%／0.0%），下痢（2.6%／5.3%，2.1%／2.1%，3.5%／7.0%，0.0%／10.0%），動静脈瘻部位合併症（2.6%／1.8%，0.0%／0.0%，5.3%／3.5%，0.0%／0.0%）及びシャント狭窄（0.9%／3.5%，0.0%／0.0%，1.8%／7.0%，0.0%／0.0%）であり，PD-CKD 患者では該当する有害事象は認められなかった．いずれの病期においても，休薬後に特定の有害事象が多く発現する傾向は認められなかった．また，Hb 値低下に関わる有害事象の増加も確認されなかった．

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

MT-6548 群で 2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.7.4.9—24 に示した．副作用の内訳は表 2.7.4.9—2 に示した．

MT-6548 群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎｛MT-6548 群 14.6%（22／151 名），darbepoetin 群 12.4%（19／153 名），以下同順に記載する｝，下痢｛10.6%（16 名），3.3%（5 名）｝，便秘｛5.3%（8 名），3.9%（6 名）｝及び挫傷｛5.3%（8 名），1.3%（2 名）｝であった．これらの事象のうち，darbepoetin 群と比較して 3%以上高かった有害事象は下痢及び挫傷であった．darbepoetin 群で 5%以上の発現があり，かつ MT-6548 群と比較して発現割合が 3%以上高かった有害事象は認められなかった．

MT-6548 群で発現割合が 5%以上の副作用は認められなかった．MT-6548 群で発現割

合が高かった副作用は，下痢｛4.0%（6 名），0.0%（0 名）｝，次いで悪心｛2.6%（4 名），0.0%（0 名）｝であった．

MT-6548 群で 5%以上発現した有害事象のうち，MT-6548 群の発現割合が darbepoetin 群と比較して 3%以上高かった有害事象は下痢及び挫傷であった．下痢の大部分は軽度であり，半数以上が治験薬との因果関係が否定された．重篤と判断された事象はなかった．死亡に至った被験者は認められず，中止に至った被験者は 1 名，治験薬の減量・休薬に至った被験者は 3 名であった．挫傷の大部分は軽度であり，治験薬との因果関係はすべて否定された．重篤と判断された事象はなかった．死亡，中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者も認められなかった．

2)　MT-6548-J03 試験

MT-6548 群で 2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.7.4.9—25 に示した．副作用の内訳は表 2.7.4.9—8 に示した．

MT-6548 群で発現割合が 5%以上の有害事象は，上咽頭炎｛MT-6548 群 19.8%（32／162 名），darbepoetin 群 28.6%（46／161 名），以下同順に記載する｝，下痢｛10.5%（17 名），9.9%（16 名）｝，シャント狭窄｛8.0%（13 名），12.4%（20 名）｝，挫傷｛6.8%（11 名），6.2%（10 名）｝，網膜出血｛6.2%（10 名），3.1%（5 名）｝及び頭痛｛5.6%（9 名），1.9%（3 名）｝であった．これらの事象のうち，darbepoetin 群と比較して 3%以上高かった有害事象は，網膜出血及び頭痛であった．darbepoetin 群で 5%以上の発現があり，かつ MT-6548 群と比較して発現割合が 3%以上高かった有害事象は，上咽頭炎及びシャント狭窄であった．

MT-6548 群で発現割合が 5%以上の副作用は認められなかった．MT-6548 群で発現割合が高かった副作用は，下痢｛2.5%（4 名），1.2%（2 名）｝，次いで悪心｛1.9%（3 名），0.0%（0 名）｝であった．

MT-6548 群で 5%以上発現した有害事象のうち，MT-6548 群の発現割合が darbepoetin 群と比較して 3%以上高かった有害事象は網膜出血及び頭痛であった．網膜出血の詳細は 2.7.4.2.1.5.2.10 に記載した．頭痛はすべてが軽度であり，治験薬との因果関係はすべて否定された．重篤と判断された事象はなかった．死亡，中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者も認められなかった．

(2)　ISS-1

いずれかの病期で 2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.7.4.9—26 に示した．

全体又はいずれかの病期で 10%以上発現した有害事象は，上咽頭炎｛全体 17.0%（82／481 名），NDD-CKD 患者 13.4%（27／202 名），HD-CKD 患者 20.7%（49／237 名），PD-CKD 患者 14.3%（6／42 名），以下同順に記載する｝，下痢｛11.4%（55 名），9.4%（19 名），11.8%（28 名），19.0%（8 名）｝，カテーテル留置部位感染｛2.1%（10 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名），23.8%（10 名）｝及び腹膜炎｛1.0%（5 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名），11.9%

（5 名）｝であった．そのうち，いずれかの病期間で発現割合に 5%以上（PD-CKD との間は 10%以上）の差が認められた有害事象は，上咽頭炎，カテーテル留置部位感染及び腹膜炎であった．上咽頭炎は NDD-CKD 患者と比較して HD-CKD 患者で多く，カテーテル留置部位感染及び腹膜炎は PD-CKD 患者のみで認められた．

副作用の内訳を表 2.7.4.9―10 に示した．全体又はいずれかの病期で 10%以上発現した副作用は認められなかった．全体で発現割合の高かった副作用は，下痢｛4.0%（19 名），3.5%（7 名），4.2%（10 名），4.8%（2 名）｝，次いで悪心｛1.9%（9 名），3.0%（6 名），1.3%（3 名），0.0%（0 名）｝であった．

下痢の有害事象及び副作用の発現割合が全体で高く，病期間の差は認められなかった．いずれかの病期で多く発現した有害事象は，上咽頭炎，下痢，カテーテル留置部位感染及び腹膜炎であった．これらの有害事象のうち，上咽頭炎は偶発事象と考えられ，カテーテル留置部位感染及び腹膜炎は PD-CKD 患者の透析治療特有の事象と考えられた．

2.7.4.2.1.2　死亡

評価資料及び参考資料とした治験において，死亡した被験者の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2－6 及び表 2.7.4.2－7 に示した．

表 2.7.4.2－6　死亡した被験者一覧（評価資料）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J101705	darbepoetin	ASIAN	M	56	Acute myocardial infarction/ Cardiac disorders	急性心筋梗塞/ 心臓障害	2018-01-23 (58)	3	Severe	Y/1	No Reasonable Possibility	Fatal	Not Applicable
MT-6548-J02	J202802	MT-6548	ASIAN	M	70	Myocardial ischaemia/ Cardiac disorders	心筋虚血/ 心臓障害	2018-04-25 (38)	1	Severe	Y/1	Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J304303	darbepoetin	ASIAN	M	77	Peripheral artery aneurysm rupture/ Vascular disorders	末梢動脈瘤破裂/ 血管障害	2018-07-23 (50)	33	Severe	Y/1, 3	No Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J310702	MT-6548	ASIAN	M	81	Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-10-23 (134)	14	Severe	Y/1, 3	No Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Sex: M: male, F: female.
Note(s): For the subjects who switched from placebo, starting date of dose adjustment and maintenance period is defined as Day 1. For other subjects, starting date of treatment period is defined as Day 1.
Note(s): Serious Event: 1: Results in Death, 2: Life-threatening, 3: Inpatient hospitalization/Prolongation of existing hospitalization, 4: Persistent or significant disability/ incapacity, 5: Other medically important condition, 6: Congenital anomaly/ birth defect
Source: l_4.sas

5.3.5.3—2 Listing 4 より引用

表 2.7.4.2－7　死亡した被験者一覧（参考資料）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0005	06012	AKB-6548	370	WHITE	F	66	Azotaemia / Renal and urinary disorders	高窒素血症 / 腎および尿路障害	2011-12-18 (5)	2011-12-26 (13)	SEVERE	Y	NOT RELATED	FATAL	DRUG WITHDRAWN
CI-0007	1210006	AKB-6548	450	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	65	MYOCARDIAL ISCHAEMIA / CARDIAC DISORDERS	心筋虚血 / 心臓障害	2014-05-10 (37)	2014-05-10 (37)	SEVERE	Y	POSSIBLY RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED
	1270002	AKB-6548	450	WHITE	M	70	SUDDEN CARDIAC DEATH / GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	心突然死 / 一般・全身障害および投与部位の状態	2014-02-15 (145)	2014-02-15 (145)	SEVERE	Y	UNRELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED
	1280001	AKB-6548	450	WHITE	F	54	CARDIAC ARREST / CARDIAC DISORDERS	心停止 / 心臓障害	2014-01-20 (78)	2014-01-20 (78)	SEVERE	Y	UNRELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED

Note(s): CI-0005: MedDRA Version 13.0 and MedDRA/J Version 13.0.
Note(s): CI-0007: MedDRA Version 15.1 and MedDRA/J Version 15.1.
Source: death.sas

5.3.5.4—9 Listing Deaths より引用

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－8 に示した.

死亡に至った有害事象の発現割合は darbepoetin 群で 0.7%（1／153 名）であり，MT-6548 群では認められなかった.

急性心筋梗塞の有害事象が発現し死亡した Correction 集団の darbepoetin 群の 1 名は，56 歳男性であった．関連する合併症は慢性腎臓病，腎性貧血，高血圧及び糖尿病であった．治験薬投与 41 日目に嘔吐し，その後食欲が低下しているとの訴えを治験薬投与 58 日目に聴取した．治験薬投与 58 日目の夜，他院に緊急搬送され，治療を受けた．治験薬投与 58 日目に急性心筋梗塞が発現し，治験薬投与 60 日目に死亡が確認された．エリスロポエチン製剤において Hb 高値の場合，血液粘稠度が上昇することによる心筋梗塞の報告があるが，被験者の Hb 値の経過より，治験薬投与に伴う Hb 値の上昇は見られていないこと，被験者は糖尿病及び高血圧を合併しており，心筋梗塞のリスクが高かったことから，治験担当医師は治験薬との因果関係を否定した.

表 2.7.4.2－8　死亡に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Deaths due to adverse event		0(0.0)	1(0.7)
Cardiac disorders	心臓障害	0(0.0)	1(0.7)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	1(0.7)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.5
Source: t_14_3_1_9.sas

5.3.5.1－6 表 14.3.1.9 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－9 に示した．

死亡に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.6%（1／162 名）及び 0.6%（1／161 名）であった．

肺炎の有害事象が発現し死亡した MT-6548 群の 1 名は，81 歳男性であった．関連する合併症は腎性貧血であった．治験薬投与 127 日目に感冒の有害事象が発現し，治験薬投与 131 日目には感冒症状の継続及び下痢の症状が確認された．治験薬投与 134 日目の血液透析前体温が 36.7℃ であったが，終了 30 分前より悪寒を認め，血液透析後半に 38.0℃ の発熱を認めた．声かけに対する反応はいつもよりにぶいが会話は成立していた．胸部レントゲンと C 反応性蛋白を追加で測定し，レントゲン結果より肺炎疑いと診断された．同日に他院に緊急入院となった．治験薬投与 148 日目に，入院先の病院より電話連絡があり，治験薬投与 147 日目に肺炎により死亡したことが確認された．偶発的に発生したものであり，治験薬の作用機序を考え，治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された．

末梢動脈瘤破裂の有害事象が発現し死亡した darbepoetin 群の 1 名は，77 歳男性であった．関連する合併症は，腎性貧血，慢性腎不全及び高血圧であった．治験薬投与 50 日目に自宅にて嘔吐，食欲低下があり，独歩にて外来透析来院するも嘔気が持続していたため，精査・加療目的で入院した．入院後も嘔気・嘔吐が継続し，発熱もあるため，治験薬投与 54 日目に制吐剤，抗生剤の内服投与にて治療を行った．治験薬投与 56 日目，入院後より 38.0～39.0 度の発熱が持続しており，腹部内の炎症病変，虫垂炎，大腸憩室炎の疑いで抗生剤投与，検査をしたが，腹部 CT 検査では明らかな感染源が確認できなかった．総腸骨動脈周囲に腫瘤像を認め，腹腔内腫瘍・膿瘍を疑わせる所見が見られたため，精査が必要と判断された．徐々に腹部膨満を伴い，腹部症状が下腹部から上腹部まで広がってきたため，精査・加療目的にて他院へ緊急搬送された．治験の継続は困難と判断し，中止された．治験薬投与 56 日目の緊急搬送後，緊急手術の適応と判断された．感染を伴っている可能性が高く，開腹での腹部大動脈人工血管置換術を施行した．治験薬投与 59 日目に持続的血液濾過透析が開始され，治験薬投与 60 日目術中採取の組織培養で黄色ブドウ球菌が検出されたため，抗生剤で継続治療された．腸管蠕動がなかなか回復せず，中心静脈栄養で対応された．治験薬投与 69 日目よりゼリー食を開始するも，治験薬投与 72 日目に造影 CT を撮影し，人工血管置換部は問題ないが，イレウスの原因が特定できなかった．治験薬投与 77 日目より意識レベルの変動が見られ，治験薬投与 78 日目に頭部 CT を撮影，脳血管内科を受診し，脳梗塞と診断され投薬治療が開始された．意識レベルの変動は持続し，呼吸回数の低下が見られた．治験薬投与 81 日目に頭部 CT を撮影したが著変はなかった．治験薬投与 82 日目の朝より呼吸回数，心拍数の低下があり，同日に死亡が確認された．治験開始前より動脈瘤は形成されていた可能性が高く，腎不全，高血圧等の合併症により悪化したと考えられることから，治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判断された．

死亡に至った有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも低かった．

表 2.7.4.2－9　死亡に至った有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Deaths due to adverse event		1(0.6)	1(0.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1(0.6)	0(0.0)
Pneumonia	肺炎	1(0.6)	0(0.0)
Vascular disorders	血管障害	0(0.0)	1(0.6)
Peripheral artery aneurysm rupture	末梢動脈瘤破裂	0(0.0)	1(0.6)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.8.8
Source: t_14_3_1_9.sas

5.3.5.1―7 表 14.3.1.9 より引用

(2)　ISS-1

死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－10 に示した.

死亡に至った有害事象の発現割合は全体で 0.4%（2／481 名）であり，病期別では HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 0.4%（1／237 名）及び 2.4%（1／42 名）であり，NDD-CKD 患者では認められなかった.

HD-CKD 患者で認められた 1 名は MT-6548-J03 試験の肺炎であり，詳細は 2.7.4.2.1.2 に示した.

心筋虚血の有害事象が発現し死亡した PD-CKD 患者の 1 名は，MT-6548-J02 試験の 70 歳男性であった. 関連する合併症は腎性貧血, 慢性腎不全, 高血圧及び慢性心不全であり，急性心筋梗塞の既往があった．治験薬投与 37 日目に家族により健在を確認されたのち，治験薬投与 38 日目に職場にて仰臥位で倒れているのを発見され，救急要請された．その後，同日に死亡が確認された．後日，他院から診療情報を入手し，死亡時画像診断結果から頭蓋内出血や大血管の解離など含め明らかな死因は特定できなかったこと, 病理解剖はご家族が承諾されず，腹膜透析施行中であり，心筋梗塞の既往があること，死亡時画像診断より冠動脈の石灰化が著明であることから, 急性虚血性心疾患と診断されたことを確認した．治験責任医師により，検査結果及び死亡時画像（CT 画像）を確認したものの明らかな死亡の原因を特定できなかったこと, また死因を特定する剖検も未実施であることから，治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断された．また，死亡原因は特定できないが, Hb 値の推移や臨床症状から急激な Hb 値上昇はなかったと判断された. なお, 企業は「被験薬との合理的因果関係が示されないことから因果関係を否定する」と評価した.

死亡に至った有害事象の発現割合は低かった.

表 2.7.4.2－10　死亡に至った有害事象の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	 HD (N=237) n(%)	 PD (N=42) n(%)	 Total (N=481) n(%)
Deaths due to adverse event		0(0.0)	1(0.4)	1(2.4)	2(0.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Pneumonia	肺炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_7_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.7.1 より引用

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

評価資料及び参考資料とした試験において，重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2－11 及び表 2.7.4.2－12 に示した.

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0021	21001-002	MT-6548 600	ASIAN	M	85	Interstitial lung disease/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	間質性肺疾患/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害	2017-04-10 (111)	15	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
CI-0021	21007-003	MT-6548 300	ASIAN	M	82	End stage renal disease/ Renal and urinary disorders	末期腎疾患/ 腎および尿路障害	2017-03-13 (90)	33	Severe	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved With Sequelae	Drug Withdrawn
CI-0021	21014-003	PLACEBO - MT-6548 600	ASIAN	M	75	Asthma/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	喘息/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害	2017-02-06 (24)	19	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
CI-0021	21014-005	PLACEBO - MT-6548 300	ASIAN	M	89	Influenza/ Infections and infestations	インフルエンザ/ 感染症および寄生虫症	2017-04-07 (11)	21	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
CI-0021	21016-002	MT-6548 300	ASIAN	M	63	Arteriovenous fistula operation/ Surgical and medical procedures	動静脈瘻手術/ 外科および内科処置	2017-04-07 (74)	4	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
CI-0021	21016-003	MT-6548 300	ASIAN	F	64	Arteriovenous fistula operation/ Surgical and medical procedures	動静脈瘻手術/ 外科および内科処置	2017-04-21 (74)	4	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0021	21029-001	PLACEBO – MT-6548 600	ASIAN	F	69	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2017-01-25 (51)		Moderate	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
						Duodenal ulcer haemorrhage/ Gastrointestinal disorders	出血性十二指腸潰瘍/ 胃腸障害	2017-01-27 (53)	11	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
CI-0021	21029-006	MT-6548 600	ASIAN	M	79	Acute kidney injury/ Renal and urinary disorders	急性腎障害/ 腎および尿路障害	2017-02-14 (69)	15	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
						Lung infection/ Infections and infestations	肺感染/ 感染症および寄生虫症	2017-02-14 (69)	31	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
CI-0021	21030-005	PLACEBO – MT-6548 150	ASIAN	F	78	Spinal compression fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	脊椎圧迫骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2017-05-03 (22)		Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
CI-0021	21041-006	MT-6548 300	ASIAN	M	63	Hepatic function abnormal/ Hepatobiliary disorders	肝機能異常/ 肝胆道系障害	2017-04-25 (85)	36	Severe	Y/5	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
CI-0021	21041-007	MT-6548 300	ASIAN	F	71	Arteriovenous fistula operation/ Surgical and medical procedures	動静脈瘻手術/ 外科および内科処置	2017-06-07 (114)	3	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0022	22010-001	MT-6548 600	ASIAN	M	64	Anxiety/ Psychiatric disorders	不安/ 精神障害	2017-04-07 (68)	128	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
CI-0022	22011-004	MT-6548 150	ASIAN	M	66	Gastric ulcer haemorrhage/ Gastrointestinal disorders	出血性胃潰瘍/ 胃腸障害	2017-08-10 (109)		Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Unknown	Drug Withdrawn
						Cerebral haemorrhage/ Nervous system disorders	脳出血/ 神経系障害	2017-08-18 (117)		Severe	Y/3, 4	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
CI-0022	22014-002	MT-6548 300	ASIAN	M	59	Shunt stenosis/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント狭窄/ 傷害、中毒および処置合併症	2017-06-22 (101)	8	Mild	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
CI-0022	22023-001	MT-6548 600	ASIAN	M	69	Cholecystitis acute/ Hepatobiliary disorders	急性胆嚢炎/ 肝胆道系障害	2017-02-28 (22)	11	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
						Pericarditis/ Cardiac disorders	心膜炎/ 心臓障害	2017-03-07 (29)	28	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
CI-0022	22037-005	MT-6548 600	ASIAN	M	77	Toxic encephalopathy/ Nervous system disorders	中毒性脳症/ 神経系障害	2017-06-11 (21)	11	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0022	22040-003	MT-6548 600	ASIAN	F	69	Shunt stenosis/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント狭窄/ 傷害、中毒および処置合併症	2017-04-05 (17)	8	Moderate	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Enteritis infectious/ Infections and infestations	感染性腸炎/ 感染症および寄生虫症	2017-04-07 (19)	109	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548 -J01	J100202	darbepoetin	ASIAN	M	76	Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-01-29 (18)	22	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
						Gastric ulcer haemorrhage/ Gastrointestinal disorders	出血性胃潰瘍/ 胃腸障害	2018-02-06 (26)	14	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
MT-6548 -J01	J100505	darbepoetin	ASIAN	F	56	Diverticulitis/ Infections and infestations	憩室炎/ 感染症および寄生虫症	2018-09-25 (68)	70	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548 -J01	J100603	MT-6548	ASIAN	F	59	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-11-19 (161)	32	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
MT-6548 -J01	J100701	MT-6548	ASIAN	F	84	Spinal compression fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	脊椎圧迫骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-09-03 (116)	54	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J100802	MT-6548	ASIAN	F	68	Cellulitis/ Infections and infestations	蜂巣炎/ 感染症および寄生虫症	2018-04-19 (17)	153	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
						Osteomyelitis/ Infections and infestations	骨髄炎/ 感染症および寄生虫症	2018-04-19 (17)	153	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
						Cellulitis/ Infections and infestations	蜂巣炎/ 感染症および寄生虫症	2018-06-25 (84)	86	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J100908	MT-6548	ASIAN	F	81	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-08-27 (57)	134	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J101001	MT-6548	ASIAN	M	85	Cardiac failure congestive/ Cardiac disorders	うっ血性心不全/ 心臓障害	2018-07-10 (141)	22	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
						Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2018-07-26 (157)	6	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
						Vascular rupture/ Vascular disorders	血管破裂/ 血管障害	2018-07-23 (154)	9	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J101003	MT-6548	ASIAN	M	76	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2018-08-07 (141)	29	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
						Cardiac failure congestive/ Cardiac disorders	うっ血性心不全/ 心臓障害	2018-09-04 (169)	1	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
						Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-09-04 (169)	1	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
						Hypoglycaemic coma/ Nervous system disorders	低血糖昏睡/ 神経系障害	2018-09-04 (169)	1	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J101102	MT-6548	ASIAN	M	64	Cholelithiasis/ Hepatobiliary disorders	胆石症/ 肝胆道系障害	2018-11-02 (134)	41	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Interrupted
						Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2018-11-09 (141)	34	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
MT-6548-J01	J101209	darbepoetin	ASIAN	M	67	Shunt occlusion/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント閉塞/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-12-12 (149)	5	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J101505	darbepoetin	ASIAN	F	83	Cystitis/ Infections and infestations	膀胱炎/ 感染症および寄生虫症	2018-05-26 (5)	12	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J101705	darbepoetin	ASIAN	M	56	Acute myocardial infarction/ Cardiac disorders	急性心筋梗塞/ 心臓障害	2018-01-23 (58)	3	Severe	Y/1	No Reasonable Possibility	Fatal	Not Applicable
MT-6548-J01	J101802	darbepoetin	ASIAN	F	74	Gastric cancer/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	胃癌/ 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2018-05-31 (51)	113	Mild	Y/5	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J01	J101901	MT-6548	ASIAN	M	77	Cataract/ Eye disorders	白内障/ 眼障害	2018-07-31 (49)	2	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Cataract/ Eye disorders	白内障/ 眼障害	2018-08-28 (77)	2	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J102301	darbepoetin	ASIAN	F	73	Oedema peripheral/ General disorders and administration site conditions	末梢性浮腫/ 一般・全身障害および投与部位の状態	2018-10-26 (155)	15	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
MT-6548-J01	J102909	MT-6548	ASIAN	M	84	Renal failure/ Renal and urinary disorders	腎不全/ 腎および尿路障害	2018-12-14 (148)	15	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J103001	MT-6548	ASIAN	M	68	Cataract/ Eye disorders	白内障/ 眼障害	2018-05-17 (59)	16	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J103106	MT-6548	ASIAN	F	76	Renal failure/ Renal and urinary disorders	腎不全/ 腎および尿路障害	2018-07-11 (90)	59	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J103201	darbepoetin	ASIAN	M	80	Metabolic acidosis/ Metabolism and nutrition disorders	代謝性アシドーシス/ 代謝および栄養障害	2018-03-01 (29)	15	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-07-15 (165)	5	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J01	J103202	MT-6548	ASIAN	M	76	Pneumonia chlamydial/ Infections and infestations	クラミジア性肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-05-15 (106)	22	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Seroma/ Injury, poisoning and procedural complications	漿液腫/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-06-12 (134)	15	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J103502	darbepoetin	ASIAN	M	85	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-11-01 (147)	34	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
						Cardiac failure acute/ Cardiac disorders	急性心不全/ 心臓障害	2018-11-01 (147)	34	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
MT-6548-J01	J103508	MT-6548	ASIAN	F	75	Abdominal pain/ Gastrointestinal disorders	腹痛/ 胃腸障害	2018-11-26 (162)	8	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J103513	MT-6548	ASIAN	M	81	End stage renal disease/ Renal and urinary disorders	末期腎疾患/ 腎および尿路障害	2018-11-29 (147)	25	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
MT-6548-J01	J103514	darbepoetin	ASIAN	M	81	Inguinal hernia/ Gastrointestinal disorders	鼠径ヘルニア/ 胃腸障害	2018-11-12 (118)	10	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J103602	MT-6548	ASIAN	F	76	Chest pain/ General disorders and administration site conditions	胸痛/ 一般・全身障害および投与部位の状態	2018-04-22 (25)	7	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J103903	darbepoetin	ASIAN	F	59	Blood creatinine increased/ Investigations	血中クレアチニン増加/ 臨床検査	2018-08-31 (155)	15	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J104004	darbepoetin	ASIAN	M	76	Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-09-01 (128)	42	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J104105	darbepoetin	ASIAN	F	80	Wrist fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	手首関節骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-11-11 (153)	24	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J104205	darbepoetin	ASIAN	F	85	Dehydration/ Metabolism and nutrition disorders	脱水/ 代謝および栄養障害	2018-10-26 (113)	15	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J104407	MT-6548	ASIAN	M	78	Oedema peripheral/ General disorders and administration site conditions	末梢性浮腫/ 一般・全身障害および投与部位の状態	2018-10-17 (93)	14	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Hyponatraemia/ Metabolism and nutrition disorders	低ナトリウム血症/ 代謝および栄養障害	2018-11-06 (113)	9	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Oedema peripheral/ General disorders and administration site conditions	末梢性浮腫/ 一般・全身障害および投与部位の状態	2018-12-21 (158)	5	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J105002	MT-6548	ASIAN	M	81	End stage renal disease/ Renal and urinary disorders	末期腎疾患/ 腎および尿路障害	2018-12-21 (163)	15	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J105404	MT-6548	ASIAN	M	71	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-11-16 (134)	56	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J105601	MT-6548	ASIAN	F	70	Renal cyst infection/ Infections and infestations	腎嚢胞感染/ 感染症および寄生虫症	2018-09-30 (115)	41	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Cholecystitis/ Hepatobiliary disorders	胆嚢炎/ 肝胆道系障害	2018-10-27 (142)	21	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J105707	darbepoetin	ASIAN	M	87	End stage renal disease/ Renal and urinary disorders	末期腎疾患/ 腎および尿路障害	2018-11-07 (155)	43	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
MT-6548-J01	J106503	darbepoetin	ASIAN	M	69	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-12-17 (168)	31	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
MT-6548-J01	J107006	darbepoetin	ASIAN	F	86	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2018-11-12 (116)	54	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J107403	MT-6548	ASIAN	M	82	Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-08-09 (120)	20	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J107404	darbepoetin	ASIAN	F	77	Radius fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	橈骨骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-10-14 (125)	45	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J107703	darbepoetin	ASIAN	M	59	Lumbar spinal stenosis/ Musculoskeletal and connective tissue disorders	腰部脊柱管狭窄症/ 筋骨格系および結合組織障害	2018-08-24 (95)	96	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J108202	MT-6548	ASIAN	F	80	Spinal compression fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	脊椎圧迫骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-07-30 (124)	46	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J108701	darbepoetin	ASIAN	M	82	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-05-18 (108)	118	Moderate	Y/3, 4	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J108805	darbepoetin	ASIAN	F	88	Dehydration/ Metabolism and nutrition disorders	脱水/ 代謝および栄養障害	2018-07-13 (24)	21	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J117601	darbepoetin	ASIAN	M	83	Hyponatraemia/ Metabolism and nutrition disorders	低ナトリウム血症/ 代謝および栄養障害	2018-08-13 (33)	8	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J02	J200202	MT-6548	ASIAN	M	73	Peritonitis/ Infections and infestations	腹膜炎/ 感染症および寄生虫症	2018-06-29 (33)	25	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J02	J200901	MT-6548	ASIAN	M	53	Peritoneal dialysis complication/ Injury, poisoning and procedural complications	腹膜透析合併症/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-10-19 (184)	44	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
MT-6548-J02	J201501	MT-6548	ASIAN	M	68	Peritonitis/ Infections and infestations	腹膜炎/ 感染症および寄生虫症	2018-08-08 (63)	30	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Traumatic haemothorax/ Injury, poisoning and procedural complications	外傷性血胸/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-10-22 (136)	30	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J02	J202601	MT-6548	ASIAN	F	66	Shunt occlusion/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント閉塞/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-08-14 (110)	7	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J02	J202602	MT-6548	ASIAN	M	70	Myocardial ischaemia/ Cardiac disorders	心筋虚血/ 心臓障害	2018-04-25 (38)	1	Severe	Y/1	Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn
MT-6548-J02	J202903	MT-6548	ASIAN	M	80	Peritonitis/ Infections and infestations	腹膜炎/ 感染症および寄生虫症	2018-10-25 (154)	54	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J02	J202907	MT-6548	ASIAN	F	70	Peripheral arterial occlusive disease/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞性疾患/ 血管障害	2018-05-15 (8)	24	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J02	J203001	MT-6548	ASIAN	F	66	Cerebral infarction/ Nervous system disorders	脳梗塞/ 神経系障害	2018-07-15 (41)	136	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J02	J203401	MT-6548	ASIAN	M	76	Sepsis/ Infections and infestations	敗血症/ 感染症および寄生虫症	2018-05-24 (43)	29	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
						Cardiac failure chronic/ Cardiac disorders	慢性心不全/ 心臓障害	2018-09-04 (146)	8	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J02	J204302	MT-6548	ASIAN	F	80	Peripheral arterial occlusive disease/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞性疾患/ 血管障害	2018-05-21 (12)	20	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
						Anaemia/ Blood and lymphatic system disorders	貧血/ 血液およびリンパ系障害	2018-06-22 (44)	56	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
						Peripheral arterial occlusive disease/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞性疾患/ 血管障害	2018-07-30 (82)	18	Severe	Y/5	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J02	J204602	MT-6548	ASIAN	M	82	Catheter site infection/ Infections and infestations	カテーテル留置部位感染/感染症および寄生虫症	2018-07-27 (78)	71	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Inguinal hernia/ Gastrointestinal disorders	鼠径ヘルニア/胃腸障害	2018-09-07 (120)	53	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J02	J204701	MT-6548	ASIAN	M	44	Gastric polyps/ Gastrointestinal disorders	胃ポリープ/胃腸障害	2018-07-25 (106)	97	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J300202	MT-6548	ASIAN	F	72	Breast cancer/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	乳癌/良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2018-10-11 (116)	33	Severe	Y/5	No Reasonable Possibility	Unknown	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J301005	MT-6548	ASIAN	M	61	Vascular device infection/ Infections and infestations	血管デバイス感染/感染症および寄生虫症	2018-08-15 (59)	3	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J301007	darbepoetin	ASIAN	M	85	Gastritis/ Gastrointestinal disorders	胃炎/胃腸障害	2018-06-16 (6)	11	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J302801	MT-6548	ASIAN	M	52	Shunt stenosis/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント狭窄/傷害、中毒および処置合併症	2018-05-17 (24)	146	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J03	J302805	darbepoetin	ASIAN	M	64	Shunt stenosis/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント狭窄/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-10-31 (156)	2	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J303211	darbepoetin	ASIAN	F	71	Cerebral infarction/ Nervous system disorders	脳梗塞/ 神経系障害	2018-09-26 (108)	77	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved With Sequelae	Drug Withdrawn
						Staphylococcal infection/ Infections and infestations	ブドウ球菌感染/ 感染症および寄生虫症	2018-10-13 (125)	23	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
						Subarachnoid haemorrhage/ Nervous system disorders	くも膜下出血/ 神経系障害	2018-10-11 (123)	62	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
MT-6548-J03	J304203	darbepoetin	ASIAN	F	76	Radius fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	橈骨骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-09-18 (106)	64	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
						Rib fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	肋骨骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-09-18 (106)	64	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J304303	darbepoetin	ASIAN	M	77	Peripheral artery aneurysm rupture/ Vascular disorders	末梢動脈瘤破裂/ 血管障害	2018-07-23 (50)	33	Severe	Y/1, 3	No Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J03	J305301	darbepoetin	ASIAN	M	61	Herpes zoster/ Infections and infestations	帯状疱疹/ 感染症および寄生虫症	2018-11-16 (152)	16	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J305501	MT-6548	ASIAN	M	77	Hyperkalaemia/ Metabolism and nutrition disorders	高カリウム血症/ 代謝および栄養障害	2018-07-17 (37)	19	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J309001	darbepoetin	ASIAN	M	77	Coronary artery perforation/ Cardiac disorders	冠動脈穿孔/ 心臓障害	2018-05-16 (24)	3	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Coronary artery restenosis/ Injury, poisoning and procedural complications	冠動脈再狭窄/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-05-15 (23)	4	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J309002	MT-6548	ASIAN	M	70	Gastrooesophageal reflux disease/ Gastrointestinal disorders	胃食道逆流性疾患/ 胃腸障害	2018-05-01 (9)	57	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J03	J309102	darbepoetin	ASIAN	M	64	Peripheral artery occlusion/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞/ 血管障害	2018-08-28 (86)	9	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Coronary artery stenosis/ Cardiac disorders	冠動脈狭窄/ 心臓障害	2018-08-30 (88)	7	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Abdominal pain/ Gastrointestinal disorders	腹痛/ 胃腸障害	2018-09-07 (96)	2	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J309304	darbepoetin	ASIAN	F	84	Aplastic anaemia/ Blood and lymphatic system disorders	再生不良性貧血/ 血液およびリンパ系障害	2018-06-22 (19)	154	Severe	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
MT-6548-J03	J309606	MT-6548	ASIAN	F	52	Shunt blood flow excessive/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント血流過剰/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-07-17 (56)	2	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J309701	MT-6548	ASIAN	M	76	Gastroenteritis/ Infections and infestations	胃腸炎/ 感染症および寄生虫症	2018-07-30 (71)	3	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J03	J309801	MT-6548	ASIAN	M	82	Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-05-18 (5)	8	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Decreased appetite/ Metabolism and nutrition disorders	食欲減退/ 代謝および栄養障害	2018-05-26 (13)	14	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Gastroenteritis/ Infections and infestations	胃腸炎/ 感染症および寄生虫症	2018-10-16 (156)	9	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J310102	darbepoetin	ASIAN	M	48	Cerebellar infarction/ Nervous system disorders	小脳梗塞/ 神経系障害	2018-09-01 (124)	40	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J310402	MT-6548	ASIAN	M	74	Myocardial ischaemia/ Cardiac disorders	心筋虚血/ 心臓障害	2018-09-13 (95)	24	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J310403	darbepoetin	ASIAN	M	80	Mycotic endophthalmitis/ Infections and infestations	真菌性眼内炎/ 感染症および寄生虫症	2018-09-10 (92)	71	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Interrupted
						Retinal detachment/ Eye disorders	網膜剥離/ 眼障害	2018-10-02 (114)	49	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J03	J310702	MT-6548	ASIAN	M	81	Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-10-23 (134)	14	Severe	Y/1, 3	No Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J310703	darbepoetin	ASIAN	M	84	Pneumonia bacterial/ Infections and infestations	細菌性肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-11-01 (143)	15	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J310902	MT-6548	ASIAN	M	69	Gastric cancer/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	胃癌/ 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2018-06-01 (18)	62	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J310903	MT-6548	ASIAN	F	59	Shunt occlusion/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント閉塞/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-08-14 (85)	7	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J311208	MT-6548	ASIAN	F	70	Shunt stenosis/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント狭窄/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-07-24 (51)	2	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J312202	MT-6548	ASIAN	F	69	Lymphadenitis/ Blood and lymphatic system disorders	リンパ節炎/ 血液およびリンパ系障害	2018-03-17 (12)	39	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J312205	darbepoetin	ASIAN	M	80	Shunt stenosis/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント狭窄/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-06-05 (71)	5	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J03	J312704	darbepoetin	ASIAN	M	83	Shunt stenosis/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント狭窄/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-10-29 (162)	8	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J312806	darbepoetin	ASIAN	M	86	Femoral neck fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	大腿骨頚部骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-10-29 (140)	44	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J313103	MT-6548	ASIAN	M	57	Shunt occlusion/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント閉塞/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-10-29 (148)	22	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J313702	MT-6548	ASIAN	M	35	Shunt occlusion/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント閉塞/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-06-20 (43)	3	Severe	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J314407	MT-6548	ASIAN	F	55	Cholangitis/ Hepatobiliary disorders	胆管炎/ 肝胆道系障害	2018-06-20 (10)	50	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
						Hepatic cyst infection/ Infections and infestations	肝嚢胞感染/ 感染症および寄生虫症	2018-06-20 (10)	50	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J314703	darbepoetin	ASIAN	M	84	Upper limb fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	上肢骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-07-20 (82)	57	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J03	J314803	darbepoetin	ASIAN	M	77	Cerebral infarction/ Nervous system disorders	脳梗塞/ 神経系障害	2018-08-03 (68)	99	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J315703	MT-6548	ASIAN	M	61	Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-10-02 (134)	26	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Cardiac failure/ Cardiac disorders	心不全/ 心臓障害	2018-10-22 (154)	8	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
MT-6548-J03	J315803	MT-6548	ASIAN	M	70	Sudden hearing loss/ Ear and labyrinth disorders	突発性難聴/ 耳および迷路障害	2018-08-13 (64)	67	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J316006	MT-6548	ASIAN	M	83	Cerebral infarction/ Nervous system disorders	脳梗塞/ 神経系障害	2018-10-05 (117)	85	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved With Sequelae	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J316601	MT-6548	ASIAN	M	62	Peripheral arterial occlusive disease/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞性疾患/ 血管障害	2018-09-11 (86)	2	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J04	J400202	MT-6548	ASIAN	F	41	Arteriovenous fistula occlusion/ Injury, poisoning and procedural complications	動静脈瘻閉塞/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-06-11 (15)	17	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J04	J401002	MT-6548	ASIAN	M	68	Shunt stenosis/ Injury, poisoning and procedural complications	シャント狭窄/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-08-24 (131)	5	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J04	J402801	MT-6548	ASIAN	F	82	Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-09-07 (130)	40	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J04	J409001	MT-6548	ASIAN	M	75	Aneurysm/ Vascular disorders	動脈瘤/ 血管障害	2018-07-06 (54)	6	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J04	J410101	MT-6548	ASIAN	M	74	Peripheral arterial occlusive disease/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞性疾患/ 血管障害	2018-07-18 (80)	15	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J04	J410502	MT-6548	ASIAN	M	81	Vascular access malfunction/ Injury, poisoning and procedural complications	血管アクセス機能不全/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-09-19 (115)	16	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.2－11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J04	J413701	MT-6548	ASIAN	M	66	Pelvic fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	骨盤骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-08-31 (66)	55	Severe	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
						Duodenal ulcer haemorrhage/ Gastrointestinal disorders	出血性十二指腸潰瘍/ 胃腸障害	2018-09-10 (76)	45	Severe	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
						Clavicle fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	鎖骨骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-08-31 (66)	55	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Sex: M: male, F: female.
Note(s): For the subjects who switched from placebo, starting date of dose adjustment and maintenance period is defined as Day 1. For other subjects, starting date of treatment period is defined as Day 1.
Note(s): Serious Event: 1: Results in Death, 2: Life-threatening, 3: Inpatient hospitalization/Prolongation of existing hospitalization, 4: Persistent or significant disability/ incapacity, 5: Other medically important condition, 6: Congenital anomaly/ birth defect
Source: l_1.sas

5.3.5.3—2 Listing 1 より引用

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) /J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0005	04003	AKB-6548	240	WHITE	M	67	Cardiac pacemaker replacement / Surgical and medical procedures	心臓ペースメーカー置換 / 外科および内科処置	2011-11-07 (29)	2011-11-08 (30)	MODERATE	Y	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	06012	AKB-6548	370	WHITE	F	66	Azotaemia / Renal and urinary disorders	高窒素血症 / 腎および尿路障害	2011-12-18 (5)	2011-12-26 (13)	SEVERE	Y	NOT RELATED	FATAL	DRUG WITHDRAWN
	13008	AKB-6548	370	WHITE	M	51	Hypertensive crisis / Vascular disorders	高血圧クリーゼ / 血管障害	2011-12-14 (49)	2011-12-18 (53)	SEVERE	Y	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) /J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious ness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0005	21002	AKB-6548	240	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	41	Gastroenteritis / Infections and infestations	胃腸炎 / 感染症および寄生虫症	2011-07-08 (19)	2011-07-12 (23)	MODERATE	Y	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG DELAY
	23011	AKB-6548	630	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	M	72	Hypoglycaemia / Metabolism and nutrition disorders	低血糖症 / 代謝および栄養障害	2011-09-10 (3)	2011-09-12 (5)	MODERATE	Y	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	OTHER
	23013	AKB-6548	500	WHITE	F	68	Dizziness / Nervous system disorders	浮動性めまい / 神経系障害	2011-10-04 (27)	2011-10-05 (28)	SEVERE	Y	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	24003	AKB-6548	370	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	F	66	Coronary artery disease / Cardiac disorders	冠動脈疾患 / 心臓障害	2011-10-24 (42)	2011-11-06 (55)	SEVERE	Y	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DRUG WITHDRAWN

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1010003	AKB-6548	460	WHITE	M	62	CEREBRAL HAEMORRHAGE TRAUMATIC / INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	外傷性脳出血 / 傷害、中毒および処置合併症	2013-10-04 (68)	2013-10-07 (68)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1010010	AKB-6548	460	WHITE	F	69	HYPERKALAEMIA / METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	高カリウム血症 / 代謝および栄養障害	2014-03-25 (50)	2014-03-27 (52)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
					F	69	LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL / INVESTIGATIONS	肝機能検査異常 / 臨床検査	2014-04-30 (96)	2014-09-04 (213)	MODERATE	Y	POSSIBLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN
	1010012	AKB-6548	460	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	F	62	CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE / RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	慢性閉塞性肺疾患 / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	2014-03-17 (33)	2014-03-20 (36)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) /J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious ness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1020002	AKB-6548	450	WHITE	F	80	DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY / NERVOUS SYSTEM DISORDERS	糖尿病性自律神経ニューロパチー / 神経系障害	2014-01-02 (70)	2014-02-10 (109)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN
					F	80	FATIGUE / GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	疲労 / 一般・全身障害および投与部位の状態	2014-01-02 (70)	2014-02-10 (109)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
					F	80	RENAL FAILURE ACUTE / RENAL AND URINARY DISORDERS	急性腎不全 / 腎および尿路障害	2014-01-02 (70)	ONGOING	SEVERE	Y	UNRELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG WITHDRAWN
					F	80	SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME / GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	全身性炎症反応症候群 / 一般・全身障害および投与部位の状態	2014-01-06 (74)	2014-02-07 (106)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious ness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1020002	AKB-6548	450	WHITE	F	80	DIABETIC NEPHROPATHY / RENAL AND URINARY DISORDERS	糖尿病性腎症 / 腎および尿路障害	2014-01-13 (81)	ONGOING	SEVERE	Y	UNRELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
					F	80	KIDNEY FIBROSIS / RENAL AND URINARY DISORDERS	腎線維症 / 腎および尿路障害	2014-01-13 (81)	ONGOING	SEVERE	Y	UNRELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
					F	80	RENAL TUBULAR NECROSIS / RENAL AND URINARY DISORDERS	腎尿細管壊死 / 腎および尿路障害	2014-01-13 (81)	ONGOING	SEVERE	Y	UNRELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
					F	80	ACUTE RESPIRATORY FAILURE / RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	急性呼吸不全 / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	2014-01-20 (88)	2014-02-10 (109)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) /J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious ness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1020003	AKB-6548	450	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	46	RENAL FAILURE CHRONIC / RENAL AND URINARY DISORDERS	慢性腎不全 / 腎および尿路障害	2014-02-24 (112)	ONGOING	SEVERE	Y	UNRELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG WITHDRAWN
	1030003	AKB-6548	450	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	65	RENAL FAILURE ACUTE / RENAL AND URINARY DISORDERS	急性腎不全 / 腎および尿路障害	2014-01-10 (165)	2014-01-20 (175)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DOSE NOT CHANGED
	1030008	AKB-6548	450	WHITE	F	66	RENAL FAILURE CHRONIC / RENAL AND URINARY DISORDERS	慢性腎不全 / 腎および尿路障害	2013-12-11 (100)	2013-12-20 (109)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DRUG WITHDRAWN

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) /J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1080001	AKB-6548	450	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	64	PNEUMONIA / INFECTIONS AND INFESTATIONS	肺炎 / 感染症および寄生虫症	2013-11-29 (116)	2013-12-03 (120)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) /J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1090012	AKB-6548	460	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	81	PRESYNCOPE / NERVOUS SYSTEM DISORDERS	失神寸前の状態 / 神経系障害	2013-11-27 (28)	2013-11-29 (30)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED
	1100007	AKB-6548	460	ASIAN	F	52	RENAL FAILURE ACUTE / RENAL AND URINARY DISORDERS	急性腎不全 / 腎および尿路障害	2014-02-18 (166)	2014-02-26 (174)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DOSE NOT CHANGED
	1110004	AKB-6548	460	WHITE	M	72	FLUID OVERLOAD / METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	水分過負荷 / 代謝および栄養障害	2013-12-23 (91)	2013-12-26 (94)	MILD	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED
	1130002	AKB-6549	460	WHITE	F	70	RENAL FAILURE CHRONIC / RENAL AND URINARY DISORDERS	慢性腎不全 / 腎および尿路障害	2013-10-11 (31)	2013-10-17 (37)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious ness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1150001	AKB-6548	450	WHITE	F	59	FLUID OVERLOAD / METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	水分過負荷 / 代謝および栄養障害	2013-11-05 (100)	2013-11-08 (103)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1210006	AKB-6548	450	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	66	MYOCARDIAL ISCHAEMIA / CARDIAC DISORDERS	心筋虚血 / 心臓障害	2014-05-10 (37)	2014-05-10 (37)	SEVERE	Y	POSSIBLY RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) /J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious ness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1250004	AKB-6548	450	WHITE	F	71	SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION / GASTROINTESTINAL DISORDERS	小腸閉塞 / 胃腸障害	2014-06-21 (125)	2014-06-29 (133)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN
	1250005	AKB-6548	450	WHITE	F	40	PNEUMONIA / INFECTIONS AND INFESTATIONS	肺炎 / 感染症および寄生虫症	2014-07-14 (147)	2014-07-19 (152)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1270002	AKB-6548	450	WHITE	M	70	SUDDEN CARDIAC DEATH / GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	心突然死 / 一般・全身障害および投与部位の状態	2014-02-15 (145)	2014-02-15 (145)	SEVERE	Y	UNRELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1270012	AKB-6548	450	WHITE	M	62	RENAL FAILURE ACUTE / RENAL AND URINARY DISORDERS	急性腎不全 / 腎および尿路障害	2014-01-17 (66)	ONGOING	MODERATE	Y	UNRELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG WITHDRAWN
	1280001	AKB-6548	450	WHITE	F	54	PERIPHERAL VASCULAR DISORDER / VASCULAR DISORDERS	末梢血管障害 / 血管障害	2014-01-04 (62)	2014-01-05 (63)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DRUG WITHDRAWN
					F	54	CEREBROVASCULAR ACCIDENT / NERVOUS SYSTEM DISORDERS	脳血管発作 / 神経系障害	2014-01-13 (71)	2014-01-13 (71)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DOSE NOT CHANGED
					F	54	ACUTE RESPIRATORY FAILURE / RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	急性呼吸不全 / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	2014-01-20 (78)	ONGOING	SEVERE	Y	UNRELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1280001	AKB-6548	450	WHITE	F	54	CARDIAC ARREST / CARDIAC DISORDERS	心停止 / 心臓障害	2014-01-20 (78)	2014-01-20 (78)	SEVERE	Y	UNRELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED
	1310021	AKB-6548	450	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	64	ANGINA UNSTABLE / CARDIAC DISORDERS	不安定狭心症 / 心臓障害	2014-04-18 (51)	2014-04-24 (57)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1310031	AKB-6548	450	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	53	MENTAL STATUS CHANGES / PSYCHIATRIC DISORDERS	精神状態変化 / 精神障害	2014-08-31 (166)	2014-09-02 (168)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1320004	AKB-6548	450	WHITE	M	64	URINARY TRACT INFECTION / INFECTIONS AND INFESTATIONS	尿路感染 / 感染症および寄生虫症	2014-01-02 (25)	2014-01-19 (42)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN
					M	64	ASTHENIA / GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	無力症 / 一般・全身障害および投与部位の状態	2014-01-30 (53)	2014-02-14 (68)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) /J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1320004	AKB-6548	450	WHITE	M	64	VERTIGO / EAR AND LABYRINTH DISORDERS	回転性めまい / 耳および迷路障害	2014-01-30 (53)	2014-02-14 (68)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1320008	AKB-6548	450	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	M	61	HYPERTENSION / VASCULAR DISORDERS	高血圧 / 血管障害	2014-08-02 (138)	2014-08-05 (141)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1340006	AKB-6548	450	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	76	RENAL FAILURE ACUTE / RENAL AND URINARY DISORDERS	急性腎不全 / 腎および尿路障害	2013-11-01 (5)	2013-11-05 (9)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED
	1340009	AKB-6548	450	WHITE	F	66	RENAL FAILURE ACUTE / RENAL AND URINARY DISORDERS	急性腎不全 / 腎および尿路障害	2014-05-01 (94)	2014-05-07 (100)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DRUG WITHDRAWN

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious ness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1350003	AKB-6548	450	ASIAN	F	63	RENAL FAILURE CHRONIC / RENAL AND URINARY DISORDERS	慢性腎不全 / 腎および尿路障害	2014-05-24 (87)	2014-06-04 (98)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DRUG WITHDRAWN
	1490001	AKB-6548	450	WHITE	F	62	ACCELERATED HYPERTENSION / VASCULAR DISORDERS	進行性高血圧 / 血管障害	2013-12-03 (2)	2013-12-08 (7)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DRUG WITHDRAWN
					F	62	GOODPASTURE'S SYNDROME / RENAL AND URINARY DISORDERS	グッドパスチャー症候群 / 腎および尿路障害	2013-12-03 (2)	2013-12-08 (7)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DRUG WITHDRAWN
					F	62	GOODPASTURE'S SYNDROME / RENAL AND URINARY DISORDERS	グッドパスチャー症候群 / 腎および尿路障害	2013-12-26 (25)	2013-12-29 (28)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) /J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious ness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1510001	AKB-6548	450	WHITE	M	60	RENAL FAILURE ACUTE / RENAL AND URINARY DISORDERS	急性腎不全 / 腎および尿路障害	2013-12-16 (68)	2013-12-20 (72)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED
	1510010	AKB-6548	450	WHITE	M	63	RENAL FAILURE CHRONIC / RENAL AND URINARY DISORDERS	慢性腎不全 / 腎および尿路障害	2014-05-13 (163)	2014-05-14 (164)	MILD	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1510016	AKB-6548	450	WHITE	M	61	ANGIOEDEMA / IMMUNE SYSTEM DISORDERS	血管浮腫 / 免疫系障害	2014-02-22 (3)	2014-03-08 (17)	MILD	Y	PROBABLY RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1610017	AKB-6548	450	WHITE	M	72	RENAL FAILURE CHRONIC / RENAL AND URINARY DISORDERS	慢性腎不全 / 腎および尿路障害	2014-03-27 (37)	2014-04-04 (45)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DRUG WITHDRAWN
	1610020	AKB-6548	450	WHITE	M	72	CELLULITIS / INFECTIONS AND INFESTATIONS	蜂巣炎 / 感染症および寄生虫症	2014-05-18 (63)	2014-05-20 (65)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1630003	AKB-6548	450	WHITE	F	51	DIABETES MELLITUS INADEQUATE CONTROL / METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	コントロール不良の糖尿病 / 代謝および栄養障害	2014-04-03 (102)	2014-04-11 (110)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious ness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0007	1630003	AKB-6548	450	WHITE	F	51	HYPOGLYCAEMIC UNCONSCIOUSNESS / NERVOUS SYSTEM DISORDERS	低血糖性意識消失 / 神経系障害	2014-04-03 (102)	2014-04-03 (102)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0011	1100007	AKB-6548	450 (QD)	WHITE	F	58	Ankle fracture / Injury, poisoning and procedural complications	足関節部骨折 / 傷害、中毒および処置合併症	2015-02-16 (56)	2015-02-24 (64)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	DRUG WITHDRAWN
					F	58	Delayed recovery from anaesthesia / Injury, poisoning and procedural complications	麻酔からの覚醒遅延 / 傷害、中毒および処置合併症	2015-02-20 (60)	2015-02-24 (64)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	NOT APPLICABLE
	1100008	AKB-6548	450 (TIW)	WHITE	F	69	Pneumonia / Infections and infestations	肺炎 / 感染症および寄生虫症	2015-02-25 (8)	2015-03-06 (17)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1200013	AKB-6548	450 (TIW)	WHITE	F	66	Fluid overload / Metabolism and nutrition disorders	水分過負荷 / 代謝および栄養障害	2015-03-21 (24)	2015-03-24 (27)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) /J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0011	1200013	AKB-6548	450 (TIW)	WHITE	F	66	Cardiac failure congestive / Cardiac disorders	うっ血性心不全 / 心臓障害	2015-04-19 (53)	2015-05-02 (66)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
					F	66	Diabetes mellitus / Metabolism and nutrition disorders	糖尿病 / 代謝および栄養障害	2015-05-07 (71)	2015-05-11 (75)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1200015	AKB-6548	450 (TIW)	WHITE	M	64	Hyperkalaemia / Metabolism and nutrition disorders	高カリウム血症 / 代謝および栄養障害	2015-05-03 (61)	2015-05-05 (63)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1300003	AKB-6548	300 (QD)	WHITE	M	63	Acute myocardial infarction / Cardiac disorders	急性心筋梗塞 / 心臓障害	2015-01-01 (93)	2015-01-01 (93)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious ness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0011	1300003	AKB-6548	300 (QD)	WHITE	M	63	Arthritis bacterial / Infections and infestations	細菌性関節炎 / 感染症および寄生虫症	2015-01-01 (93)	2015-02-20 (143)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
					M	63	Pneumonia / Infections and infestations	肺炎 / 感染症および寄生虫症	2015-01-07 (99)	2015-01-20 (112)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	NOT APPLICABLE
					M	63	Acute respiratory failure / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	急性呼吸不全 / 呼吸器、胸郭および縦隔障害	2015-02-03 (126)	2015-02-18 (141)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	NOT APPLICABLE
	1300011	AKB-6548	450 (TIW)	WHITE	M	67	Diarrhoea / Gastrointestinal disorders	下痢 / 胃腸障害	2015-03-26 (29)	2015-03-27 (30)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0011	1310002	AKB-6548	300 (QD)	WHITE	M	56	Arteriovenous fistula thrombosis / Injury, poisoning and procedural complications	動静脈瘻血栓症 / 傷害、中毒および処置合併症	2014-12-08 (53)	2014-12-12 (57)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	1800009	AKB-6548	450 (QD)	WHITE	F	57	Bradycardia / Cardiac disorders	徐脈 / 心臓障害	2015-02-09 (62)	2015-02-12 (65)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	NOT APPLICABLE
	2400004	AKB-6548	450 (QD)	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	M	50	Palpitations / Cardiac disorders	動悸 / 心臓障害	2014-12-29 (26)	2015-01-04 (32)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
					M	50	Arteriovenous graft site infection / Infections and infestations	動静脈グラフト部位感染 / 感染症および寄生虫症	2015-03-10 (97)	2015-04-08 (126)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0011	2400005	AKB-6548	450 (QD)	WHITE	F	71	Pneumonia / Infections and infestations	肺炎 / 感染症および寄生虫症	2015-02-07 (58)	2015-02-12 (63)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	2400011	AKB-6548	450 (TIW)	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	59	Arteriovenous fistula site infection / Infections and infestations	動静脈瘻部位感染 / 感染症および寄生虫症	2015-04-30 (71)	2015-05-05 (76)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
					F	59	Arteriovenous fistula thrombosis / Injury, poisoning and procedural complications	動静脈瘻血栓症 / 傷害、中毒および処置合併症	2015-05-26 (97)	2015-06-03 (105)	MODERATE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED
	3000006	AKB-6548	450 (QD)	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	F	75	Vestibular neuronitis / Infections and infestations	前庭神経炎 / 感染症および寄生虫症	2015-05-11 (126)	2015-05-13 (127)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	NOT APPLICABLE

表 2.7.4.2－12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（参考資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Dose (mg)	Race	Sex	Age (Years)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)/J	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Severity	Serious	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0011	3210004	AKB-6548	450 (QD)	WHITE	M	65	Abscess limb / Infections and infestations	四肢膿瘍 / 感染症および寄生虫症	2014-12-19 (17)	2014-12-21 (19)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED
					M	65	Acute myocardial infarction / Cardiac disorders	急性心筋梗塞 / 心臓障害	2014-12-29 (27)	2015-01-11 (40)	SEVERE	Y	UNRELATED	RECOVERED/RESOLVED	NOT APPLICABLE

Note(s): CI-0005: MedDRA Version 18.0 and MedDRA/J Version 18.0.
Note(s): CI-0007: MedDRA Version 15.1 and MedDRA/J Version 15.1.
Note(s): CI-0011: MedDRA Version 16.1 and MedDRA/J Version 16.1.
Source: serious.sas

5.3.5.4—9 Listing Serious Adverse Events より引用

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

全集団における重篤な有害事象及び重篤な副作用の内訳を表 2.7.4.2－13 及び表 2.7.4.2－14 に示した．重篤な有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 13.9%（21／151 名）及び 14.4%（22／153 名）であった．発現割合は投与群間で大きな違いはなかった．MT-6548 群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は慢性腎臓病｛MT-6548 群 2.0%（3 名），darbepoetin 群 2.0%（3 名），以下同順に記載する｝，腎機能障害｛2.0%（3 名），0.7%（1 名）｝，肺炎｛1.3%（2 名），2.0%（3 名）｝，末期腎疾患｛1.3%（2 名），0.7%（1 名）｝，腎不全｛1.3%（2 名），0.0%（0 名）｝，白内障｛1.3%（2 名），0.0%（0 名）｝，うっ血性心不全｛1.3%（2 名），0.0%（0 名）｝及び脊椎圧迫骨折｛1.3%（2 名），0.0%（0 名）｝であった．重篤な有害事象は，いずれの投与群でも特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった．重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった．

Correction 集団における重篤な有害事象の内訳を表 2.7.4.2－15 に示した．重篤な有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.8%（2／71 名）及び 12.7%（9／71 名）であった．発現割合は darbepoetin 群と比較して，MT-6548 群で低かった．MT-6548 群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった．

Conversion 集団における重篤な有害事象の内訳を表 2.7.4.2－16 に示した．重篤な有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 23.8%（19／80 名）及び 15.9%（13／82 名）であった．発現割合は darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高かった．MT-6548 群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は慢性腎臓病｛MT-6548 群 3.8%（3 名），darbepoetin 群 2.4%（2 名），以下同順に記載する｝，腎機能障害｛3.8%（3 名），1.2%（1 名）｝，肺炎｛2.5%（2 名），1.2%（1 名）｝，末期腎疾患｛2.5%（2 名），1.2%（1 名）｝，うっ血性心不全｛2.5%（2 名），0.0%（0 名）｝，腎不全｛2.5%（2 名），0.0%（0 名）｝及び脊椎圧迫骨折｛2.5%（2 名），0.0%（0 名）｝であった．重篤な有害事象は，いずれの投与群でも特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった．

表 2.7.4.2－13　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Subjects with at least one serious adverse event		21(13.9)	22(14.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5(3.3)	5(3.3)
Pneumonia	肺炎	2(1.3)	3(2.0)
Cellulitis	蜂巣炎	1(0.7)	0(0.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	1(0.7)	0(0.0)
Pneumonia chlamydial	クラミジア性肺炎	1(0.7)	0(0.0)
Renal cyst infection	腎嚢胞感染	1(0.7)	0(0.0)
Cystitis	膀胱炎	0(0.0)	1(0.7)
Diverticulitis	憩室炎	0(0.0)	1(0.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	1(0.7)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(0.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(0.7)	4(2.6)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1(0.7)	1(0.7)
Dehydration	脱水	0(0.0)	2(1.3)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0(0.0)	1(0.7)
Nervous system disorders	神経系障害	1(0.7)	0(0.0)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1(0.7)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	2(1.3)	0(0.0)
Cataract	白内障	2(1.3)	0(0.0)

表 2.7.4.2－13　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Cardiac disorders	心臓障害	2(1.3)	2(1.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2(1.3)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	1(0.7)
Cardiac failure acute	急性心不全	0(0.0)	1(0.7)
Vascular disorders	血管障害	1(0.7)	0(0.0)
Vascular rupture	血管破裂	1(0.7)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1(0.7)	2(1.3)
Abdominal pain	腹痛	1(0.7)	0(0.0)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0(0.0)	1(0.7)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0(0.0)	1(0.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2(1.3)	0(0.0)
Cholecystitis	胆嚢炎	1(0.7)	0(0.0)
Cholelithiasis	胆石症	1(0.7)	0(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	1(0.7)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0(0.0)	1(0.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10(6.6)	5(3.3)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3(2.0)	3(2.0)
Renal impairment	腎機能障害	3(2.0)	1(0.7)
End stage renal disease	末期腎疾患	2(1.3)	1(0.7)
Renal failure	腎不全	2(1.3)	0(0.0)

表 2.7.4.2－13　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2(1.3)	1(0.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1(0.7)	1(0.7)
Chest pain	胸痛	1(0.7)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	0(0.0)	1(0.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0(0.0)	1(0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3(2.0)	3(2.0)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	2(1.3)	0(0.0)
Seroma	漿液腫	1(0.7)	0(0.0)
Radius fracture	橈骨骨折	0(0.0)	1(0.7)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	1(0.7)
Wrist fracture	手首関節骨折	0(0.0)	1(0.7)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.2
Source: t_14_3_1_4.sas

5.3.5.1—6 表 12.3.1—1 より引用

表 2.7.4.2－14　重篤な副作用の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction		0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.2
Source: t_14_3_1_5.sas

5.3.5.1—6 表 14.3.1.5 より引用

表 2.7.4.2－15　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=71) n (%)	darbepoetin(N=71) n (%)
Subjects with at least one serious adverse event		2(2.8)	9(12.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1(1.4)	3(4.2)
Cellulitis	蜂巣炎	1(1.4)	0(0.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	1(1.4)	0(0.0)
Pneumonia	肺炎	0(0.0)	2(2.8)
Diverticulitis	憩室炎	0(0.0)	1(1.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	1(1.4)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(1.4)
Eye disorders	眼障害	1(1.4)	0(0.0)
Cataract	白内障	1(1.4)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	0(0.0)	1(1.4)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	1(1.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0(0.0)	1(1.4)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0(0.0)	1(1.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	1(1.4)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0(0.0)	1(1.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0(0.0)	1(1.4)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0(0.0)	1(1.4)
Investigations	臨床検査	0(0.0)	1(1.4)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0(0.0)	1(1.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	1(1.4)
Radius fracture	橈骨骨折	0(0.0)	1(1.4)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.2
Source: t_14_3_1_4_2.sas

5.3.5.4―8 Table14.3.1.4.2 より引用

表 2.7.4.2－16　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=80) n (%)	darbepoetin(N=82) n (%)
Subjects with at least one serious adverse event		19(23.8)	13(15.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4(5.0)	2(2.4)
Pneumonia	肺炎	2(2.5)	1(1.2)
Pneumonia chlamydial	クラミジア性肺炎	1(1.3)	0(0.0)
Renal cyst infection	腎嚢胞感染	1(1.3)	0(0.0)
Cystitis	膀胱炎	0(0.0)	1(1.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(1.3)	4(4.9)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1(1.3)	1(1.2)
Dehydration	脱水	0(0.0)	2(2.4)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0(0.0)	1(1.2)
Nervous system disorders	神経系障害	1(1.3)	0(0.0)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1(1.3)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	1(1.3)	0(0.0)
Cataract	白内障	1(1.3)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	2(2.5)	1(1.2)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2(2.5)	0(0.0)
Cardiac failure acute	急性心不全	0(0.0)	1(1.2)
Vascular disorders	血管障害	1(1.3)	0(0.0)
Vascular rupture	血管破裂	1(1.3)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1(1.3)	1(1.2)
Abdominal pain	腹痛	1(1.3)	0(0.0)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0(0.0)	1(1.2)

表 2.7.4.2－16　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=80) n (%)	darbepoetin(N=62) n (%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2(2.5)	0(0.0)
Cholecystitis	胆嚢炎	1(1.3)	0(0.0)
Cholelithiasis	胆石症	1(1.3)	0(0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10(12.5)	4(6.5)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3(3.8)	2(3.2)
Renal impairment	腎機能障害	3(3.8)	1(1.6)
End stage renal disease	末期腎疾患	2(2.5)	1(1.6)
Renal failure	腎不全	2(2.5)	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	2(2.5)	1(1.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1(1.3)	1(1.6)
Chest pain	胸痛	1(1.3)	0(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3(3.8)	2(3.2)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	2(2.5)	0(0.0)
Seroma	漿液腫	1(1.3)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	1(1.6)
Wrist fracture	手首関節骨折	0(0.0)	1(1.6)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.2
Source: t_14_3_1_4_3.sas

5.3.5.4―8 Table14.3.1.4.3 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

重篤な有害事象及び重篤な副作用の内訳を表 2.7.4.2－17 及び表 2.7.4.2－18 に示した．

重篤な有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 13.0%（21／162 名）及び 10.6%（17／161 名）であった．発現割合は投与群間で大きな違いはなかった．

MT-6548 群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は肺炎｛MT-6548 群 1.9%（3 名），darbepoetin 群 0.0%（0 名），以下同順に記載する｝，シャント閉塞｛1.9%（3 名），0.0%（0 名）｝，シャント狭窄｛1.2%（2 名），1.9%（3 名）｝及び胃腸炎｛1.2%（2 名），0.0%（0 名）｝であった．重篤な有害事象は，いずれの投与群でも特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった．

重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった．

表 2.7.4.2－17　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects with at least one serious adverse event		21(13.0)	17(10.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6(3.7)	4(2.5)
Pneumonia	肺炎	3(1.9)	0(0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	2(1.2)	0(0.0)
Hepatic cyst infection	肝嚢胞感染	1(0.6)	0(0.0)
Device related infection	医療機器関連感染	1(0.6)	0(0.0)
Herpes zoster	帯状疱疹	0(0.0)	1(0.6)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0(0.0)	1(0.6)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0(0.0)	1(0.6)
Mycotic endophthalmitis	真菌性眼内炎	0(0.0)	1(0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(1.2)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	1(0.6)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	1(0.6)	0(0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1(0.6)	1(0.6)
Lymphadenitis	リンパ節炎	1(0.6)	0(0.0)
Aplastic anaemia	再生不良性貧血	0(0.0)	1(0.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2(1.2)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(0.6)	0(0.0)
Decreased appetite	食欲減退	1(0.6)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	1(0.6)	3(1.9)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	2(1.2)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.6)
Eye disorders	眼障害	0(0.0)	1(0.6)
Retinal detachment	網膜剥離	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.4.2－17　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1(0.6)	0(0.0)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1(0.6)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	2(1.2)	2(1.2)
Cardiac failure	心不全	1(0.6)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.6)	0(0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0(0.0)	1(0.6)
Coronary artery perforation	冠動脈穿孔	0(0.0)	1(0.6)
Vascular disorders	血管障害	1(0.6)	2(1.2)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1(0.6)	0(0.0)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0(0.0)	1(0.6)
Peripheral artery aneurysm rupture	末梢動脈瘤破裂	0(0.0)	1(0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1(0.6)	2(1.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1(0.6)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	0(0.0)	1(0.6)
Gastritis	胃炎	0(0.0)	1(0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(0.6)	0(0.0)
Cholangitis	胆管炎	1(0.6)	0(0.0)

表 2.7.4.2－17　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6(3.7)	8(5.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	3(1.9)	0(0.0)
Shunt stenosis	シャント狭窄	2(1.2)	3(1.9)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1(0.6)	0(0.0)
Femoral neck fracture	大腿骨頸部骨折	0(0.0)	1(0.6)
Radius fracture	橈骨骨折	0(0.0)	1(0.6)
Rib fracture	肋骨骨折	0(0.0)	1(0.6)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0(0.0)	1(0.6)
Coronary artery restenosis	冠動脈再狭窄	0(0.0)	1(0.6)
Upper limb fracture	上肢骨折	0(0.0)	1(0.6)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.2
Source: t_14_3_1_4.sas

5.3.5.1—7 表 12.3.1—1 より引用

表 2.7.4.2－18　重篤な副作用の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction		0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.2
Source: t_14_3_1_5.sas

5.3.5.1—7 表 14.3.1.5 より引用

(2)　ISS-1

重篤な有害事象及び重篤な副作用の内訳を表 2.7.4.2－19 及び表 2.7.4.2－20 に示した．

重篤な有害事象の発現割合は全体で 16.2%（78／481 名）であった．病期別には NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 15.8%（32／202 名），14.3%（34／237 名）及び 28.6%（12／42 名）であった．重篤な有害事象の発現割合は，他の病期と比較して PD-CKD 患者で高かった．

いずれかの病期で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は肺炎｛全体 1.2%（6 名），NDD-CKD 患者 1.0%（2 名），HD-CKD 患者 1.7%（4 名），PD-CKD 患者 0.0%（0 名），以下同順に記載する｝，シャント狭窄｛1.0%（5 名），0.0%（0 名），2.1%（5 名），0.0%（0 名）｝，末梢動脈閉塞性疾患｛0.8%（4 名），0.0%（0 名），0.8%（2 名），4.8%（2 名）｝，腎機能障害｛0.8%（4 名），2.0%（4 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名）｝，シャント閉塞｛0.8%（4 名），0.0%（0 名），1.3%（3 名），2.4%（1 名）｝，腹膜炎｛0.6%（3 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名），7.1%（3 名）｝，慢性腎臓病｛0.6%（3 名），1.5%（3 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名）｝，末期腎疾患｛0.6%（3 名），1.5%（3 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名）｝，脊椎圧迫骨折｛0.6%（3 名），1.5%（3 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名）｝，動静脈瘻手術｛0.6%（3 名），1.5%（3 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名）｝，胃腸炎｛0.4%（2 名），0.0%（0 名），0.8%（2 名），0.0%（0 名）｝，白内障｛0.4%（2 名），1.0%（2 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名）｝，うっ血性心不全｛0.4%（2 名），1.0%（2 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名）｝及び腎不全｛0.4%（2 名），1.0%（2 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名）｝であった．NDD-CKD 患者で腎機能障害，慢性腎臓病，末期腎疾患，動静脈瘻手術及び腎不全，HD-CKD 患者でシャント狭窄やシャント閉塞，PD-CKD 患者で腹膜炎など，病期又は透析治療特有の重篤な有害事象も多く認められた．その他の重篤な有害事象は，全体で特定の事象が多く発現する傾向は認められず，特定の病期への偏りも認められなかった．

重篤な副作用の発現割合は全体で 0.4%（2 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 0.5%（1 名）及び 2.4%（1 名）であった．HD-CKD 患者では認められなかった．重篤な副作用の内訳は，NDD-CKD 患者で認められた肝機能異常及び PD-CKD 患者で認められた心筋虚血が各 1 名であった．PD-CKD 患者で発現した心筋虚血は MT-6548-J02 試験で認められ，詳細は 2.7.4.2.1.2 に示した．

肝機能異常の重篤な副作用が発現した NDD-CKD 患者の 1 名は，CI-0021 試験の 63 歳男性であった．合併症は高尿酸血症，高血圧，葉酸欠乏，低アルブミン血症及びウイルス性上気道感染であった．治験薬投与 85 日目に肝機能異常を発現した．肝酵素は治験薬投与開始日には正常範囲内であったものの，治験薬投与 85 日目に ALT が 125 U/L（正常範囲：5～40 U/L）（ULN の 3 倍超），AST が 116 U/L（正常範囲：10～40 U/L）（ULN の 2.9 倍），ALP が 514 U/L（正常範囲：115～359 U/L）（ULN の 1.4 倍）に上昇した．ビリルビンは両日とも正常範囲内であった．肝機能障害の徴候及び症状はなく，新たな疾患も認められなかった．治験参加前に肝機能検査及び／又は肝超音波検査は実施されなかった．治験薬投与 89 日目に治験薬の投与が一時的に中止された．治験薬投与 99 日目，肝機能は改

善したものの肝酵素は上昇したままで，ALT が 90 U/L，AST が 68 U/L，ALP が 517 U/L であった．肝炎の血清学的検査では，HB 抗原（−），HB 抗体（−），HCV 抗体（−）及び HCV 抗体（指数）0.2 であった．治験薬投与 107 日目に治験薬の投与が永続的に中止された．治験薬投与 115 日目に腹部超音波検査が実施されたが，肝硬変が疑われる所見はなく，臨床的な問題はないと考えられた．治験薬投与 120 日目に再度行われた肝機能検査では，ALT が 21 U/L，AST が 25 U/L 及び ALP が 400 U/L であり，肝機能異常は回復した．治験担当医師は，本事象が治験薬投与中に発現したこと及び治験薬の投与中止後に次第に改善した（投与中止で消失）ことから，治験薬との因果関係を関連ありと判断した．

重篤な副作用の発現割合は低かった．

表 2.7.4.2－19　重篤な有害事象の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	MT-6548 HD (N=237) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one serious adverse event		32(15.8)	34(14.3)	12(28.6)	78(16.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7(3.5)	8(3.4)	5(11.9)	20(4.2)
Pneumonia	肺炎	2(1.0)	4(1.7)	0(0.0)	6(1.2)
Peritonitis	腹膜炎	0(0.0)	0(0.0)	3(7.1)	3(0.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	0(0.0)	2(0.8)	0(0.0)	2(0.4)
Cellulitis	蜂巣炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Influenza	インフルエンザ	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Osteomyelitis	骨髄炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Pneumonia chlamydial	クラミジア性肺炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Renal cyst infection	腎嚢胞感染	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Lung infection	肺感染	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Hepatic cyst infection	肝嚢胞感染	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Vascular device infection	血管デバイス感染	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Sepsis	敗血症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	2(0.8)	0(0.0)	2(0.4)
Breast cancer	乳癌	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0(0.0)	1(0.4)	1(2.4)	2(0.4)
Lymphadenitis	リンパ節炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Anaemia	貧血	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)

表 2.7.4.2－19　重篤な有害事象の内訳（ISS-1）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	MT-6548 HD (N=237) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=481) n(%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(0.5)	2(0.8)	0(0.0)	3(0.6)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Decreased appetite	食欲減退	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Anxiety	不安	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	1(0.5)	3(1.3)	1(2.4)	5(1.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	1(2.4)	2(0.4)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Toxic encephalopathy	中毒性脳症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Eye disorders	眼障害	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Cataract	白内障	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Sudden hearing loss	突発性難聴	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	2(1.0)	3(1.3)	2(4.8)	7(1.5)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	1(0.4)	1(2.4)	2(0.4)
Cardiac failure	心不全	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Pericarditis	心膜炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)

表 2.7.4.2－19　重篤な有害事象の内訳（ISS-1）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	MT-6548 HD (N=237) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=481) n(%)
Vascular disorders	血管障害	1(0.5)	3(1.3)	2(4.8)	6(1.2)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	2(0.8)	2(4.8)	4(0.8)
Vascular rupture	血管破裂	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Aneurysm	動脈瘤	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Asthma	喘息	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2(1.0)	3(1.3)	2(4.8)	7(1.5)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Abdominal pain	腹痛	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Gastric polyps	胃ポリープ	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3(1.5)	2(0.8)	0(0.0)	5(1.0)
Cholecystitis	胆嚢炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Cholelithiasis	胆石症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Cholangitis	胆管炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)

表 2.7.4.2－19　重篤な有害事象の内訳（ISS-1）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	MT-6548 HD (N=237) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=481) n(%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	13(6.4)	0(0.0)	0(0.0)	13(2.7)
Renal impairment	腎機能障害	4(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.8)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)
End stage renal disease	末期腎疾患	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)
Renal failure	腎不全	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Acute kidney injury	急性腎障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Chest pain	胸痛	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4(2.0)	12(5.1)	3(7.1)	19(4.0)
Shunt stenosis	シャント狭窄	0(0.0)	5(2.1)	0(0.0)	5(1.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	3(1.3)	1(2.4)	4(0.8)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)
Seroma	漿液腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Pelvic fracture	骨盤骨折	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Vascular access malfunction	血管アクセス機能不全	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Peritoneal dialysis complication	腹膜透析合併症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Traumatic haemothorax	外傷性血胸	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_4_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.4.1 より引用

表 2.7.4.2－20　重篤な副作用の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	 HD (N=237) n(%)	 PD (N=42) n(%)	 Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction		1(0.5)	0(0.0)	1(2.4)	2(0.4)
Cardiac disorders	心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t 14 3 1 4 2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.4.2 より引用

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

有害事象が発現し，その処置として治験薬投与が中止された有害事象（中止に至った有害事象），治験薬が減量・休薬された有害事象（治験薬の減量・休薬に至った有害事象）及び救済治療が実施された有害事象（救済治療に至った有害事象）をその他の重要な有害事象とした.

2.7.4.2.1.4.1　中止に至った有害事象

評価資料とした試験において，中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2－21 に示した.

表 2.7.4.2－21 中止に至った被験者一覧（評価資料）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0021	21007-003	MT-6548 300	ASIAN	M	82	End stage renal disease/ Renal and urinary disorders	末期腎疾患/ 腎および尿路障害	2017-03-13 (90)	33	Severe	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved With Sequelae	Drug Withdrawn
CI-0021	21029-001	PLACEBO - MT-6548 600	ASIAN	F	69	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2017-01-25 (51)		Moderate	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
CI-0021	21029-006	MT-6548 600	ASIAN	M	79	Acute kidney injury/ Renal and urinary disorders	急性腎障害/ 腎および尿路障害	2017-02-14 (69)	15	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
						Lung infection/ Infections and infestations	肺感染/ 感染症および寄生虫症	2017-02-14 (69)	31	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
CI-0021	21041-006	MT-6548 300	ASIAN	M	63	Hepatic function abnormal/ Hepatobiliary disorders	肝機能異常/ 肝胆道系障害	2017-04-25 (85)	36	Severe	Y/5	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
CI-0022	22010-001	MT-6548 600	ASIAN	M	64	Anxiety/ Psychiatric disorders	不安/ 精神障害	2017-04-07 (68)	128	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
CI-0022	22011-004	MT-6548 150	ASIAN	M	66	Gastric ulcer haemorrhage/ Gastrointestinal disorders	出血性胃潰瘍/ 胃腸障害	2017-08-10 (109)		Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Unknown	Drug Withdrawn

表 2.7.4.2－21　中止に至った被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0022	22023-001	MT-6548 600	ASIAN	M	69	Cholecystitis acute/ Hepatobiliary disorders	急性胆嚢炎/ 肝胆道系障害	2017-02-28 (22)	11	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J101705	darbepoetin	ASIAN	M	56	Azotaemia/ Renal and urinary disorders	高窒素血症/ 腎および尿路障害	2018-01-23 (58)	3	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Unknown	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J103001	MT-6548	ASIAN	M	68	Abdominal discomfort/ Gastrointestinal disorders	腹部不快感/ 胃腸障害	2018-06-19 (92)	113	Moderate	N	Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
						Malaise/ General disorders and administration site conditions	倦怠感/ 一般・全身障害および投与部位の状態	2018-06-19 (92)	42	Moderate	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J104402	MT-6548	ASIAN	M	78	Retinal haemorrhage/ Eye disorders	網膜出血/ 眼障害	2018-03-20 (85)	155	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J105708	MT-6548	ASIAN	M	79	Diarrhoea/ Gastrointestinal disorders	下痢/ 胃腸障害	2018-07-12 (2)	12	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn

表 2.7.4.2－21　中止に至った被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J106304	MT-6548	ASIAN	M	65	Gastrointestinal polyp haemorrhage/ Gastrointestinal disorders	胃腸ポリープ出血/ 胃腸障害	2018-08-07 (37)	60	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
						Haemoglobin decreased/ Investigations	ヘモグロビン減少/ 臨床検査	2018-08-10 (40)	57	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J108701	darbepoetin	ASIAN	M	82	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-05-18 (108)	118	Moderate	Y/3, 4	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J108805	darbepoetin	ASIAN	F	88	Dementia Alzheimer's type/ Nervous system disorders	アルツハイマー型認知症/ 神経系障害	2018-08-30 (72)	56	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J108806	MT-6548	ASIAN	M	77	Cardiac failure chronic/ Cardiac disorders	慢性心不全/ 心臓障害	2018-12-04 (139)	17	Mild	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
						Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-12-04 (139)	17	Mild	N	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J02	J201501	MT-6548	ASIAN	M	68	Traumatic haemothorax/ Injury, poisoning and procedural complications	外傷性血胸/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-10-22 (138)	30	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn

表 2.7.4.2－21　中止に至った被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548 -J02	J202802	MT-6548	ASIAN	M	70	Myocardial ischaemia/ Cardiac disorders	心筋虚血/ 心臓障害	2018-04-25 (38)	1	Severe	Y/1	Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn
MT-6548 -J02	J203001	MT-6548	ASIAN	F	66	Cerebral infarction/ Nervous system disorders	脳梗塞/ 神経系障害	2018-07-15 (41)	136	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548 -J03	J300105	MT-6548	ASIAN	F	63	Cold sweat/ Skin and subcutaneous tissue disorders	冷汗/ 皮膚および皮下組織障害	2018-06-16 (12)	1	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
						Chest discomfort/ General disorders and administration site conditions	胸部不快感/ 一般・全身障害および投与部位の状態	2018-06-17 (13)	1	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548 -J03	J300202	MT-6548	ASIAN	F	72	Breast cancer/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	乳癌/ 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2018-10-11 (116)	33	Severe	Y/5	No Reasonable Possibility	Unknown	Drug Withdrawn
MT-6548 -J03	J301002	MT-6548	ASIAN	M	80	Anaemia/ Blood and lymphatic system disorders	貧血/ 血液およびリンパ系障害	2018-10-22 (155)	22	Mild	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548 -J03	J302401	MT-6548	ASIAN	F	58	Haemoglobin decreased/ Investigations	ヘモグロビン減少/ 臨床検査	2018-05-07 (22)	78	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn

表 2.7.4.2－21　中止に至った被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J03	J303211	darbepoetin	ASIAN	F	71	Cerebral infarction/ Nervous system disorders	脳梗塞/ 神経系障害	2018-09-26 (108)	77	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved With Sequelae	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J304303	darbepoetin	ASIAN	M	77	Peripheral artery aneurysm rupture/ Vascular disorders	末梢動脈瘤破裂/ 血管障害	2018-07-23 (50)	33	Severe	Y/1, 3	No Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J305501	MT-6548	ASIAN	M	77	Drug eruption/ Skin and subcutaneous tissue disorders	薬疹/ 皮膚および皮下組織障害	2018-07-02 (22)	81	Mild	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J310702	MT-6548	ASIAN	M	81	Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-10-23 (134)	14	Severe	Y/1, 3	No Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J310902	MT-6548	ASIAN	M	69	Gastric cancer/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	胃癌/ 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2018-06-01 (18)	62	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J311102	MT-6548	ASIAN	F	54	Drug eruption/ Skin and subcutaneous tissue disorders	薬疹/ 皮膚および皮下組織障害	2018-07-19 (101)	97	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J312806	darbepoetin	ASIAN	M	86	Femoral neck fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	大腿骨頸部骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-10-29 (140)	44	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn

表 2.7.4.2－21　中止に至った被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J03	J314803	darbepoetin	ASIAN	M	77	Cerebral infarction/ Nervous system disorders	脳梗塞/ 神経系障害	2018-08-03 (68)	99	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J315704	MT-6548	ASIAN	M	73	Nephrogenic anaemia/ Blood and lymphatic system disorders	腎性貧血/ 血液およびリンパ系障害	2018-07-30 (71)	50	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J316006	MT-6548	ASIAN	M	83	Cerebral infarction/ Nervous system disorders	脳梗塞/ 神経系障害	2018-10-05 (117)	85	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved With Sequelae	Drug Withdrawn
MT-6548-J04	J401201	MT-6548	ASIAN	M	64	Haemoglobin decreased/ Investigations	ヘモグロビン減少/ 臨床検査	2018-04-24 (15)	57	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J04	J413701	MT-6548	ASIAN	M	66	Duodenal ulcer haemorrhage/ Gastrointestinal disorders	出血性十二指腸潰瘍/ 胃腸障害	2018-09-10 (76)	45	Severe	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Sex: M: male, F: female.
Note(s): For the subjects who switched from placebo, starting date of dose adjustment and maintenance period is defined as Day 1. For other subjects, starting date of treatment period is defined as Day 1.
Note(s): Serious Event: 1: Results in Death, 2: Life-threatening, 3: Inpatient hospitalization/Prolongation of existing hospitalization, 4: Persistent or significant disability/ incapacity, 5: Other medically important condition, 6: Congenital anomaly/ birth defect
Source: l_3.sas

5.3.5.3—2 Lisitng 3 より引用

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

全集団における中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－22 に示した．中止に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 3.3%（5／151 名）及び 2.0%（3／153 名）であった．MT-6548 群で 2 名以上に発現した中止に至った有害事象は認められなかった．中止に至った網膜出血 1 名の詳細については 2.7.4.2.1.5.2.10 に示した．中止に至った有害事象の発現割合は，投与群間で大きな違いはなく，特定の事象が多く発現する傾向も認められなかった．

Correction 集団における中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－23 に示した．中止に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.8%（2／71 名）及び 2.8%（2／71 名）であった．MT-6548 群で 2 名以上に発現した中止に至った有害事象は認められなかった．中止に至った有害事象の発現割合は，投与群間で大きな違いはなく，特定の事象が多く発現する傾向も認められなかった．

Conversion 集団における中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－24 に示した．中止に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 3.8%（3／80 名）及び 1.2%（1／82 名）であった．MT-6548 群で 2 名以上に発現した中止に至った有害事象は認められなかった．中止に至った有害事象の発現割合は，投与群間で大きな違いはなく，特定の事象が多く発現する傾向も認められなかった．

表 2.7.4.2－22　中止に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation		5(3.3)	3(2.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	1(0.7)
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0(0.0)	1(0.7)
Eye disorders	眼障害	1(0.7)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(0.7)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1(0.7)	0(0.0)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(0.7)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3(2.0)	0(0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1(0.7)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	1(0.7)	0(0.0)
Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血	1(0.7)	0(0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1(0.7)	2(1.3)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1(0.7)	1(0.7)
Azotaemia	高窒素血症	0(0.0)	1(0.7)
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)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	1(0.7)	0(0.0)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1(0.7)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.4
Source: t_14_3_1_7.sas

5.3.5.1―6 表 14.3.1.7 より引用

表 2.7.4.2－23　中止に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=71) n (%)	darbepoetin(N=71) n (%)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation		2(2.8)	2(2.8)
Eye disorders	眼障害	1(1.4)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(1.4)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1(1.4)	0(0.0)
Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血	1(1.4)	0(0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0(0.0)	2(2.8)
Azotaemia	高窒素血症	0(0.0)	1(1.4)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0(0.0)	1(1.4)
Investigations	臨床検査	1(1.4)	0(0.0)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1(1.4)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.4
Source: t_14_3_1_7_2.sas

5.3.5.4―8 Table14.3.1.7.2 より引用

表 2.7.4.2－24　中止に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=60) n (%)	darbepoetin(N=62) n (%)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation		3(3.8)	1(1.2)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	1(1.2)
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0(0.0)	1(1.2)
Cardiac disorders	心臓障害	1(1.3)	0(0.0)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(1.3)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2(2.5)	0(0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1(1.3)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	1(1.3)	0(0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1(1.3)	0(0.0)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1(1.3)	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	1(1.3)	0(0.0)
Malaise	倦怠感	1(1.3)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.4
Source: t_14_3_1_7_3.sas

5.3.5.4―8 Table14.3.1.7.3 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－25 に示した．

中止に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 6.2%（10／162 名）及び 2.5%（4／161 名）であった．

MT-6548 群で 2 名以上に発現した中止に至った有害事象は，薬疹｛MT-6548 群 1.2%（2 名），darbepoetin 群 0.0%（0 名）｝であった．薬疹の詳細は 2.7.4.2.1.5.2.5 に示した．

中止に至った有害事象は MT-6548 群で多く認められたが，特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった．

表 2.7.4.2－25　中止に至った有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation		10(6.2)	4(2.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1(0.6)	0(0.0)
Pneumonia	肺炎	1(0.6)	0(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(1.2)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	1(0.6)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	1(0.6)	0(0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2(1.2)	0(0.0)
Anaemia	貧血	1(0.6)	0(0.0)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1(0.6)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	1(0.6)	2(1.2)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	2(1.2)
Vascular disorders	血管障害	0(0.0)	1(0.6)
Peripheral artery aneurysm rupture	末梢動脈瘤破裂	0(0.0)	1(0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3(1.9)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	2(1.2)	0(0.0)
Cold sweat	冷汗	1(0.6)	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	1(0.6)	0(0.0)
Chest discomfort	胸部不快感	1(0.6)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	1(0.6)	0(0.0)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1(0.6)	0(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	1(0.6)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0(0.0)	1(0.6)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.4
Source: t_14_3_1_7.sas

5.3.5.1—7 表 14.3.1.7 より引用

(2)　ISS-1

中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－26 に示した.

中止に至った有害事象の発現割合は全体で 5.6%（27／481 名）であり，病期別では NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 4.5%（9／202 名），6.3%（15／237 名）及び 7.1%（3／42 名）であった.

いずれかの病期で 2 名以上に発現した中止に至った有害事象は，ヘモグロビン減少｛全体 0.6%（3 名），NDD-CKD 患者 0.5%（1 名），HD-CKD 患者 0.8%（2 名），PD-CKD 患者 0%（0 名），以下同順に記載する｝及び薬疹｛0.4%（2 名），0.0%（0 名），0.8%（2 名），0.0%（0 名）｝であった．ヘモグロビン減少の程度はすべてが中等度であり，治験薬との因果関係はすべて否定された．重篤と判断された事象はなかった．死亡に至った被験者は認められず，治験薬の減量・休薬に至った被験者も認められなかった．HD-CKD 患者で認められた薬疹はすべて MT-6548-J03 試験で認められ，詳細は 2.7.4.2.1.5.2.5 に示した.

中止に至った有害事象の発現割合 5.6%であり，特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった.

表 2.7.4.2－26　中止に至った有害事象の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	MT-6548 HD (N=237) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation		9(4.5)	15(6.3)	3(7.1)	27(5.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Lung infection	肺感染	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Pneumonia	肺炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	2(0.8)	0(0.0)	2(0.4)
Breast cancer	乳癌	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0(0.0)	2(0.8)	0(0.0)	2(0.4)
Anaemia	貧血	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Psychiatric disorders	精神障害	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Anxiety	不安	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	1(0.4)	1(2.4)	2(0.4)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	1(2.4)	2(0.4)
Eye disorders	眼障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	1(0.5)	0(0.0)	1(2.4)	2(0.4)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)

表 2.7.4.2－26　中止に至った有害事象の内訳（ISS-1）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	MT-6548 HD (N=237) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=481) n(%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3(1.5)	2(0.8)	0(0.0)	5(1.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Diarrhoea	下痢	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	3(1.3)	0(0.0)	3(0.6)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	2(0.8)	0(0.0)	2(0.4)
Cold sweat	冷汗	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.8)
Renal impairment	腎機能障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Acute kidney injury	急性腎障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
End stage renal disease	末期腎疾患	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Malaise	倦怠感	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Chest discomfort	胸部不快感	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Investigations	臨床検査	1(0.5)	2(0.8)	0(0.0)	3(0.6)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1(0.5)	2(0.8)	0(0.0)	3(0.6)

表 2.7.4.2－26　中止に至った有害事象の内訳（ISS-1）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	MT-6548 HD (N=237) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=481) n(%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.2)
Traumatic haemothorax	外傷性血胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.2)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_5_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.5.1 より引用

2.7.4.2.1.4.2　治験薬の減量・休薬に至った有害事象

評価資料とした試験において，治験薬の減量・休薬に至った有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2－27 に示した．

表 2.7.4.2－27　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（評価資料）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
CI-0022	22037-005	MT-6548 600	ASIAN	M	77	Toxic encephalopathy/ Nervous system disorders	中毒性脳症/ 神経系障害	2017-06-11 (21)	11	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548 -J01	J100401	darbepoetin	ASIAN	F	81	Hypertension/ Vascular disorders	高血圧/ 血管障害	2018-09-18 (113)	57	Mild	N	Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
MT-6548 -J01	J100601	MT-6548	ASIAN	F	65	Diarrhoea/ Gastrointestinal disorders	下痢/ 胃腸障害	2018-04-25 (63)	105	Mild	N	Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Reduced
MT-6548 -J01	J100909	MT-6548	ASIAN	F	78	Diarrhoea/ Gastrointestinal disorders	下痢/ 胃腸障害	2018-07-18 (2)	27	Moderate	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Reduced
MT-6548 -J01	J101102	MT-6548	ASIAN	M	64	Cholelithiasis/ Hepatobiliary disorders	胆石症/ 肝胆道系障害	2018-11-02 (134)	41	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Interrupted
MT-6548 -J01	J101204	MT-6548	ASIAN	M	63	Benign prostatic hyperplasia/ Reproductive system and breast disorders	良性前立腺肥大症/ 生殖系および乳房障害	2018-05-12 (39)	131	Mild	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Reduced
MT-6548 -J01	J101802	darbepoetin	ASIAN	F	74	Gastric cancer/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	胃癌/ 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2018-05-31 (51)	113	Mild	Y/5	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted

表 2.7.4.2－27　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J01	J102104	darbepoetin	ASIAN	F	75	Hypertension/ Vascular disorders	高血圧/ 血管障害	2018-07-25 (57)	113	Mild	N	Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J01	J102105	MT-6548	ASIAN	M	77	Cardiac failure chronic/ Cardiac disorders	慢性心不全/ 心臓障害	2018-09-13 (58)	70	Mild	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J01	J103103	darbepoetin	ASIAN	F	75	Abdominal discomfort/ Gastrointestinal disorders	腹部不快感/ 胃腸障害	2018-06-05 (68)	36	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J01	J103201	darbepoetin	ASIAN	M	80	Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-07-15 (165)	5	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J01	J105401	MT-6548	ASIAN	F	85	Diarrhoea/ Gastrointestinal disorders	下痢/ 胃腸障害	2018-07-20 (89)	18	Moderate	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J01	J107104	MT-6548	ASIAN	F	71	Pyrexia/ General disorders and administration site conditions	発熱/ 一般・全身障害および投与部位の状態	2018-07-13 (5)	20	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J02	J203401	MT-6548	ASIAN	M	76	Sepsis/ Infections and infestations	敗血症/ 感染症および寄生虫症	2018-05-24 (43)	29	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted

表 2.7.4.2－27　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J02	J204302	MT-6548	ASIAN	F	60	Peripheral arterial occlusive disease/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞性疾患/ 血管障害	2018-05-21 (12)	20	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J303212	MT-6548	ASIAN	M	75	Diarrhoea/ Gastrointestinal disorders	下痢/ 胃腸障害	2018-06-12 (2)	9	Mild	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J305501	MT-6548	ASIAN	M	77	Hyperkalaemia/ Metabolism and nutrition disorders	高カリウム血症/ 代謝および栄養障害	2018-07-17 (37)	19	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J307303	MT-6548	ASIAN	F	76	Stomatitis/ Gastrointestinal disorders	口内炎/ 胃腸障害	2018-06-19 (9)	14	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J309203	MT-6548	ASIAN	M	77	Diarrhoea/ Gastrointestinal disorders	下痢/ 胃腸障害	2018-10-16 (121)	49	Mild	N	Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Reduced
MT-6548-J03	J310102	darbepoetin	ASIAN	M	48	Cerebellar infarction/ Nervous system disorders	小脳梗塞/ 神経系障害	2018-09-01 (124)	40	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J310306	MT-6548	ASIAN	M	63	Myoclonus/ Nervous system disorders	ミオクローヌス/ 神経系障害	2018-06-19 (15)	5	Mild	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted

表 2.7.4.2－27　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC) J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548-J03	J310403	darbepoetin	ASIAN	M	80	Mycotic endophthalmitis/ Infections and infestations	真菌性眼内炎/ 感染症および寄生虫症	2018-08-09 (60)	33	Severe	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
						Mycotic endophthalmitis/ Infections and infestations	真菌性眼内炎/ 感染症および寄生虫症	2018-09-10 (92)	71	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J310703	darbepoetin	ASIAN	M	84	Pneumonia bacterial/ Infections and infestations	細菌性肺炎/ 感染症および寄生虫症	2018-11-01 (143)	15	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J311308	MT-6548	ASIAN	F	50	Diarrhoea/ Gastrointestinal disorders	下痢/ 胃腸障害	2018-04-23 (15)	155	Moderate	N	Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J311605	darbepoetin	ASIAN	F	75	Haemoglobin increased/ Investigations	ヘモグロビン増加/ 臨床検査	2018-05-22 (29)	22	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J311904	MT-6548	ASIAN	F	73	Abdominal discomfort/ Gastrointestinal disorders	腹部不快感/ 胃腸障害	2018-06-20 (3)	6	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Reduced
MT-6548-J03	J312403	MT-6548	ASIAN	M	65	Gastroenteritis/ Infections and infestations	胃腸炎/ 感染症および寄生虫症	2018-06-04 (1)	54	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Reduced

表 2.7.4.2－27　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（評価資料）（続き）

Study Number	Subject Number	Treatment Group	Race	Sex	Age (year)	Adverse Event (PT/SOC)	Adverse Event (PT/SOC)J	Start Date (Study Day)	Duration (days)	Severity	Seriousness	Relationship to Study Drug	Outcome	Action Taken
MT-6548 -J03	J314407	MT-6548	ASIAN	F	55	Cholangitis/ Hepatobiliary disorders	胆管炎/ 肝胆道系障害	2018-06-20 (10)	50	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
						Hepatic cyst infection/ Infections and infestations	肝嚢胞感染/ 感染症および寄生虫症	2018-06-20 (10)	50	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548 -J03	J316904	MT-6548	ASIAN	M	74	Somnolence/ Nervous system disorders	傾眠/ 神経系障害	2018-10-01 (127)	3	Mild	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
MT-6548 -J04	J412601	MT-6548	ASIAN	M	70	Vomiting/ Gastrointestinal disorders	嘔吐/ 胃腸障害	2018-06-25 (1)	1	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Sex: M: male, F: female.
Note(s): For the subjects who switched from placebo, starting date of dose adjustment and maintenance period is defined as Day 1. For other subjects, starting date of treatment period is defined as Day 1.
Note(s): Serious Event: 1: Results in Death, 2: Life-threatening, 3: Inpatient hospitalization/Prolongation of existing hospitalization, 4: Persistent or significant disability/ incapacity, 5: Other medically important condition, 6: Congenital anomaly/ birth defect
Source: l_2.sas

5.3.5.3—2 Listing 2 より引用

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

全集団における治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－28 に示した．治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 4.6%（7／151 名）及び 3.3%（5／153 名）であった．MT-6548 群で 2 名以上に発現した治験薬の減量・休薬に至った有害事象は，下痢｛MT-6548 群 2.0%（3 名），darbepoetin 群 0.0%（0 名）｝であった．下痢による治験薬の減量・休薬の内訳は，1 名が休薬，2 名が減量であった．治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は，投与群間で大きな違いはなく，特定の事象が多く発現する傾向も認められなかった．

Correction 集団における治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－29 に示した．治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 4.2%（3／71 名）及び 5.6%（4／71 名）であった．MT-6548 群で 2 名以上に発現した治験薬の減量・休薬に至った有害事象は認められなかった．治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は，投与群間で大きな違いはなく，特定の事象が多く発現する傾向も認められなかった．

Conversion 集団における治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－30 に示した．治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 5.0%（4／80 名）及び 1.2%（1／82 名）であった．MT-6548 群で 2 名以上に発現した治験薬の減量・休薬に至った有害事象は，下痢｛MT-6548 群 2.5%（2 名），darbepoetin 群 0.0%（0 名）｝であった．下痢による治験薬の減量・休薬の内訳は，2 名が減量であった．治験薬の減量・休薬に至った有害事象は，MT-6548 群で多く認められた．

表 2.7.4.2－28　治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event		7(4.6)	5(3.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0(0.0)	1(0.7)
Pneumonia	肺炎	0(0.0)	1(0.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	1(0.7)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(0.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1(0.7)	0(0.0)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(0.7)	0(0.0)
Vascular disorders	血管障害	0(0.0)	2(1.3)
Hypertension	高血圧	0(0.0)	2(1.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3(2.0)	1(0.7)
Diarrhoea	下痢	3(2.0)	0(0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0(0.0)	1(0.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(0.7)	0(0.0)
Cholelithiasis	胆石症	1(0.7)	0(0.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1(0.7)	0(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1(0.7)	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	1(0.7)	0(0.0)
Pyrexia	発熱	1(0.7)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.8.3
Source: t_14_3_1_8.sas

5.3.5.1―6 表 14.3.1.8 より引用

表 2.7.4.2－29　治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／Correction 集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=71) n (%)	darbepoetin(N=71) n (%)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event		3(4.2)	4(5.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	1(1.4)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(1.4)
Vascular disorders	血管障害	0(0.0)	2(2.8)
Hypertension	高血圧	0(0.0)	2(2.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1(1.4)	1(1.4)
Diarrhoea	下痢	1(1.4)	0(0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0(0.0)	1(1.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1(1.4)	0(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1(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	1(1.4)	0(0.0)
Pyrexia	発熱	1(1.4)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.3
Source: t_14_3_1_8_2.sas

5.3.5.4―8 Table14.3.1.8.2 より引用

表 2.7.4.2－30　治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=60) n (%)	darbepoetin(N=82) n (%)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event		4(5.0)	1(1.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0(0.0)	1(1.2)
Pneumonia	肺炎	0(0.0)	1(1.2)
Cardiac disorders	心臓障害	1(1.3)	0(0.0)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(1.3)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2(2.5)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	2(2.5)	0(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(1.3)	0(0.0)
Cholelithiasis	胆石症	1(1.3)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.3
Source: t_14_3_1_8_3.sas

5.3.5.4―8 Table14.3.1.8.3 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－31 に示した.

治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 6.2%（10／162 名）及び 2.5%（4／161 名）であった.

MT-6548 群で 2 名以上に発現した治験薬の減量･休薬に至った有害事象は，下痢｛MT-6548 群 1.9%（3 名），darbepoetin 群 0.0%（0 名）｝であった．下痢による治験薬の減量・休薬の内訳は，2 名が休薬，1 名が減量であった.

治験薬の減量・休薬に至った有害事象は MT-6548 群で多く認められた.

表 2.7.4.2－31　治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event		10(6.2)	4(2.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2(1.2)	2(1.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	1(0.6)	0(0.0)
Hepatic cyst infection	肝嚢胞感染	1(0.6)	0(0.0)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0(0.0)	1(0.6)
Mycotic endophthalmitis	真菌性眼内炎	0(0.0)	1(0.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(0.6)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(0.6)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	2(1.2)	1(0.6)
Myoclonus	ミオクローヌス	1(0.6)	0(0.0)
Somnolence	傾眠	1(0.6)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5(3.1)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	3(1.9)	0(0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1(0.6)	0(0.0)
Stomatitis	口内炎	1(0.6)	0(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(0.6)	0(0.0)
Cholangitis	胆管炎	1(0.6)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	0(0.0)	1(0.6)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0(0.0)	1(0.6)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.8.3
Source: t_14_3_1_8.sas

5.3.5.1—7 表 14.3.1.8 より引用

(2)　ISS-1

治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2－32 に示した．

治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は全体で 4.4%（21／481 名）であり，病期別では NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 3.5%（7／202 名），5.1%（12／237 名）及び 4.8%（2／42 名）であった．

いずれかの病期で 2 名以上に認められた治験薬の減量・休薬に至った有害事象は，下痢｛全体 1.2%（6 名），NDD-CKD 患者 1.5%（3 名），HD-CKD 患者 1.3%（3 名），PD-CKD 患者 0.0%（0 名）｝であった．下痢による治験薬の減量・休薬の内訳は，NDD-CKD 患者では 1 名が休薬，2 名が減量，HD-CKD 患者では 2 名が休薬，1 名が減量であった．

治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合 4.4%であり，特定の事象が多く発現する傾向も認められなかった．下痢による減量・休薬が最も多かった．

表 2.7.4.2－32　治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	MT-6548 HD (N=237) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event leading to interruption or dose reduction of study drug		7(3.5)	12(5.1)	2(4.8)	21(4.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0(0.0)	2(0.8)	1(2.4)	3(0.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Hepatic cyst infection	肝嚢胞感染	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Sepsis	敗血症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	3(1.3)	0(0.0)	3(0.6)
Myoclonus	ミオクローヌス	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Somnolence	傾眠	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Toxic encephalopathy	中毒性脳症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Vascular disorders	血管障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3(1.5)	6(2.5)	0(0.0)	9(1.9)
Diarrhoea	下痢	3(1.5)	3(1.3)	0(0.0)	6(1.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Stomatitis	口内炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Vomiting	嘔吐	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Cholelithiasis	胆石症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Cholangitis	胆管炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)

表 2.7.4.2－32　治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳（ISS-1）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	MT-6548 HD (N=237) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=481) n(%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Pyrexia	発熱	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_6_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.6.1 より引用

2.7.4.2.1.4.3　救済治療に至った有害事象

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

ESA 製剤又は瀉血の救済治療に至った有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった．赤血球輸血の救済治療に至った有害事象は，MT-6548 群では認められず，darbepoetin 群では Correction 集団の 1 名に認められた．当該被験者の救済治療に至った有害事象は，出血性胃潰瘍であった．

2)　MT-6548-J03 試験

ESA 製剤の救済治療に至った有害事象は，MT-6548 群で 3 名に認められ，darbepoetin 群では認められなかった．救済治療に至った有害事象の内訳は，貧血，ヘモグロビン減少及び腎性貧血が各 1 名であった．赤血球輸血に至った有害事象は，MT-6548 群で 1 名に認められ，darbepoetin 群では認められなかった．当該被験者の救済治療に至った有害事象は貧血であり，ESA 製剤の救済治療を実施した被験者と同一被験者であった．瀉血の救済治療に至った有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった．

(2)　ISS-1

国内第 II 相試験（CI-0021 試験及び CI-0022 試験）では，2.7.4.2 に記載したとおり，被験者の CKD 以外の原因に伴って貧血の悪化が認められる場合を除き，貧血の悪化は有害事象とみなさなかった．CI-0021 試験では救済治療を行った被験者はおらず，CI-0022 試験で報告された救済治療はすべて”Worsening of anemia requiring ESA rescue or blood transfusion”を理由に実施されていたことから，有害事象に起因する救済治療か否かの特定ができなかった．そのため，本項では国内第 II 相試験は検討から除外した．

ESA 製剤の救済治療に至った有害事象は，全体で 5 名であり，病期別では HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 4 名及び 1 名で，NDD-CKD 患者では認められなかった．ESA 製剤の救済治療に至った有害事象の内訳は，HD-CKD 患者でヘモグロビン減少が 2 名，貧血及び腎性貧血が各 1 名，PD-CKD 患者で腎性貧血が 1 名であった．

赤血球輸血の救済治療に至った有害事象は，全体で 3 名であり，病期別では HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 2 名及び 1 名で，NDD-CKD 患者では認められなかった．赤血球輸血の救済治療に至った有害事象の内訳は，HD-CKD 患者で貧血，骨盤骨折及び出血性十二指腸潰瘍が各 1 名であった．なお，骨盤骨折及び出血性十二指腸潰瘍は同一被験者で認められた．PD-CKD 患者では腎性貧血が 1 名であり，ESA 製剤の救済治療を実施した被験者と同一被験者であった．

瀉血の救済治療に至った有害事象は，いずれの病期でも認められなかった．

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では SOC 別の有害事象発現割合に加え，MT-6548 における注目すべき有害事象について記述した．

2.7.4.2.1.5.1　器官別大分類ごとの有害事象発現割合

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

SOC 別の有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9—1 及び表 2.7.4.9—2 に示した．

MT-6548 群の有害事象で 20%以上の SOC は，「感染症および寄生虫症」{MT-6548 群 30.5%（46／151 名），dabepoetin 群 27.5%（42／153 名），以下同順に記載する} 及び「胃腸障害」{28.5%（43 名），24.2%（37 名）} であった．これらの SOC のうち，darbepoetin 群と比較して 10%以上高かった SOC は認められず, 投与群間で大きな違いはなかった．darbepoetin 群で 20%以上の発現があり，かつ MT-6548 群と比較して発現割合が 10%以上高かった SOC は認められなかった．

MT-6548 群の副作用で 20%以上の SOC は，認められなかった．MT-6548 群で発現割合が最も高い副作用の SOC は，「胃腸障害」{7.9%（12 名），0.7%（1 名）} であった．

2)　MT-6548-J03 試験

SOC 別の有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9—7 及び表 2.7.4.9—8 に示した．

MT-6548 群の有害事象で 20%以上の SOC は，「感染症および寄生虫症」{MT-6548 群 40.1%（65／162 名），dabepoetin 群 47.8%（77／161 名），以下同順に記載する}，「胃腸障害」{28.4%（46 名），29.8%（48 名）}，「傷害、中毒および処置合併症」{25.9%（42 名），32.9%（53 名）}，「筋骨格系および結合組織障害」{24.7%（40 名），19.9%（32 名）} 及び「皮膚および皮下組織障害」{23.5%（38 名），13.0%（21 名）} であった．これらの SOC のうち，darbepoetin 群と比較して 10%以上高かった SOC は，「皮膚および皮下組織障害」であった．SOC「皮膚および皮下組織障害」のうち，MT-6548 群で発現した有害事象に特定の傾向は認められなかった．darbepoetin 群で 20%以上の発現があり，かつ MT-6548 群と比較して発現割合が 10%以上高かった SOC は認められなかった．

MT-6548 群の副作用で 20%以上の SOC は，認められなかった．MT-6548 群で発現割合が最も高い副作用の SOC は，「胃腸障害」{6.2%（10 名），1.2%（2 名）} であった．

(2)　ISS-1

SOC 別の有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9—9 及び表 2.7.4.9—10 に示した．

全体又はいずれかの病期の有害事象で 20%以上の SOC は，「感染症および寄生虫症」{全体 37.4%（180／481 名），NDD-CKD 患者 30.7%（62／202 名），HD-CKD 患者 40.5%

（96／237 名），PD-CKD 患者 52.4%（22／42 名），以下同順に記載する}，「胃腸障害」{29.9%（144 名），28.7%（58 名），28.7%（68 名），42.9%（18 名）}，「傷害，中毒および処置合併症」{19.8%（95 名），11.4%（23 名），27.8%（66 名），14.3%（6 名）} 及び「筋骨格系および結合組織障害」{15.0%（72 名），8.4%（17 名），21.5%（51 名），9.5%（4 名）} であった．これらの SOC のうち，いずれかの病期間で発現割合に 10%以上（PD-CKD との間は 20%以上）の差が認められた SOC は，「感染症および寄生虫症」が NDD-CKD 患者と比較して PD-CKD 患者で高く，「傷害，中毒および処置合併症」及び「筋骨格系および結合組織障害」が NDD-CKD 患者と比較して HD-CKD 患者で高かった．「感染症および寄生虫症」ではカテーテル留置部位感染や腹膜炎，「傷害，中毒および処置合併症」ではシャント狭窄という病期特有や処置に起因する有害事象が多く発現しており，病期間で差が認められたと考えられる．HD-CKD 患者における「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合は，MT-6548-J03 試験の darbepoetin 群の発現割合と同程度であった．

全体又はいずれかの病期で 20%以上の副作用が発現した SOC は，認められなかった．全体で発現割合が最も高い副作用の SOC は，「胃腸障害」{7.5%（36 名），7.9%（16 名），7.6%（18 名），4.8%（2 名）} であり，病期間で発現割合に大きな違いはなかった．

2.7.4.2.1.5.2　注目すべき有害事象

Akebia Therapeutics 社が過去に実施した治験及び実施中の治験における安全性情報（5.3.5.4—1），MT-6548 の非臨床試験結果，ESA 製剤や開発中の他の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（以下，HIF-PH）阻害薬の文献情報をもとに，MT-6548 における注目すべき有害事象として以下の有害事象について安全性評価を行った．

各注目すべき有害事象の集計対象とする PT は，医学専門家と協議のうえ決定した．各注目すべき有害事象において集計対象とする PT のリストを表 2.7.4.9—27 に示した．

2.7.4.2.1.5.2.1　胃腸障害
2.7.4.2.1.5.2.2　頭痛
2.7.4.2.1.5.2.3　尿酸値上昇
2.7.4.2.1.5.2.4　肝機能異常
2.7.4.2.1.5.2.5　過敏症
2.7.4.2.1.5.2.6　高カリウム血症
2.7.4.2.1.5.2.7　高血圧
2.7.4.2.1.5.2.8　血栓症
2.7.4.2.1.5.2.9　心血管イベント関連事象
2.7.4.2.1.5.2.10　網膜障害
2.7.4.2.1.5.2.11　悪性腫瘍

2.7.4.2.1.5.2.1　胃腸障害

第 I 相試験，第 II 相試験及び第 III 相試験において，比較的よく見られる事象として悪心，下痢，嘔吐，腹痛が報告されている．そこで，これらをまとめて「胃腸障害」とし，注目すべき有害事象として評価した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－33 に示した．

「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 15.9%（24／151 名）及び 5.9%（9／153 名）であり，MT-6548 群で高かった．「胃腸障害」の内訳で，darbepoetin 群と比較して，MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，下痢｛MT-6548 群 10.6%（16 名），darbepoetin 群 3.3%（5 名），以下同順に記載する｝及び嘔吐｛4.6%（7 名），0.7%（1 名）｝であった．

「胃腸障害」に関する副作用は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 6.0%（9 名）及び 0.0%（0 名）であり，MT-6548 群で高かった．「胃腸障害」の内訳で，darbepoetin 群と比較して，MT-6548 群で発現割合が高かった副作用は，下痢｛4.0%（6 名），0.0%（0 名）｝であった．

表 2.7.4.2－33　注目すべき有害事象（胃腸障害）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		24(15.9)	9(6.0)	9(5.9)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	24(15.9)	9(6.0)	9(5.9)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	16(10.6)	6(4.0)	5(3.3)	0(0.0)
Nausea	悪心	4(2.6)	4(2.6)	3(2.0)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	7(4.6)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_1_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.1.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－34 に示した．

「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 17.3%（28／162 名）及び 16.1%（26／161 名）であり，投与群間に大きな違いはなかった．「胃腸障害」の内訳で，darbepoetin 群と比較して，MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，悪心｛MT-6548 群 3.7%（6 名），darbepoetin 群 0.6%（1 名）｝であった．

「胃腸障害」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 4.3%（7 名）及び 1.2%（2 名）であり，投与群間に差はなかった．「胃腸障害」の内訳で，darbepoetin 群と比較して，MT-6548 群で発現割合が高かった副作用は，認められなかった．

表 2.7.4.2－34　注目すべき有害事象（胃腸障害）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		28(17.3)	7(4.3)	26(16.1)	2(1.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	28(17.3)	7(4.3)	26(16.1)	2(1.2)
Diarrhoea	下痢	17(10.5)	4(2.5)	16(9.9)	2(1.2)
Vomiting	嘔吐	8(4.9)	2(1.2)	9(5.6)	0(0.0)
Nausea	悪心	6(3.7)	3(1.9)	1(0.6)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	1(0.6)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_1_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.1.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－35 に示した．

「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合は，全体で 17.7%（85／481 名）であった．病期別では NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 14.9%（30／202 名），18.6%（44／237 名）及び 26.2%（11／42 名）であり，「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合は，NDD-CKD 患者と比較して PD-CKD 患者で高かった．全体で最も多かった「胃腸障害」に関する有害事象は下痢（全体 11.4%）であった．「胃腸障害」に関する有害事象の内訳は，病期間に大きな違いはなかった．

「胃腸障害」に関する副作用の発現割合は，全体で 6.0%（29 名）であった．病期別では NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 6.4%（13 名），5.9%（14 名）及び 4.8%（2 名）であり，病期間で大きな違いはなかった．全体で最も多かった「胃腸障害」に関する副作用は下痢（4.0%）であった．「胃腸障害」に関する副作用の内訳は，病期間に大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－35　注目すべき有害事象（胃腸障害）の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Adverse Event NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)	Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		30(14.9)	44(18.6)	11(26.2)	85(17.7)	13(6.4)	14(5.9)	2(4.8)	29(6.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	30(14.9)	44(18.6)	11(26.2)	85(17.7)	13(6.4)	14(5.9)	2(4.8)	29(6.0)
Diarrhoea	下痢	19(9.4)	28(11.8)	8(19.0)	55(11.4)	7(3.5)	10(4.2)	2(4.8)	19(4.0)
Nausea	悪心	7(3.5)	8(3.4)	3(7.1)	18(3.7)	6(3.0)	3(1.3)	0(0.0)	9(1.9)
Vomiting	嘔吐	8(4.0)	11(4.6)	4(9.5)	23(4.8)	1(0.5)	3(1.3)	0(0.0)	4(0.8)
Abdominal pain	腹痛	2(1.0)	3(1.3)	0(0.0)	5(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.1.2 より引用

2.7.4.2.1.5.2.2　頭痛

第 I 相試験，第 II 相試験及び第 III 相試験において，比較的よく見られる事象として頭痛が報告されている．以上より，「頭痛」を注目すべき有害事象として評価した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

「頭痛」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－36 に示した．

「頭痛」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.0%（3／151 名）及び 2.0%（3／153 名）であった．「頭痛」に関する有害事象の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった．

「頭痛」に関する副作用は，いずれの投与群でも認められなかった．

表 2.7.4.2－36　注目すべき有害事象（頭痛）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		3(2.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	3(2.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)
Headache	頭痛	3(2.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_2_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.2.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「頭痛」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－37 に示した.

「頭痛」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 5.6%（9／162 名）及び 1.9%（3／161 名）であった.「頭痛」に関する有害事象の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった.

「頭痛」に関する副作用は，いずれの投与群でも認められなかった.

表 2.7.4.2－37　注目すべき有害事象（頭痛）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		9(5.6)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	9(5.6)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)
Headache	頭痛	9(5.6)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_2_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.2.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「頭痛」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－38 に示した.

「頭痛」に関する有害事象の発現割合は，全体で 4.2%（20／481 名）であった．病期別には NDD-CKD 患者, HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 2.0%（4／202 名）, 6.8%（16／237 名）及び 0.0%（0／42 名）であった.「頭痛」に関する有害事象の発現割合は，いずれの病期でも大きな違いはなかった.

「頭痛」に関する副作用は，いずれの病期でも認められなかった.

表 2.7.4.2－38 注目すべき有害事象（頭痛）の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Adverse Event NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)	Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		4(2.0)	16(6.8)	0(0.0)	20(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	4(2.0)	16(6.8)	0(0.0)	20(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Headache	頭痛	4(2.0)	16(6.8)	0(0.0)	20(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_2_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.2.2 より引用

2.7.4.2.1.5.2.3　尿酸値上昇

第 I 相試験，第 II 相試験及び第 III 相試験において，比較的よく見られる事象として尿酸値上昇が報告されている．以上より，「尿酸値上昇」を注目すべき有害事象として評価した．

また，国内第 II 相及び第 III 相試験で測定された尿酸について本項に記述した．更に，尿酸の変動について，臨床上重要な変動を評価するため，規定した基準に該当した被験者についても検討した．規定した基準は表 2.7.4.9—28 に示した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

「尿酸値上昇」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－39 に示した．尿酸の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9—29 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9—30 に示した．

「尿酸値上昇」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.7%（1／151 名）及び 0.0%（0／153 名）であった．「尿酸値上昇」に関する有害事象の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった．

「尿酸値上昇」に関する副作用は，いずれの投与群でも認められなかった．

尿酸は，MT-6548 群において大きな変動を示さなかった．

尿酸に関する規定した基準に該当した被験者は，いずれの投与群でも認められなかった．

表 2.7.4.2－39　注目すべき有害事象（尿酸値上昇）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_3_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.3.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「尿酸値上昇」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－40 に示した．尿酸の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―31 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―32 に示した．

「尿酸値上昇」に関する有害事象及び副作用は，いずれの投与群でも認められなかった．

尿酸は，MT-6548 群において大きな変動を示さなかった．

尿酸に関する規定した基準に該当した被験者は，いずれの投与群でも認められなかった．

表 2.7.4.2－40　注目すべき有害事象（尿酸値上昇）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_3_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.3.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「尿酸値上昇」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－41 に示した．尿酸の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―33 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―34 に示した．

「尿酸値上昇」に関する有害事象の発現割合は，全体で 0.2%（1／481 名）であり，NDD-CKD 患者で認められた．「尿酸値上昇」に関する有害事象の発現割合は，病期間で大きな違いはなかった．

「尿酸値上昇」に関する副作用は認められなかった．

尿酸は，全体及びいずれの病期においても，明らかな変動は認められなかった．

尿酸に関する規定した基準に該当した被験者は全体で 3.7%（18 名）であり，病期別では NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 5.0%（10 名），3.4%（8 名）及び 0.0%（0 名）であった．規定した基準に該当した被験者の割合は，いずれの病期でも大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－41　注目すべき有害事象（尿酸値上昇）の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Adverse Event NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)	Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_3_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.3.2 より引用

2.7.4.2.1.5.2.4 肝機能異常

Akebia Therapeutics 社が実施したすべての治験（実施中の第 III 相試験を含む）の安全性データを含む安全性データベースにおいて，“Drug-Related Hepatic Disorders Comprehensive”の MedDRA 標準検索式（以下，SMQ）で検索を行い（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）抽出された重篤な有害事象について外部専門家によるレビューを行った．その結果，MT-6548 を投与された約 4500 名の被験者のうち，1 名の Hy's law 症例及び 1 名の positive dechallenge／positive rechallenge 症例を含む 10 名の重篤な有害事象が，MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い薬剤性肝障害（以下，DILI）と判断された（5.3.5.4—2）．DILI の割合は約 0.22%であった．DILI によって死亡や劇症肝炎に至った被験者は認められず，すべての被験者は後遺症なく回復した．なお，FDA からの指示により，Akebia 社が海外第 III 相試験の治験実施計画書の中止基準に肝機能値の異常に関する基準を追加したことを受けて，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験では治験実施計画書を改訂し，肝機能値異常発現時の治験中止基準及び投与一時中断基準を追加した．

以上より，「肝機能異常」を注目すべき有害事象として評価した．

また，肝機能パラメータ（総ビリルビン，AST，ALT，ALP，LDH 及びγ-GTP）の変動について本項に記述した．更に，AST，ALT 及び総ビリルビンについて，臨床上重要な変動を評価するため，規定した基準に該当した被験者についても検討した．AST，ALT 及び総ビリルビンの規定した基準は表 2.7.4.9—28 に示した．

(1) 対照薬との比較

1) MT-6548-J01 試験

「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－42 に示した．肝機能パラメータ（総ビリルビン，AST，ALT，ALP，LDH 及びγ-GTP）の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9—29 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9—30 に示した．

「肝機能異常」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.0%（3／151 名）及び 2.0%（3／153 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．「肝機能異常」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は認められなかった．

「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群で 0.7%（1 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった．「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった．

肝機能パラメータは，MT-6548 群において大きな変動を示さなかった．

MT-6548 群において，AST，ALT 及び総ビリルビンに関する規定した基準に該当した被験者は認められなかった．

表 2.7.4.2－42　注目すべき有害事象（肝機能異常）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		3(2.0)	1(0.7)	3(2.0)	0(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2(1.3)	1(0.7)	3(2.0)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.7)	1(0.7)	1(0.7)	0(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Liver disorder	肝障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	1(0.7)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_4_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.4.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－43 に示した．肝機能パラメータ（総ビリルビン，AST，ALT，ALP，LDH 及び γ-GTP）の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―31 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―32 に示した．

「肝機能異常」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.6%（1／162 名）及び 0.6%（1／161 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．

「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群で 0.6%（1 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった．「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった．

肝機能パラメータは，MT-6548 群において大きな変動を示さなかった．

MT-6548 群において，AST，ALT 及び総ビリルビンに関する規定した基準に該当した被験者は認められなかった．

表 2.7.4.2－43　注目すべき有害事象（肝機能異常）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_4_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.4.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－44 に示した．肝機能パラメータ（総ビリルビン，AST，ALT，ALP，LDH 及びγ-GTP）の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―33 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―34 に示した．

「肝機能異常」に関する有害事象の発現割合は，全体で 1.5%（7／481 名）であった．病期別には NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 2.5%（5／202 名），0.4%（1／237 名）及び 2.4%（1／42 名）であり，病期間で大きな違いはなかった．「肝機能異常」に関する有害事象の内訳は，病期間に大きな違いはなかった．

「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は，全体で 0.8%（4 名）であった．病期別には NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者でそれぞれ 1.5%（3 名）及び 0.4%（1 名）であり，PD-CKD 患者では認められなかった．「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は，病期間で大きな違いはなかった．CI-0021 試験で発現した肝機能異常に関する重篤な副作用の詳細については，2.7.4.2.1.3 に記載した．

肝機能パラメータは，全体及びいずれの病期においても，明らかな変動は認められなかった．

AST，ALT 及び総ビリルビンに関する規定した基準に該当した被験者のうち，ALT>3.0×ULN に該当した被験者は全体で 0.2%（1 名）であり，CI-0021 試験で肝機能異常に関する重篤な副作用を発現した NDD-CKD 患者に認められた．その他規定した基準に該当した被験者は，いずれの病期でも認められなかった．規定した基準に該当した被験者の割合は，いずれの病期でも大きな違いはなかった．

(3)　海外臨床試験

Akebia Therapeutics 社が完了した又は実施中の海外臨床試験において，MT-6548 を投与された約 4500 名の被験者のうち，1 名の Hy’s law 症例及び 1 名の positive dechallenge／positive rechallenge 症例を含む 10 名の MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い DILI が特定された．10 名のうち，6 名が NDD-CKD 患者，4 名が透析患者であった．

1 名の Hy’s law 症例は 69 歳女性で，NDD-CKD 患者であった．合併症は糖尿病，高血圧，高脂血症，胆嚢摘出及びステージ 4 の CKD に伴う貧血であった．アルコール乱用や肝疾患の既往はなかった．MT-6548 の初回投与量は 450 mg であった．投与開始 85 日目，ALT が 1166 U/L，AST が 928 U/L，総ビリルビンが 7.8 mg/dL，ALP が 526 U/L を示した．被験者に腹痛，悪心及び嘔吐の症状は認められず，急性肝不全の徴候も認められなかった．強膜の黄疸性は確認された．投与開始 86 日目に MT-6548 の投与を中止し，同時に処方されていたクロルタリドン及びリナグリプチン等の他の薬剤も中止した．投与開始 93 日目には ALT が 1016 U/L，AST が 915 U/L，総ビリルビンが 17.3 mg/dL，ALP が 631 U/L と上昇したが，その後肝機能値は徐々に低下し，投与開始 213 日目には，ALT が 38 U/L，AST が 33 U/L，総ビリルビンが 0.4 mg/dL，ALP が 117 U/L を示し，すべて基準値内に回

復した．薬草や OTC 医薬品の使用はなく，ウイルス性肝炎，自己免疫性肝炎及び胆管閉塞もなかった（5.3.5.4—2）．

1 名の positive dechallenge／positive rechallenge 症例は 75 歳女性で，NDD-CKD 患者であった．合併症は糖尿病，CKD に伴う骨ミネラル代謝異常，高脂血症，高血圧及び CKD に伴う貧血であった．肝疾患の既往はなかった．MT-6548 の初回投与量は 300 mg であり，投与開始 27 日目に Hb 値によって 150 mg に減量した．投与開始 82 日目，ALT が 133 U/L 及び AST が 93 U/L を示したが，総ビリルビン及び ALP は正常値であった．被験者に症状は認められなかった．投与開始 85 日目に MT-6548 の投与を中断した．投与開始 89 日目に AST が，投与開始 98 日目に ALT がそれぞれ 187 U/L 及び 297 U/L で最大値を示した．その後，肝機能値は徐々に低下し，投与開始 124 日目に正常値を示した．投与開始 223 日目，MT-6548 の投与を 150 mg で再開し，投与開始 251 日目には Hb 値によって 300 mg に増量した．投与開始 279 日目，ALT が 145 U/L，AST が 105 U/L，ALP が 136 U/L を示し，同日に MT-6548 の投与を中止した．投与開始 307 日目，ALT が 33 U/L と正常範囲になり，AST は 35 U/L 及び ALP は 116 U/L とわずかに基準値上限を上回った．被験者はアルコールの服用を否定した（5.3.5.4—2）．

表 2.7.4.2－44　注目すべき有害事象（肝機能異常）の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Adverse Event NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)	Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		5(2.5)	1(0.4)	1(2.4)	7(1.5)	3(1.5)	1(0.4)	0(0.0)	4(0.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	2(1.0)	1(0.4)	0(0.0)	3(0.6)	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_4_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.4.2 より引用

2.7.4.2.1.5.2.5　過敏症

第 I 相試験及び第 II 相試験より，MT-6548 群において 2 名の「血管浮腫」が認められた．また，Akebia Therapeutics 社が保有する安全性データベースにて，2017 年 8 月 19 日～2018 年 8 月 18 日の間に”Hypersensitivity Narrow”の SMQ で検索を行ったところ，MT-6548 群の患者において 7 件の重篤な有害事象が該当した．いずれも海外第 III 相試験において認められており，そのうち 2 件は治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判断された．以上より，「過敏症」を注目すべき有害事象として評価した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

「過敏症」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－45 に示した．

「過敏症」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 7.3%（11／151 名）及び 7.8%（12／153 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．「過敏症」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，認められなかった．

MT-6548 群で認められた薬疹は，程度は軽度であり，治験薬との因果関係は合理的な可能性ありと判断された．非重篤であり，死亡に至らず，治験薬の中止や減量・休薬はしなかった．

「過敏症」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群で 1.3%（2 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった．「過敏症」に関する副作用の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－45　注目すべき有害事象（過敏症）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		11(7.3)	2(1.3)	12(7.8)	0(0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Eye swelling	眼部腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9(6.0)	2(1.3)	9(5.9)	0(0.0)
Eczema	湿疹	2(1.3)	1(0.7)	3(2.0)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2(1.3)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)
Rash	発疹	2(1.3)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	2(1.3)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	1(0.7)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	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	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Face oedema	顔面浮腫	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_5_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.5.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「過敏症」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－46 に示した.

「過敏症」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 10.5%（17／162 名）及び 5.6%（9／161 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった.「過敏症」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，認められなかった.

MT-6548 群で 4 名（被験者識別コード : J305501，J311102，J310402 及び J314802）に薬疹が認められた．J305501 で認められた薬疹は，程度は軽度であり，治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断された．非重篤であり，死亡に至らず，治験薬を中止した．J311102 で認められた薬疹は，程度は軽度であり，治験薬との因果関係は合理的な可能性ありと判断された．非重篤であり，死亡に至らず，治験薬を中止した．J310402 で認められた薬疹は，程度は中等度であり，治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断された．非重篤であり，死亡に至らず，治験薬の中止や減量・休薬はしなかった．J314802 で認められた薬疹は，程度は中等度であり，治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断された．非重篤であり，死亡に至らず，治験薬の中止や減量・休薬はしなかった.

「過敏症」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群で 0.6%（1 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった.「過敏症」に関する副作用の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった.

表 2.7.4.2－46　注目すべき有害事象（過敏症）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		17(10.5)	1(0.6)	9(5.6)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	17(10.5)	1(0.6)	7(4.3)	0(0.0)
Eczema	湿疹	8(4.9)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	4(2.5)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	4(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_5_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.5.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「過敏症」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－47 に示した．

「過敏症」に関する有害事象の発現割合は，全体で 8.1%（39／481 名）であった．病期別では NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 5.9%（12／202 名），9.3%（22／237 名）及び 11.9%（5／42 名）であり，病期間で大きな違いはなかった．「過敏症」に関する有害事象の内訳は，病期間に大きな違いはなかった．

全体で 5 名に認められた薬疹のうち，1 名の NDD-CKD 患者は MT-6548-J01 試験で，4 名の HD-CKD 患者はすべて MT-6548-J03 試験で認められた．それぞれの詳細は 2.7.4.2.1.5.2.5 に示した．

「過敏症」に関する副作用の発現割合は，全体で 0.6%（3 名）であった．病期別では NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者で 1.0%（2 名）及び 0.4%（1 名）であり，PD-CKD 患者では認められなかった．「過敏症」に関する副作用の発現割合や内訳は，病期間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－47　注目すべき有害事象（過敏症）の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Adverse Event NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)	Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		12(5.9)	22(9.3)	5(11.9)	39(8.1)	2(1.0)	1(0.4)	0(0.0)	3(0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.5)	2(0.8)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(0.5)	2(0.8)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10(5.0)	21(8.9)	5(11.9)	36(7.5)	2(1.0)	1(0.4)	0(0.0)	3(0.6)
Eczema	湿疹	3(1.5)	9(3.8)	0(0.0)	12(2.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2(1.0)	4(1.7)	2(4.8)	8(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	1(0.5)	4(1.7)	0(0.0)	5(1.0)	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Rash	発疹	2(1.0)	3(1.3)	1(2.4)	6(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	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	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Face oedema	顔面浮腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_5_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.5.2 より引用

2.7.4.2.1.5.2.6　高カリウム血症

MT-6548 をイヌへ 14 日，4 週間，3 ケ月間又は 9 ケ月間投与した非臨床試験のうち，9 ケ月間投与以外の 3 試験で血清カリウムの高値が確認された．

海外第 II 相試験では，プラセボ群と比較して MT-6548 群でより高頻度に高カリウム血症の発現が認められたが，血清 K の平均値はベースラインから上昇することなく，外れ値も含んだ血清 K の分布は MT-6548 群とプラセボ群で類似していた．

また，Akebia Therapeutics 社が保有する安全性データベースにて，2017 年 8 月 19 日～2018 年 8 月 18 日の間に“Hyperkalemia”の PT で検索を行ったところ，海外第 III 相試験において，80 名 89 件の重篤な有害事象が該当したが，いずれも治験担当医師により MT-6548 との因果関係は否定されている．

MT-6548 の適応とする CKD 患者は，糸球体ろ過量の低下によって高カリウム血症を発症する傾向にあることも考慮し(6)，「高カリウム血症」を注目すべき有害事象として評価した．

また，血清 K の変動について，本項に記述した．更に，血清 K について，臨床上重要な変動を評価するため，規定した基準に該当した被験者についても検討した．血清 K の規定した基準は表 2.7.4.9—28 に示した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

「高カリウム血症」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－48 に示した．血清 K の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9—29 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9—30 に示した．

「高カリウム血症」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群では認められず，darbepoetin 群で 3.3%（5／153 名）であった．「高カリウム血症」に関する有害事象の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった．

「高カリウム血症」に関する副作用は，いずれの投与群でも認められなかった．

血清 K は，MT-6548 群において大きな変動を示さなかった．

血清 K に関する規定した基準に該当した被験者は，>6.0～7.0 mmol/L に該当した被験者が MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 6.0%（9 名）及び 7.8%（12 名），>7.0 mmol/L に該当した被験者がそれぞれ 0.0%（0 名）及び 0.7%（1 名）であり，いずれも投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－48　注目すべき有害事象（高カリウム血症）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_6_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.6.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「高カリウム血症」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－49 に示した．血清 K の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―31 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―32 に示した．

「高カリウム血症」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群で 0.6%（1／162 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった．「高カリウム血症」に関する有害事象の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった．

「高カリウム血症」に関する副作用は，いずれの投与群でも認められなかった．

血清 K は，MT-6548 群において大きな変動を示さなかった．

血清 K に関する規定した基準に該当した被験者は，>6.0～7.0 mmol/L に該当した被験者が MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 15.4%（25 名）及び 15.5%（25 名），>7.0 mmol/L に該当した被験者がそれぞれ 2.5%（4 名）及び 0.6%（1 名）であり，いずれも投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－49　注目すべき有害事象（高カリウム血症）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_6_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.6.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「高カリウム血症」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－50 に示した．血清 K の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―33 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―34 に示した．

「高カリウム血症」に関する有害事象の発現割合は，全体で 1.0%（5／481 名）であった．病期別には NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 2.0%（4／202 名），0.4%（1／237 名）及び 0.0%（0／42 名）であった．「高カリウム血症」に関する有害事象の発現割合は，病期間で大きな違いはなかった．

「高カリウム血症」に関する副作用は認められなかった．

血清 K は，全体及びいずれの病期においても，明らかな変動は認められなかった．

血清 K に関する規定した基準に該当した被験者は，>6.0～7.0 mmol/L に該当した被験者が全体で 9.6%（46 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 7.4%（15 名），12.7%（30 名）及び 2.4%（1 名）であった．>7.0 mmol/L に該当した被験者は全体で 0.8%（4 名）であり，すべて HD-CKD 患者で認められた．>6.0～7.0 mmol/L 及び>7.0 mmol/L に該当した被験者が，NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者と比較して，HD-CKD 患者で多かった．HD-CKD 患者の発現割合は，MT-6548-J03 試験の darbepoetin 群の発現割合と同程度であることから，HD-CKD 患者における腎機能の低下が起因していると考えられた．

表 2.7.4.2－50　注目すべき有害事象（高カリウム血症）の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Adverse Event NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)	Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		4(2.0)	1(0.4)	0(0.0)	5(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4(2.0)	1(0.4)	0(0.0)	5(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	4(2.0)	1(0.4)	0(0.0)	5(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_6_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.6.2 より引用

2.7.4.2.1.5.2.7　高血圧

高血圧は，Akebia Therapeutics 社が行った第 II 相試験において，プラセボ群と比較して MT-6548 群でより頻度高く認められた．

Akebia Therapeutics 社が保有する安全性データベースにて，2017 年 8 月 19 日～2018 年 8 月 18 日の間に“Hypertension Narrow”の SMQ で検索を行ったところ，MT-6548 群の患者において 44 件の重篤な有害事象が該当した．いずれも海外第 III 相試験において認められており，そのうち 1 件は治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判断された．

以上より，「高血圧」を注目すべき有害事象として評価した．

また，収縮期血圧及び拡張期血圧の変動について本項に記述した．更に，収縮期血圧及び拡張期血圧について，臨床上重要な変動を評価するため，規定した基準に該当した被験者についても検討した．収縮期血圧及び拡張期血圧の規定した基準は表 2.7.4.9—28 に示した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

「高血圧」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－51 に示した．収縮期血圧及び拡張期血圧の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9—35 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9—36 に示した．

「高血圧」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.0%（3／151 名）及び 3.3%（5／153 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．「高血圧」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，認められなかった．

「高血圧」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群で認められず，darbepoetin 群では 1.3%（2 名）であった．「高血圧」に関する副作用の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった．

収縮期血圧及び拡張期血圧は, MT-6548 群において特に臨床的に問題となる変動は認められなかった．

収縮期血圧に関する規定した基準に該当した被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 1.3%（2 名）及び 4.6%（7 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．拡張期期血圧に関する規定した基準に該当した被験者は, いずれの投与群でも認められなかった．

表 2.7.4.2－51　注目すべき有害事象（高血圧）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		3(2.0)	0(0.0)	5(3.3)	2(1.3)
Vascular disorders	血管障害	1(0.7)	0(0.0)	4(2.6)	2(1.3)
Hypertension	高血圧	1(0.7)	0(0.0)	4(2.6)	2(1.3)
Investigations	臨床検査	2(1.3)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	2(1.3)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_7_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.7.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「高血圧」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－52 に示した．収縮期血圧及び拡張期血圧の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―37 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―38 に示した．

「高血圧」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 3.1%（5／162 名）及び 3.7%（6／161 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．「高血圧」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，認められなかった．

「高血圧」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.6%（1 名）及び 0.6%（1 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．

収縮期血圧及び拡張期血圧は, MT-6548 群において特に臨床的に問題となる変動は認められなかった．

収縮期血圧に関する規定した基準に該当した被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 7.4%（12 名）及び 8.7%（14 名）であった．拡張期期血圧に関する規定した基準に該当した被験者はそれぞれ 3.7%（6 名）及び 1.2%（2 名）であった．いずれも投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－52　注目すべき有害事象（高血圧）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		5(3.1)	1(0.6)	6(3.7)	1(0.6)
Vascular disorders	血管障害	3(1.9)	1(0.6)	3(1.9)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	3(1.9)	1(0.6)	3(1.9)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	1(0.6)	0(0.0)	3(1.9)	1(0.6)
Blood pressure increased	血圧上昇	1(0.6)	0(0.0)	3(1.9)	1(0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Procedural hypertension	処置による高血圧	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_7_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.7.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「高血圧」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－53 に示した．収縮期血圧及び拡張期血圧の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―39 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―40 に示した．

「高血圧」に関する有害事象の発現割合は，全体で 3.1%（15／481 名）であった．病期別では NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者でそれぞれ 4.5%（9／202 名）及び 2.5%（6／237 名）であり，PD-CKD 患者では認められなかった．「高血圧」に関する有害事象の発現割合及び内訳は，病期間で大きな違いはなかった．

「高血圧」に関する副作用の発現割合は，全体で 1.0%（5 名）であった．病期別では NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者でそれぞれ 2.0%（4 名）及び 0.4%（1 名）であり，PD-CKD 患者では認められなかった．「高血圧」に関する副作用の発現割合は，病期間で大きな違いはなかった．「高血圧」に関する副作用の内訳は，病期間に大きな違いはなかった．

収縮期血圧及び拡張期血圧は，全体及びいずれの病期においても，明らかな変動は認められなかった．

収縮期血圧に関する規定した基準に該当した被験者は全体で 4.6%（22 名）であり，病期別では，NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 1.0%（2 名），6.8%（16 名）及び 9.5%（4 名）であった．NDD-CKD 患者と比較して，HD-CKD 患者で該当する被験者の割合が高かった．HD-CKD 患者の発現割合は，MT-6548-J03 試験の darbepoetin 群と同程度であり，HD-CKD 患者における腎機能の低下が起因していると考えられた．拡張期血圧に関する規定した基準に該当した被験者は全体で 1.5%（7 名）であり，病期別ではそれぞれ 0.0%（0 名），2.5%（6 名）及び 2.4%（1 名）であった．いずれの病期においても，大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－53　注目すべき有害事象（高血圧）の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Adverse Event NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)	Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		9(4.5)	6(2.5)	0(0.0)	15(3.1)	4(2.0)	1(0.4)	0(0.0)	5(1.0)
Vascular disorders	血管障害	6(3.0)	3(1.3)	0(0.0)	9(1.9)	4(2.0)	1(0.4)	0(0.0)	5(1.0)
Hypertension	高血圧	6(3.0)	3(1.3)	0(0.0)	9(1.9)	4(2.0)	1(0.4)	0(0.0)	5(1.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	2(1.0)	2(0.8)	0(0.0)	4(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	2(1.0)	2(0.8)	0(0.0)	4(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Procedural hypertension	処置による高血圧	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_7_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.7.2 より引用

2.7.4.2.1.5.2.8　血栓症

Hb 値が上昇することにより，血栓塞栓症の発症率が増加する可能性がある(1)ことから，「血栓症」を注目すべき有害事象として評価した．

また，Hb 値について，臨床上重要な変動を評価するため，規定した基準に該当した被験者についても検討した．Hb 値の規定した基準は表 2.7.4.9—28 に示した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

「血栓症」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－54 に示した．Hb 値の規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9—30 に示した．

「血栓症」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.7%（1／151 名）及び 1.3%（2／153 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．

「血栓症」に関する副作用はいずれの投与群でも認められなかった．

Hb 値に関する規定した基準に該当した被験者のうち，Hb 値>13.0 g/dL に該当した被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 17.9%（27 名）及び 34.0%（52 名）であり，Hb 値>14.0 g/dL に該当した被験者はそれぞれ 2.0%（3 名）及び 3.3%（5 名）であった．Hb 値>13.0 g/dL に該当した被験者の割合は，MT-6548 群で darbepoetin 群と比較して低く，Hb 値>14.0 g/dL に該当した被験者の割合は，投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－54　注目すべき有害事象（血栓症）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		1(0.7)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_8_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.8.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「血栓症」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－55 に示した．Hb 値の規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―32 に示した．

「血栓症」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 4.3%（7／162 名）及び 4.3%（7／161 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．「血栓症」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，認められなかった．

「血栓症」に関する副作用はいずれの投与群でも認められなかった．

Hb 値に関する規定した基準に該当した被験者のうち，Hb 値>12.0 g/dL に該当した被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 14.8%（24 名）及び 18.6%（30 名）であり，Hb 値>13.0 g/dL に該当した被験者はそれぞれ 1.9%（3 名）及び 1.9%（3 名）であった．いずれの基準に該当した被験者の割合も，投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－55　注目すべき有害事象（血栓症）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		7(4.3)	0(0.0)	7(4.3)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	2(1.2)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vascular disorders	血管障害	2(1.2)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3(1.9)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	3(1.9)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_8_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.8.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「血栓症」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－56 に示した．Hb 値の規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―34 に示した．

「血栓症」に関する有害事象の発現割合は，全体で 3.1%（15／481 名）であった．病期別では NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 0.5%（1／202 名），3.8%（9／237 名）及び 11.9%（5／42 名）であり，NDD-CKD 患者と比較して PD-CKD 患者で高かった．「血栓症」に関する有害事象の内訳は，病期間に大きな違いはなかった．

「血栓症」に関する副作用は認められなかった．

Hb 値に関する規定した基準に該当した被験者のうち，NDD-CKD 患者又は PD-CKD 患者で Hb 値>13.0 g/dL，HD-CKD 患者で Hb 値>12.0 g/dL に該当した被験者は全体で 16.4%（79 名）であり，病期別ではそれぞれ 14.9%（30 名），16.5%（39 名）及び 23.8%（10 名）であった．NDD-CKD 患者又は PD-CKD 患者で Hb 値>14.0 g/dL，HD-CKD 患者で Hb 値>13.0 g/dL に該当した被験者は全体で 2.7%（13 名）であり，病期別ではそれぞれ 1.5%（3 名），3.0%（7 名）及び 7.1%（3 名）であった．NDD-CKD 患者又は PD-CKD 患者でベースラインからの変化量が>2.0 g/dL かつ Hb 値>13.0 g/dL，HD-CKD 患者でベースラインからの変化量が>2.0 g/dL かつ Hb 値>12.0 g/dL に該当した被験者は全体で 10.8%（52 名）であり，病期別ではそれぞれ 12.9%（26 名），8.0%（19 名）及び 16.7%（7 名）であった．NDD-CKD 患者又は PD-CKD 患者でベースラインからの変化量が>2.0 g/dL かつ Hb 値>14.0 g/dL，HD-CKD 患者でベースラインからの変化量が>2.0 g/dL かつ Hb 値>13.0 g/dL に該当した被験者は全体で 2.3%（11 名）であり，病期別ではそれぞれ 1.5%（3 名），2.5%（6 名）及び 4.8%（2 名）であった．いずれの基準に該当した被験者の割合も，病期間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.2－56　注目すべき有害事象（血栓症）の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Adverse Event NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)	MT-6548 Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		1(0.5)	9(3.8)	5(11.9)	15(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	2(0.8)	1(2.4)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	1(2.4)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	1(0.5)	1(0.4)	1(2.4)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.5)	1(0.4)	1(2.4)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vascular disorders	血管障害	0(0.0)	3(1.3)	2(4.8)	5(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	3(1.3)	2(4.8)	5(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	4(1.7)	1(2.4)	5(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	3(1.3)	1(2.4)	4(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_8_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.8.2 より引用

2.7.4.2.1.5.2.9 心血管イベント関連事象

欧米において，高い目標 Hb 値を設定した場合に心血管イベント発症のリスクが増加するという報告がある(1).

以上のことから，「心血管イベント関連事象」を注目すべき有害事象として評価した.

(1) 対照薬との比較

1) MT-6548-J01 試験

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－57 に示した.

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 1.3%（2／151 名）及び 3.3%（5／153 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった.「心血管イベント関連事象」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，認められなかった.

「心血管イベント関連事象」に関する副作用はいずれの投与群でも認められなかった.

心血管イベントの危険因子として高トリグリセライド血症を含む脂質異常症や高血圧などが指摘されている(7). MT-6548 群で中性脂肪が増加したが（2.7.4.3），ESA 製剤で報告されているような血圧上昇は認められなかった（2.7.4.2.1.5.2.7）.

表 2.7.4.2－57　注目すべき有害事象（心血管イベント関連事象）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		2(1.3)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	2(1.3)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.3)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_9_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.9.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－58 に示した.

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 1.9%（3／162 名）及び 3.7%（6／161 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった.「心血管イベント関連事象」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，認められなかった.

「心血管イベント関連事象」に関する副作用はいずれの投与群でも認められなかった.

MT-6548 群で中性脂肪が増加したが（2.7.4.3），ESA 製剤で報告されているような血圧の上昇は認められなかった（2.7.4.2.1.5.2.7）.

表 2.7.4.2－58　注目すべき有害事象（心血管イベント関連事象）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		3(1.9)	0(0.0)	6(3.7)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	3(1.9)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Coronary artery restenosis	冠動脈再狭窄	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_9_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.9.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－59 に示した.

「心血管イベント関連事象」に関する有害事象の発現割合は, 全体で 1.7%（8／481 名）であった. 病期別には NDD-CKD 患者, HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 1.0%（2／202 名）, 1.7%（4／237 名）及び 4.8%（2／42 名）であり, 病期間で大きな違いはなかった.「心血管イベント関連事象」に関する有害事象の内訳は, 病期間に大きな違いはなかった.

「心血管イベント関連事象」に関する副作用の発現割合は, 全体で 0.2%（1 名）であり, PD-CKD 患者の心筋虚血であった.

全体及びいずれの病期でも中性脂肪が増加し, PD-CKD 患者において HDL-C の低下が認められた（2.7.4.3）. 全体及びいずれの病期でも, 血圧の変動は認められなかった（2.7.4.2.1.5.2.7）.

表 2.7.4.2－59　注目すべき有害事象（心血管イベント関連事象）の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Adverse Event NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)	Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		2(1.0)	4(1.7)	2(4.8)	8(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	4(1.7)	1(2.4)	5(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	1(2.4)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	0(0.0)	1(0.4)	1(2.4)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	1(0.4)	1(2.4)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Investigations	臨床検査	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_9_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.9.2 より引用

2.7.4.2.1.5.2.10 網膜障害

低酸素誘導因子（以下，HIF）は血管内皮細胞増殖因子（以下，VEGF）の発現を誘導し，血管形成を亢進する(8)．また，腎性貧血患者は，基礎疾患に糖尿病や高血圧など網膜障害をきたすリスクの高い患者である．

本治験では，網膜出血のリスクが高い患者は組み入れ時に除外しているものの，現時点でHIF-PH 阻害薬投与が網膜障害のリスクとなるかは未知であり，「網膜障害」を注目すべき有害事象として評価した．

また，眼底検査の結果及び VEGF の変動ついて本項に記述した．更に，VEGF について，臨床上重要な変動を評価するため，規定した基準に該当した被験者についても検討した．VEGF の規定した基準は表 2.7.4.9—28 に示した．

(1) 対照薬との比較

1) MT-6548-J01 試験

「網膜障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－60 に示した．眼底検査の結果を表 2.7.4.9—41 に，VEGF の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9—29 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9—30 に示した．

「網膜障害」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.6%（4／151 名）及び 4.6%（7／153 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．「網膜障害」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，認められなかった．

MT-6548 群で 2 名（被験者識別コード：J104402 及び J101102）に網膜出血が認められた．J104402 で認められた網膜出血は，程度は軽度であり，治験薬との因果関係は合理的な可能性ありと判断された．非重篤であり，死亡に至らず，治験薬を中止した．本被験者の VEGF は，ベースラインで 16.1 pg/mL，12 週後で 18.9 pg/mL であった．J101102 で認められた網膜出血は，程度は軽度であり，治験薬との因果関係は否定された．非重篤であり，死亡に至らず，治験薬の中止や減量・休薬はしなかった．救済治療により中止をしており，本被験者の VEGF は，ベースラインで 23.0 pg/mL，12 週後で 41.2 pg/mL，中止時で 44.2 pg/mL であった．

「網膜障害」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群で 0.7%（1 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった．内訳は網膜出血であった．「網膜障害」に関する副作用の発現割合は，投与群間で大きな違いはなかった．

眼底検査において，20～24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 13.9%（19 名）及び 12.4%（18 名）であった．20～24 週後に「臨床的に問題となる異常」を示した被験者のうち，網膜出血が認められた被験者はそれぞれ 7.3%（10 名）及び 9.0%（13 名）であり，網膜浮腫が認められた被験者はそれぞれ 2.9%（4 名）及び 0.0%（0 名）であった．いずれの投与群でも，20～24 週後における「臨床的に問題となる異常」の発現割合に大きな違いはなく，網膜

出血及び網膜浮腫が発現した割合も大きな違いはなかった．

VEGF は，MT-6548 群において大きな変動を示さなかった．

VEGF に関する規定した基準に該当した被験者は MT-6548 群で 2.0%（3 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった．投与群間で大きな違いはなかった．当該基準に該当した被験者で 1 名，SOC「眼障害」に該当する加齢黄斑変性が認められた．本被験者は合併症として加齢黄斑変性を有している．加齢黄斑変性は，程度は軽度であり，治験薬との合理的な因果関係なしと判断された．非重篤であり，死亡に至らず，治験薬の中止や減量・休薬はしなかった．本被験者の VEGF は，ベースラインで 61.2 pg/mL，12 週後で 152 pg/mL，24 週後で 249 pg/mL であった．

表 2.7.4.2－60　注目すべき有害事象（網膜障害）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		4(2.6)	1(0.7)	7(4.6)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	4(2.6)	1(0.7)	7(4.6)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2(1.3)	1(0.7)	3(2.0)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_11_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.11.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「網膜障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－61 に示した．眼底検査の結果を表 2.7.4.9―42 に，VEGF の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―31 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―32 に示した．

「網膜障害」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 8.6%（14／162 名）及び 6.2%（10／161 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．「網膜障害」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，網膜出血｛MT-6548 群 6.2%（10 名），darbepoetin 群 3.1%（5 名）｝であった．MT-6548 群で認められた網膜出血はすべて軽度であり，因果関係はすべて否定され，死亡，中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者も認められなかった．VEGF が大きな変動を示した被験者も認められなかった．

「網膜障害」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群で 0.6%（1 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった．投与群間で大きな違いはなかった．副作用の内訳は網膜浮腫であり，程度は軽度，治験薬との因果関係は合理的な可能性ありと判断された．非重篤であり，死亡に至らず，治験薬の中止や減量・休薬はしなかった．本被験者の VEGF は，ベースラインで 42.7 pg/mL，12 週後で 52.9 pg/mL，24 週後で 59.3 pg/mL であった．

眼底検査において，20～24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 17.1%（24 名）及び 24.0%（37 名）であった．20～24 週後に「臨床的に問題となる異常」を示した被験者のうち，網膜出血が認められた被験者はそれぞれ 9.3%（13 名）及び 14.9%（23 名）であり，網膜浮腫が認められた被験者はそれぞれ 1.4%（2 名）及び 1.9%（3 名）であった．20～24 週後における「臨床的に問題となる異常」及び網膜出血の発現割合は，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で低く，網膜浮腫が発現した割合は大きな違いはなかった．

VEGF は，MT-6548 群において大きな変動を示さなかった．

VEGF に関する規定した基準に該当した被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 3.1%（5 名）及び 0.6%（1 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．当該基準に該当した被験者で，SOC「眼障害」及び SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する有害事象の発現は認められなかった．

MT-6548 群における「網膜障害」の有害事象の発現割合は，darbepoetin 群と比較して大きな違いはなかったものの，「網膜障害」の内訳では網膜出血の発現割合が MT-6548 群で高かった．

表 2.7.4.2－61　注目すべき有害事象（網膜障害）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		14(8.6)	1(0.6)	10(6.2)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	14(8.6)	1(0.6)	10(6.2)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	10(6.2)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	2(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Retinal oedema	網膜浮腫	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)
Retinal detachment	網膜剥離	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Vitreous detachment	硝子体剥離	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_11_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.11.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「網膜障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－62 に示した．眼底検査の結果を表 2.7.4.9―43 に，VEGF の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―33 に，規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9―34 に示した．

「網膜障害」に関する有害事象の発現割合は，全体で 4.8%（23／481 名）であった．病期別には NDD-CKD 患者, HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 2.0%（4／202 名），6.3%（15／237 名）及び 9.5%（4／42 名）であり，病期間で大きな違いはなかった．「網膜障害」に関する有害事象の内訳は，病期間に大きな違いはなかった．

「網膜障害」に関する副作用の発現割合は，全体で 0.6%（3 名）であった．病期別にはそれぞれ 0.5%（1 名），0.4%（1 名）及び 2.4%（1 名）であり，病期間で大きな違いはなかった．「網膜障害」に関する副作用の内訳は，NDD-CKD 患者で網膜出血，HD-CKD 患者で網膜浮腫, PD-CKD 患者で網膜出血であった. NDD-CKD 患者は MT-6548-J01 試験で，HD-CKD 患者は MT-6548-J03 試験で認められ，詳細は 2.7.4.2.1.5.2.10 に示した．PD-CKD 患者は MT-6548-J02 試験で認められた．程度は軽度であり，治験薬との因果関係は合理的な可能性ありと判断された．非重篤であり，死亡に至らず，治験薬の中止や減量・休薬はしなかった．本被験者の VEGF は，ベースラインで 19.2 pg/mL，12 週後で 37.5 pg/mL，24 週後で<15.6 pg/mL であった．

眼底検査において，20～24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は全体で 16.1%（54 名）であり，病期別にはそれぞれ 13.9%（19 名），18.6%（30 名）及び 13.5%（5 名）であった．「臨床的に問題となる異常」を示した被験者のうち，網膜出血が認められた被験者は全体で 9.0%（30 名）であり，病期別にはそれぞれ 7.3%（10 名），10.6%（17 名）及び 8.1%（3 名）であった．「臨床的に問題となる異常」を示した被験者のうち，網膜浮腫が認められた被験者は全体で 2.1%（7 名）であり，病期別にはそれぞれ 2.9%（4 名），1.9%（3 名）及び 0.0%（0 名）であった．「臨床的に問題となる異常」，網膜出血及び網膜浮腫の発現割合は，病期間で大きな違いはなかった．

VEGF について, 全体及びいずれの病期においても, 明らかな変動は認められなかった．

VEGF に関する規定した基準に該当した被験者は全体で 1.9%（9 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者でそれぞれ 2.0%（4 名）及び 2.1%（5 名）であり，PD-CKD 患者では認められなかった．病期間で大きな違いはなかった．当該基準に該当した被験者で，SOC「眼障害」及び SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)」に該当した被験者は，MT-6548-J01 試験の加齢黄斑変性のみであり，その他該当する有害事象の発現は認められなかった．MT-6548-J01 試験の加齢黄斑変性の詳細は 2.7.4.2.1.5.2.10 に示した．

表 2.7.4.2－62　注目すべき有害事象（網膜障害）の内訳（ISS-1）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Adverse Event NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)	Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		4(2.0)	15(6.3)	4(9.5)	23(4.8)	1(0.5)	1(0.4)	1(2.4)	3(0.6)
Eye disorders	眼障害	4(2.0)	15(6.3)	4(9.5)	23(4.8)	1(0.5)	1(0.4)	1(2.4)	3(0.6)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2(1.0)	10(4.2)	2(4.8)	14(2.9)	1(0.5)	0(0.0)	1(2.4)	2(0.4)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.5)	1(0.4)	1(2.4)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	3(1.3)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal oedema	網膜浮腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular degeneration	黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_11_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.11.2 より引用

2.7.4.2.1.5.2.11　悪性腫瘍

ヒトの固定腫瘍は低酸素状態にあることが知られている．また，HIF は，血管新生，エネルギー代謝，細胞増殖，アポトーシス，血管リモデリング，血管運動の応答，免疫応答等に関与する蛋白をコードする遺伝子をターゲットとしている(9，10)．これらの多くは，HIF により転写が調節されており，その時々の環境に応じて，細胞増殖を促進する方向に働くこともあれば，細胞増殖を抑制する方向に働くこともある(11)．ただし現時点で，HIF-PH 阻害薬によって HIF のパスウェイを活性化することが悪性腫瘍のリスクとなり得るかについては不明である(11，12)．

以上より，「悪性腫瘍」を注目すべき有害事象として評価した．

なお，MT-6548 のラットを用いた 2 年間の反復経口投与がん原性試験及び rasH2 Tg マウスを用いた 6 ヶ月の反復経口投与がん原性試験において，MT-6548 に関連する腫瘍発現の増加は認められなかった（2.6.6.5）．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

「悪性腫瘍」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－63 に示した．

「悪性腫瘍」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.7%（1／151 名）及び 2.0%（3／153 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．MT-6548 群の「悪性腫瘍」に関する有害事象の内訳は口腔乳頭腫であり，本被験者の VEGF は，ベースラインで 25.1 pg/mL，12 週後で<15.6 pg/mL，24 週後で 29.2 pg/mL であった．

「悪性腫瘍」に関する副作用はいずれの投与群でも認められなかった．

表 2.7.4.2－63　注目すべき有害事象（悪性腫瘍）の内訳（MT-6548-J01 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=151) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=153) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		1(0.7)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(0.7)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_10_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.10.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

「悪性腫瘍」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－64 に示した．

「悪性腫瘍」に関する有害事象の発現割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.5%（4／162 名）及び 2.5%（4／161 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．「悪性腫瘍」の内訳で，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は，認められなかった．MT-6548 群の「悪性腫瘍」に関する有害事象の内訳は脂漏性角化症（被験者番号：J313419），乳癌（被験者番号：J300202），胃癌（被験者番号：J310902）及び喉頭乳頭腫（被験者番号：J302804）が各 1 名であった．J313419 の VEGF はベースライン，12 週後及び 24 週後でそれぞれ 36.5 pg/mL，53.6 pg/mL 及び 42.4 pg/mL，J300202 はそれぞれ 17.9 pg/mL，49.2 pg/mL 及び 22.2 pg/mL，J302804 はそれぞれ 42.7 pg/mL，36.6 pg/mL 及び 38.3 pg/mL であった．J310902 はベースラインで 55.4 pg/mL 及び中止日で 48.9 pg/mL であった．

「悪性腫瘍」に関する副作用はいずれの投与群でも認められなかった．

表 2.7.4.2－64　注目すべき有害事象（悪性腫瘍）の内訳（MT-6548-J03 試験）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) Adverse Event n(%)	MT-6548 (N=162) Adverse Drug Reaction n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Event n(%)	darbepoetin (N=161) Adverse Drug Reaction n(%)
Subjects with at least one adverse event		4(2.5)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4(2.5)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Pancreatic neoplasm	膵新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Urethral neoplasm	尿道新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_10_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.10.1.2 より引用

(2)　ISS-1

「悪性腫瘍」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2－65 に示した．

「悪性腫瘍」に関する有害事象の発現割合は，全体で 1.2%（6／481 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者でそれぞれ 0.5%（1／202 名）及び 2.1%（5／237 名）であり，PD-CKD 患者では認められなかった．病期間で大きな違いはなかった．「悪性腫瘍」に関する有害事象の内訳は，病期間に大きな違いはなかった．NDD-CKD 患者の 1 名は MT-6548-J01 試験で，HD-CKD 患者の 5 名のうち 4 名は MT-6548-J03 試験で認められ，それぞれの事象名と VEGF の推移は 2.7.4.2.1.5.2.11 に示した．HD-CKD 患者の 5 名のうち 1 名は CI-0022 試験で認められた皮膚乳頭腫であった．本被験者の VEGF はベースラインで 33 pg/mL，6 週後に 40 pg/mL 及び 16 週後に 37 pg/mL であった．

「悪性腫瘍」に関する副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2－65　注目すべき有害事象（悪性腫瘍）の内訳（ISS-1）

MT-6548

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	Adverse Event NDD (N=202) n(%)	Adverse Event HD (N=237) n(%)	Adverse Event PD (N=42) n(%)	Adverse Event Total (N=481) n(%)	Adverse Drug Reaction NDD (N=202) n(%)	Adverse Drug Reaction HD (N=237) n(%)	Adverse Drug Reaction PD (N=42) n(%)	Adverse Drug Reaction Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one adverse event		1(0.5)	5(2.1)	0(0.0)	6(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(0.5)	5(2.1)	0(0.0)	6(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Source: t_14_3_1_14_10_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.14.10.2 より引用

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象の詳細，中止に至った有害事象及び治験薬の減量・休薬に至った有害事象の一覧は個々の治験総括報告書に記載した．

2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床検査項目及び SOC が「臨床検査」に該当する有害事象について，本項に記述した．臨床検査項目のうち，尿酸，肝機能パラメータ，血清 K，VEGF については，それぞれ注目すべき有害事象の「尿酸値上昇」（2.7.4.2.1.5.2.3），「肝機能異常」（2.7.4.2.1.5.2.4），「高カリウム血症」（2.7.4.2.1.5.2.6），「網膜障害」（2.7.4.2.1.5.2.10）の項に記述した．また，推算糸球体ろ過量（以下，eGFR）は，臨床上重要な変動を評価するため，規定した基準（表 2.7.4.9—28）に該当した被験者についても検討した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

臨床検査値の測定値の記述統計量及びベースラインからの平均変化量を表 2.7.4.9—29 に示した．eGFR に関する規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9—30 に示した．

クレアチニンは，MT-6548 群でベースライン以降上昇し，20 週後に最大値を示し，その平均値及びベースラインからの変化量は 3.114 mg/dL 及び 0.315 mg/dL であり，その後も同程度で推移した．darbepoetin 群でも同様に 20 週後に最大値を示し，その平均値及びベースラインからの変化量は 2.866 mg/dL 及び 0.283 mg/dL であり，その後も同程度で推移した．本変動は，CKD が進行性であるということから NDD-CKD 患者特有の変動と考えられた．

中性脂肪は，MT-6548 群でベースライン以降上昇し，16 週後に最大値を示し，その平均値及びベースラインからの変化量は 173.1 mg/dL 及び 30.6 mg/dL であり，その後も同程度で推移した．darbepoetin 群では，顕著な変動を示さなかった．

イヌを用いた反復投与毒性試験で副腎に病理組織所見を認めたこと（2.6.6.3.2）から測定したデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（以下，DHEA-S）について，MT-6548 群では，ベースラインで 90.38 μg/dL，12 週後で 84.81 μg/dL 及び 24 週後で 89.36 μg/dL であり，顕著な変動を示さなかった．

クレアチニン及び中性脂肪以外に顕著な変動を示した臨床検査値はなかった．

eGFR に関する規定した基準に該当した被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 9.3%（14／151 名）及 13.7%（21／153 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．

SOC「臨床検査」のうち，臨床検査値の異常に関連する有害事象は，MT-6548 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 名，血中クレアチニン増加，血中トリグリセリ

ド増加，血中カリウム減少，血中尿酸増加，C-反応性蛋白増加，ヘモグロビン減少及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 名であり，darbepoetin 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 3 名，血中クレアチニン増加が 2 名，血中トリグリセリド増加，血中鉄減少，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血小板数増加が各 1 名であった．SOC「臨床検査」の内訳は，特定の事象へ偏ることはなかった．

2)　MT-6548-J03 試験

臨床検査値の測定値の記述統計量及びベースラインからの平均変化量を表 2.7.4.9—31 に示した．

中性脂肪は MT-6548 群でベースライン以降上昇し，12 週後に最大値を示し，その平均値及びベースラインからの変化量は 153.115 mg/dL 及び 38.831 mg/dL であり，その後も同程度で推移した．darbepoetin 群では，顕著な変動を示さなかった．

DHEA-S について，MT-6548 群では，ベースラインで 117.46 μg/dL，12 週後で 100.34 μg/dL 及び 24 週後で 99.32 μg/dL であり，顕著な変動を示さなかった．

中性脂肪以外の項目で，顕著な変動を示した臨床検査値はなかった．

SOC「臨床検査」のうち，臨床検査値の異常に関連する有害事象は，MT-6548 群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，C-反応性蛋白増加，ヘモグロビン減少，前立腺特異性抗原増加，血清フェリチン減少及びトランスフェリン飽和度低下が各 1 名であり，darbepoetin 群では血中副甲状腺ホルモン増加が 2 名，血中カルシウム減少，カルニチン減少，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，ヘモグロビン増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 名であった．SOC「臨床検査」の内訳は，特定の事象へ偏ることはなかった．

(2)　ISS-1

臨床検査値の測定値の記述統計量及びベースラインからの変化量を表 2.7.4.9—33 に示した．規定した基準に該当した被験者数及び割合を表 2.7.4.9—34 に示した．

中性脂肪は，全体及びいずれの病期でもベースライン以降上昇し，2～16 週後に最大値を示し，その後も同程度で推移した．24 週後の平均値及びベースラインからの変化量は，全体で 156.0 mg/dL 及び 25.3 mg/dL であり，病期別には NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 169.6 mg/dL 及び 26.2 mg/dL, 139.7 mg/dL 及び 23.7 mg/dL, 177.8 mg/dL 及び 28.6 mg/dL であった．

HDL-C は，全体では顕著な変動を示さなかった．病期別には，PD-CKD 患者でベースライン以降減少し，10 週に最小値を示し，その平均値及びベースラインからの変化量は 42.5 mg/dL 及び -8.8 mg/dL であり，24 週時にはおおむねベースライン値まで回復した．その他の病期では顕著な変動を示さなかった．

クレアチニンは，全体では顕著な変動を示さなかった．病期別には，NDD-CKD 患者でベースライン以降上昇し，MT-6548-J01 試験の MT-6548 群及び darbepoetin 群と同様の変

動を示した．本変動は，CKD が進行性であるということから NDD-CKD 患者特有の変動と考えられた．

中性脂肪及び HDL-C 以外の項目で，大きな変動を示した臨床検査値はなかった．

eGFR に関する規定した基準に該当した被験者は NDD-CKD 患者全体で 9.9%（20／202 名）であった．

SOC が「臨床検査」に該当する有害事象は，全体で 5.8%（28／481 名）であり，病期別ではそれぞれ 5.4%（11／202 名），5.9%（14／237 名）及び 7.1%（3／42 名）であった．いずれかの病期で 2 名以上に認められた有害事象は，血圧上昇｛全体 0.8%（4 名），NDD-CKD 患者 1.0%（2 名），HD-CKD 患者 0.8%（2 名），PD-CKD 患者 0.0%（0 名），以下同順に記載する｝，ヘモグロビン減少｛0.6%（3 名），0.5%（1 名），0.8%（2 名），0.0%（0 名）｝，血圧低下｛0.6%（3 名），0.0%（0 名），1.3%（3 名），0.0%（0 名）｝及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加｛0.4%（2 名），1.0%（2 名），0.0%（0 名），0.0%（0 名）｝であった．SOC「臨床検査」の発現割合や内訳に，病期間で大きな違いはなかった．

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では，バイタルサイン，安静時標準 12 誘導心電図，体重及びドライウェイト，標準化透析量（以下，Kt/V)及び胸部 X 線検査を評価した．

なお，バイタルサインのうち，収縮期血圧及び拡張期血圧については，注目すべき有害事象の「高血圧」（2.7.4.2.1.5.2.7）の項に記述した．

2.7.4.4.1　バイタルサイン

国内第 III 相試験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験）で測定した脈拍数について，本項で評価した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

脈拍数の記述統計量を表 2.7.4.9—35 に示した．

脈拍数は，いずれの投与群においても特に臨床的に問題となる変動は認めなかった．

2)　MT-6548-J03 試験

脈拍数の記述統計量を表 2.7.4.9—37 に示した．

脈拍数は，いずれの投与群においても特に臨床的に問題となる変動は認めなかった．

(2)　ISS-1

脈拍数の記述統計量を表 2.7.4.9—39 に示した．

脈拍数は，全体及びいずれの病期においても特に臨床的に問題となる変動は認めなかった．

2.7.4.4.2　安静時標準 12 誘導心電図

海外で実施された Thorough QT／QTc 試験（CI-0010 試験）の結果，MT-6548 による QTc 間隔延長作用はないことが示された（2.7.2.2.2.3）．エスノブリッジング試験（CI-0020 試験）より，日本人と白人の薬物動態（以下，PK）が類似していることが確認されており，CI-0010 試験の結果は日本人に外挿することが可能と考えた（2.7.2.2.2.1.1）．

国内第 III 相試験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験）において，安静時標準 12 誘導心電図を測定し，心電図異常の有無を評価した．また，QT 延長に関連した有害事象について評価した．QT 延長に関連した有害事象の集計対象とする PT については，医学専門家と協議のうえ決定した．QT 延長に関連した有害事象において集計対象とする PT のリストを表 2.7.4.9—27 に示した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

安静時標準 12 誘導心電図の結果を表 2.7.4.9—44 に，QT 延長に関連した有害事象の内訳を表 2.7.4.9—45 に示した．

安静時標準 12 誘導心電図において，24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.8%（1／132 名）及び 2.1%（3／140 名）であった．24 週後における「臨床的に問題となる異常」の発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

QT 延長に関連した有害事象はいずれの投与群でも認められなかった．

2)　MT-6548-J03 試験

安静時標準 12 誘導心電図の結果を表 2.7.4.9—46 に，QT 延長に関連した有害事象の内訳を表 2.7.4.9—47 に示した．

安静時標準 12 誘導心電図において，24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.9%（4／138 名）及び 2.0%（3／153 名）であった．24 週後における「臨床的に問題となる異常」の発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

QT 延長に関連した有害事象は MT-6548 群で認められず，darbepoetin 群で 1.9%（3 名）であった．

(2)　ISS-1

安静時標準 12 誘導心電図の結果を表 2.7.4.9—48 に，QT 延長に関連した有害事象の内訳を表 2.7.4.9—49 に示した．

安静時標準 12 誘導心電図において，24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は全体で 1.5%（5／327 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患

者でそれぞれ 0.8%（1／132 名）及び 2.5%（4／159 名）であった．PD-CKD 患者では認められなかった．24 週後における「臨床的に問題となる異常」の発現割合は，病期間で大きな違いはなかった．

QT 延長に関連した有害事象は全体で 0.2%（1／481 名）であり，NDD-CKD 患者で認められた．QT 延長に関連した有害事象の発現割合は，病期間で大きな違いはなかった．

2.7.4.4.3　体重及びドライウェイト

体重及びドライウェイトは各試験で評価した．体重及びドライウェイトの各試験の結果は，それぞれ M5 の該当する項に示した．

(1)　体重

国内第 III 相試験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験）において，特に臨床的に問題となる変動は認めなかった．

(2)　ドライウェイト

国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0022 試験），国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）及び国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J04 試験）において，特に臨床的に問題となる変動は認めず，ドライウェイトは安定していた．

2.7.4.4.4　Kt/V

Kt/V の各試験の結果は，それぞれ M5 の該当する項に示した．

国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）及び国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J04 試験）において，特に臨床的に問題となる変動は認めず，適正に透析が行われていた．

2.7.4.4.5　胸部 X 線検査

国内第 III 相試験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験）において，胸部 X 線検査を実施し，胸部 X 線写真の結果を評価した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

胸部 X 線検査の結果を表 2.7.4.9—50 に示した．

胸部 X 線検査において，20～24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 3.6%（5／139 名）及び 2.1%（3／144

名）であった．20～24 週後における「臨床的に問題となる異常」の発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

2)　MT-6548-J03 試験

胸部 X 線検査の結果を表 2.7.4.9—51 に示した．

胸部 X 線検査において，20～24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.7%（1／139 名）及び 0.6%（1／154 名）であった．20～24 週後における「臨床的に問題となる異常」の発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

(2)　ISS-1

胸部 X 線検査の結果を表 2.7.4.9—52 に示した．

胸部 X 線検査において，20～24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は全体で 2.1%（7／336 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 3.6%（5／139 名），0.6%（1／160 名）及び 2.7%（1／37 名）であった．20～24 週後における「臨床的に問題となる異常」の発現割合は，病期間で大きな違いはなかった．

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

本項では，内因性要因の部分集団別の有害事象及び副作用発現割合，腎機能障害の程度別，肝機能障害の程度別及び年齢別の有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を評価した．

2.7.4.5.1.1　部分集団解析（内因性要因）

母集団薬物動態解析の結果，MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として体重，eGFR 及び総ビリルビンが特定され，体重及び eGFR は MT-6548 の AUC と逆相関，総ビリルビンは MT-6548 の AUC と相関することが示された（2.7.2.3.1.9）．体重が MT-6548 の安全性へ及ぼす影響については本項に，eGFR 及び総ビリルビンについては，2.7.4.5.1.2 及び 2.7.4.5.1.3 に示した．

性別（男性，女性），体重（60 kg 未満，60 kg 以上），ベースライン Hb 値（10 g/dL 未満，10 g/dL 以上 11 g/dL 未満，11 g/dL 以上）で層別した有害事象及び副作用の発現割合を評価した．また，ベースラインの Hb 値（10 g/dL 未満，10 g/dL 以上 11 g/dL 未満，11 g/dL 以上）で層別した注目すべき有害事象の発現割合を評価した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

内因性要因による部分集団解析の結果を表 2.7.4.5－1 に示した．ベースラインの Hb 値別で層別した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－2 に示した．

男性及び女性の有害事象及び副作用発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

60 kg 未満及び 60 kg 以上の有害事象及び副作用発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

ベースライン Hb 値別の有害事象の発現割合は，MT-6548 群では 10 g/dL 未満，10 g/dL 以上 11 g/dL 未満及び 11 g/dL 以上でそれぞれ 83.3%（40／48 名），71.4%（40／56 名）及び 61.7%（29／47 名），darbepoetin 群ではそれぞれ 76.3%（29／38 名），69.2%（45／65 名）及び 76.0%（38／50 名）であった．ベースライン Hb 値別の副作用の発現割合は，MT-6548 群ではそれぞれ 27.1%（13 名），7.1%（4 名）及び 2.1%（1 名），darbepoetin 群ではそれぞれ 5.3%（2 名），4.6%（3 名）及び 4.0%（2 名）であった．MT-6548 群におけるベースラインの Hb 値別の有害事象及び副作用の発現割合は，ベースラインの Hb 値が低い区分ほど高かった．

ベースライン Hb 値別の注目すべき有害事象のうち「胃腸障害」の発現割合は，10 g/dL 未満，10 g/dL 以上 11 g/dL 未満及び 11 g/dL 以上が MT-6548 群でそれぞれ 33.3%（16 名），8.9%（5 名）及び 6.4%（3 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 7.9%（3 名），6.2%（4 名）及び 4.0%（2 名）であった．「胃腸障害」のうち，MT-6548 群においてベースラインの Hb 値区分間で発現割合に差が認められた事象は下痢であり，MT-6548 群でそれぞれ 22.9%（11 名），7.1%（4 名）及び 2.1%（1 名），darbepoetin 群でそれぞれ 5.3%（2 名），4.6%（3 名）及び 0.0%（0 名）であった．MT-6548 群において，「胃腸障害」の発現割合はベースラインの Hb 値が低いほど高く，特に下痢の発現割合に同様の傾向が認められた．darbepoetin 群では同様の傾向は認められなかった．

表 2.7.4.5－1　有害事象及び副作用の内因性要因による部分集団解析（MT-6548-J01 試験）

Parameter(unit)	Category	Treatment Group	N1	Adverse Events n (%)	Adverse Drug Reactions n (%)
Sex	Male	MT-6548	75	50(66.7)	8(10.7)
		darbepoetin	73	52(71.2)	2(2.7)
	Female	MT-6548	76	59(77.6)	10(13.2)
		darbepoetin	80	60(75.0)	5(6.3)
Weight (kg)	<60	MT-6548	95	69(72.6)	12(12.6)
		darbepoetin	92	63(68.5)	3(3.3)
	>=60	MT-6548	56	40(71.4)	6(10.7)
		darbepoetin	61	49(80.3)	4(6.6)
Baseline Hb (g/dL)	<10	MT-6548	48	40(83.3)	13(27.1)
		darbepoetin	38	29(76.3)	2(5.3)
	10<= to <11	MT-6548	56	40(71.4)	4(7.1)
		darbepoetin	65	45(69.2)	3(4.6)
	>=11	MT-6548	47	29(61.7)	1(2.1)
		darbepoetin	50	38(76.0)	2(4.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_14_3_1_15_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.15.1.1 より引用

表 2.7.4.5－2　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	MT-6548(N=151) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	MT-6548(N=151) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	darbepoetin(N=153) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)
N1		48	56	47	38	65	50
Subjects with at least one adverse event		40(83.3)	40(71.4)	29(61.7)	29(76.3)	45(69.2)	38(76.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)							
Subjects with at least one adverse event		16(33.3)	5(8.9)	3(6.4)	3(7.9)	4(6.2)	2(4.0)
Diarrhoea	下痢	11(22.9)	4(7.1)	1(2.1)	2(5.3)	3(4.6)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	5(10.4)	1(1.8)	1(2.1)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Nausea	悪心	4(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	2(4.0)
Abdominal pain	腹痛	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)							
Subjects with at least one adverse event		2(4.2)	1(1.8)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	2(4.0)
Headache	頭痛	2(4.2)	1(1.8)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	2(4.0)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)							
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)							
Subjects with at least one adverse event		3(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.6)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Liver disorder	肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)

表 2.7.4.5－2　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	MT-6548(N=151) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	MT-6548(N=151) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	darbepoetin(N=153) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)							
Subjects with at least one adverse event		2(4.2)	5(8.9)	4(8.5)	4(10.5)	3(4.6)	5(10.0)
Eczema	湿疹	0(0.0)	1(1.8)	1(2.1)	1(2.6)	1(1.5)	1(2.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0(0.0)	1(1.8)	1(2.1)	1(2.6)	1(1.5)	0(0.0)
Rash	発疹	0(0.0)	1(1.8)	1(2.1)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	0(0.0)	1(1.8)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Face oedema	顔面浮腫	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
Eye swelling	眼部腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)							
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)	2(3.1)	1(2.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)	2(3.1)	1(2.0)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)							
Subjects with at least one adverse event		2(4.2)	0(0.0)	1(2.1)	2(5.3)	0(0.0)	3(6.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	1(2.1)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
Hypertension	高血圧	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)	0(0.0)	2(4.0)

表 2.7.4.5－2　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	MT-6548(N=151) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	MT-6548(N=151) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	darbepoetin(N=153) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)							
Subjects with at least one adverse event		0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.5)	0 (0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)							
Subjects with at least one adverse event		1 (2.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (5.3)	2 (3.1)	1 (2.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.5)	1 (2.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)							
Subjects with at least one adverse event		0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.6)	0 (0.0)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastric cancer	胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.4.5－2　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	MT-6548(N=151) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	MT-6548(N=151) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	darbepoetin(N=153) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)							
Subjects with at least one adverse event		1(2.1)	2(3.6)	1(2.1)	3(7.9)	2(3.1)	2(4.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(2.1)	1(1.8)	0(0.0)	3(7.9)	0(0.0)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	2(4.0)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_14_3_1_22_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.22.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

内因性要因による部分集団解析の結果を表 2.7.4.5－3 に示した．ベースラインの Hb 値別で層別した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－4 に示した．

男性及び女性の有害事象及び副作用発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

60 kg 未満及び 60 kg 以上の有害事象及び副作用発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

ベースライン Hb 値別の有害事象及び副作用発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなかった．

ベースライン Hb 値別の注目すべき有害事象のうち「胃腸障害」の発現割合は，10 g/dL 未満，10 g/dL 以上 11 g/dL 未満及び 11 g/dL 以上が MT-6548 群でそれぞれ 29.2%（7／24 名），13.0%（10／77 名）及び 18.0%（11／61 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 24.0%（6／25 名），17.1%（13／76 名）及び 11.7%（7／60 名）であった．MT-6548 群において，「胃腸障害」の発現割合はベースラインの Hb 値が低いほど高い傾向が認められたが，特定の有害事象で同様の傾向は認められなかった．darbepoetin 群では同様の傾向は認められなかった．

表 2.7.4.5－3　有害事象及び副作用の内因性要因による部分集団解析（MT-6548-J03 試験）

Parameter(unit)	Category	Treatment Group	N1	Adverse Events n (%)	Adverse Drug Reactions n (%)
Sex	Male	MT-6548	104	93(89.4)	10(9.6)
		darbepoetin	109	95(87.2)	1(0.9)
	Female	MT-6548	58	52(89.7)	7(12.1)
		darbepoetin	52	47(90.4)	3(5.8)
Weight (kg)	<60	MT-6548	99	88(88.9)	12(12.1)
		darbepoetin	92	85(92.4)	4(4.3)
	>=60	MT-6548	63	57(90.5)	5(7.9)
		darbepoetin	69	57(82.6)	0(0.0)
Baseline Hb (g/dL)	<10	MT-6548	24	21(87.5)	2(8.3)
		darbepoetin	25	23(92.0)	2(8.0)
	10<= to <11	MT-6548	77	71(92.2)	11(14.3)
		darbepoetin	76	66(86.8)	1(1.3)
	>=11	MT-6548	61	53(86.9)	4(6.6)
		darbepoetin	60	53(88.3)	1(1.7)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_14_3_1_15_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.15.1.2 より引用

表 2.7.4.5－4　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	MT-6548(N=162) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	MT-6548(N=162) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)	darbepoetin(N=161) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	darbepoetin(N=161) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	darbepoetin(N=161) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)
N1		24	77	61	25	76	60
Subjects with at least one adverse event		21(87.5)	71(92.2)	53(86.9)	23(92.0)	66(86.8)	53(88.3)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)							
Subjects with at least one adverse event		7(29.2)	10(13.0)	11(18.0)	6(24.0)	13(17.1)	7(11.7)
Diarrhoea	下痢	4(16.7)	6(7.8)	7(11.5)	4(16.0)	8(10.5)	4(6.7)
Vomiting	嘔吐	2(8.3)	3(3.9)	3(4.9)	3(12.0)	4(5.3)	2(3.3)
Nausea	悪心	2(8.3)	2(2.6)	2(3.3)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
Adverse Event of Special Interest (Headache)							
Subjects with at least one adverse event		3(12.5)	4(5.2)	2(3.3)	0(0.0)	2(2.6)	1(1.7)
Headache	頭痛	3(12.5)	4(5.2)	2(3.3)	0(0.0)	2(2.6)	1(1.7)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)							
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)

表 2.7.4.5－4　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	MT-6548(N=162) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	MT-6548(N=162) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)	darbepoetin(N=161) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	darbepoetin(N=161) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	darbepoetin(N=161) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)							
Subjects with at least one adverse event		1(4.2)	6(7.8)	10(16.4)	3(12.0)	5(6.6)	1(1.7)
Eczema	湿疹	0(0.0)	2(2.6)	6(9.8)	3(12.0)	1(1.3)	1(1.7)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0(0.0)	3(3.9)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	2(2.6)	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	1(4.2)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.6)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)							
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)							
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	3(3.9)	2(3.3)	0(0.0)	2(2.6)	4(6.7)
Hypertension	高血圧	0(0.0)	1(1.3)	2(3.3)	0(0.0)	2(2.6)	1(1.7)
Blood pressure increased	血圧上昇	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.0)
Procedural hypertension	処置による高血圧	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－4　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	MT-6548(N=162) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	MT-6548(N=162) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)	darbepoetin(N=161) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	darbepoetin(N=161) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	darbepoetin(N=161) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)							
Subjects with at least one adverse event		1(4.2)	3(3.9)	3(4.9)	1(4.0)	3(3.9)	3(5.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	1(1.3)	2(3.3)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	1(1.3)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	1(4.0)	1(1.3)	1(1.7)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)							
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	2(2.6)	1(1.6)	1(4.0)	2(2.6)	3(5.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	1(4.0)	1(1.3)	1(1.7)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
Coronary artery restenosis	冠動脈再狭窄	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)

表 2.7.4.5−4　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	MT-6548(N=162) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	MT-6548(N=162) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)	darbepoetin(N=161) Baseline Hb (g/dL) < 10 n (%)	darbepoetin(N=161) 10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 n (%)	darbepoetin(N=161) Baseline Hb (g/dL) >= 11 n (%)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)							
Subjects with at least one adverse event		0 (0.0)	3 (3.9)	1 (1.6)	1 (4.0)	2 (2.6)	1 (1.7)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Breast cancer	乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastric cancer	胃癌	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatic neoplasm	膵新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Urethral neoplasm	尿道新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)							
Subjects with at least one adverse event		4 (16.7)	5 (6.5)	5 (8.2)	3 (12.0)	4 (5.3)	3 (5.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	3 (12.5)	3 (3.9)	4 (6.6)	1 (4.0)	3 (3.9)	1 (1.7)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Retinal oedema	網膜浮腫	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Retinal detachment	網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Vitreous detachment	硝子体剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_14_3_1_22_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.22.1.2 より引用

(2)　ISS-1

内因性要因による部分集団解析の結果を表 2.7.4.5－5 に示した．ベースラインの Hb 値別で層別した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－6 に示した．

男性及び女性の有害事象及び副作用発現割合は，いずれの病期でも大きな違いはなかった．

60 kg 未満及び 60 kg 以上の有害事象及び副作用発現割合は，いずれの病期でも大きな違いはなかった．

ベースライン Hb 値別の有害事象の発現割合は，全体では 10 g/dL 未満，10 g/dL 以上 11 g/dL 未満及び 11 g/dL 以上でそれぞれ 83.0%（151／182 名），84.2%（139／165 名）及び 79.9%（107／134 名）で大きな違いはなかった．病期別には NDD-CKD 患者でそれぞれ 81.5%（66／81 名），74.0%（54／73 名）及び 62.5%（30／48 名），HD-CKD 患者でそれぞれ 84.8%（78／92 名），92.9%（78／84 名）及び 86.9%（53／61 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 77.8%（7／9 名），87.5%（7／8 名）及び 96.0%（24／25 名）であった．ベースライン Hb 値別の副作用の発現割合は，全体ではそれぞれ 16.5%（30 名），12.7%（21 名）及び 5.2%（7 名）で大きな違いはなかった．病期別には NDD-CKD 患者でそれぞれ 24.7%（20 名），9.6%（7 名）及び 2.1%（1 名），HD-CKD 患者でそれぞれ 8.7%（8 名），15.5%（13 名）及び 6.6%（4 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 22.2%（2 名），12.5%（1 名）及び 8.0%（2 名）であった．NDD-CKD 患者におけるベースラインの Hb 値別の有害事象及び副作用の発現割合は，ベースラインの Hb 値が低い区分ほど高かった．

ベースライン Hb 値別の注目すべき有害事象のうち「胃腸障害」の発現割合は，10 g/dL 未満，10 g/dL 以上 11 g/dL 未満及び 11 g/dL 以上が全体でそれぞれ 24.7%（45 名），12.1%（20 名）及び 14.9%（20 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者でそれぞれ 25.9%（21 名），8.2%（6 名）及び 6.3%（3 名），HD-CKD 患者でそれぞれ 21.7%（20 名），15.5%（13 名）及び 18.0%（11 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 44.4%（4 名），12.5%（1 名）及び 24.0%（6 名）であった．「胃腸障害」のうち，いずれかの病期においてベースラインの Hb 値間で発現割合に差が認められた事象は下痢であり，全体でそれぞれ 17.0%（31 名），7.3%（12 名）及び 9.0%（12 名）であった．病期別には，NDD-CKD 患者でそれぞれ 17.3%（14 名），5.5%（4 名）及び 2.1%（1 名），HD-CKD 患者でそれぞれ 14.1%（13 名），9.5%（8 名）及び 11.5%（7 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 44.4%（4 名），0.0%（0 名）及び 16.0%（4 名）であった．NDD-CKD 患者において，「胃腸障害」の発現割合はベースラインの Hb 値が低いほど高く，特に下痢の発現割合に同様の傾向が認められた．

表 2.7.4.5－5 有害事象及び副作用の内因性要因による部分集団解析（ISS-1）

MT-6548

Parameter(unit)	Category	N1 NDD	N1 HD	N1 PD	N1 Total	Adverse Events NDD n(%)	Adverse Events HD n(%)	Adverse Events PD n(%)	Adverse Events Total n(%)	Adverse Drug Reactions NDD n(%)	Adverse Drug Reactions HD n(%)	Adverse Drug Reactions PD n(%)	Adverse Drug Reactions Total n(%)
Sex	Male	104	162	30	296	72(69.2)	140(86.4)	27(90.0)	239(80.7)	17(16.3)	17(10.5)	4(13.3)	38(12.8)
	Female	98	75	12	185	78(79.6)	69(92.0)	11(91.7)	158(85.4)	11(11.2)	8(10.7)	1(8.3)	20(10.8)
Weight (kg)	<60	121	137	14	272	90(74.4)	122(89.1)	12(85.7)	224(82.4)	14(11.6)	17(12.4)	1(7.1)	32(11.8)
	>=60	81	100	28	209	60(74.1)	87(87.0)	26(92.9)	173(82.8)	14(17.3)	8(8.0)	4(14.3)	26(12.4)
Baseline Hb (g/dL)	<10	81	92	9	182	66(81.5)	78(84.8)	7(77.8)	151(83.0)	20(24.7)	8(8.7)	2(22.2)	30(16.5)
	10<= to <11	73	84	8	165	54(74.0)	78(92.9)	7(87.5)	139(84.2)	7(9.6)	13(15.5)	1(12.5)	21(12.7)
	>=11	48	61	25	134	30(62.5)	53(86.9)	24(96.0)	107(79.9)	1(2.1)	4(6.6)	2(8.0)	7(5.2)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each disease stage (N1).
Source: t_14_3_1_15_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.15.2 より引用

表 2.7.4.5－6　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Baseline Hb (g/dL) < 10 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	Baseline Hb (g/dL) >= 11 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
N1		81	92	9	182	73	84	8	165	48	61	25	134
Subjects with at least one adverse event		66(81.5)	78(84.8)	7(77.8)	151(83.0)	54(74.0)	78(92.9)	7(87.5)	139(84.2)	30(62.5)	53(86.9)	24(96.0)	107(79.9)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)													
Subjects with at least one adverse event		21(25.9)	20(21.7)	4(44.4)	45(24.7)	6(8.2)	13(15.5)	1(12.5)	20(12.1)	3(6.3)	11(18.0)	6(24.0)	20(14.9)
Diarrhoea	下痢	14(17.3)	13(14.1)	4(44.4)	31(17.0)	4(5.5)	8(9.5)	0(0.0)	12(7.3)	1(2.1)	7(11.5)	4(16.0)	12(9.0)
Vomiting	嘔吐	5(6.2)	4(4.3)	1(11.1)	10(5.5)	2(2.7)	4(4.8)	0(0.0)	6(3.6)	1(2.1)	3(4.9)	3(12.0)	7(5.2)
Nausea	悪心	7(8.6)	4(4.3)	0(0.0)	11(6.0)	0(0.0)	2(2.4)	1(12.5)	3(1.8)	0(0.0)	2(3.3)	2(8.0)	4(3.0)
Abdominal pain	腹痛	1(1.2)	2(2.2)	0(0.0)	3(1.6)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
Adverse Event of Special Interest (Headache)													
Subjects with at least one adverse event		3(3.7)	9(9.8)	0(0.0)	12(6.6)	1(1.4)	5(6.0)	0(0.0)	6(3.6)	0(0.0)	2(3.3)	0(0.0)	2(1.5)
Headache	頭痛	3(3.7)	9(9.8)	0(0.0)	12(6.6)	1(1.4)	5(6.0)	0(0.0)	6(3.6)	0(0.0)	2(3.3)	0(0.0)	2(1.5)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)													
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.4.5−6　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 Baseline Hb (g/dL) < 10 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	10 <= Baseline Hb (g/dL) <11 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	Baseline Hb (g/dL) >= 11 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)													
Subjects with at least one adverse event		5(6.2)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(4.0)	2(1.5)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.7)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	1(0.7)

表 2.7.4.5−6　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）（続き）

MT-6548

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	Baseline Hb (g/dL) < 10				10 <= Baseline Hb (g/dL) <11				Baseline Hb (g/dL) >= 11			
		NDD	HD	PD	Total	NDD	HD	PD	Total	NDD	HD	PD	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)													
Subjects with at least one adverse event		3(3.7)	3(3.3)	1(11.1)	7(3.8)	5(6.8)	9(10.7)	3(37.5)	17(10.3)	4(8.3)	10(16.4)	1(4.0)	15(11.2)
Eczema	湿疹	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(1.4)	3(3.6)	0(0.0)	4(2.4)	1(2.1)	6(9.8)	0(0.0)	7(5.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(0.5)	1(1.4)	3(3.6)	1(12.5)	5(3.0)	1(2.1)	1(1.6)	0(0.0)	2(1.5)
Rash	発疹	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.5)	1(1.4)	1(1.2)	1(12.5)	3(1.8)	1(2.1)	1(1.6)	0(0.0)	2(1.5)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	2(2.4)	0(0.0)	3(1.8)	0(0.0)	2(3.3)	0(0.0)	2(1.5)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(1.2)	1(1.1)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.7)
Urticaria	蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
Face oedema	顔面浮腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	1(0.7)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)													
Subjects with at least one adverse event		4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.2)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.2)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－6　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）（続き）

MT-6548

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	Baseline Hb (g/dL) < 10				10 <= Baseline Hb (g/dL) <11				Baseline Hb (g/dL) >= 11			
		NDD	HD	PD	Total	NDD	HD	PD	Total	NDD	HD	PD	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)													
Subjects with at least one adverse event		6(7.4)	1(1.1)	0(0.0)	7(3.8)	2(2.7)	3(3.6)	0(0.0)	5(3.0)	1(2.1)	2(3.3)	0(0.0)	3(2.2)
Hypertension	高血圧	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.2)	2(2.7)	1(1.2)	0(0.0)	3(1.8)	0(0.0)	2(3.3)	0(0.0)	2(1.5)
Blood pressure increased	血圧上昇	1(1.2)	1(1.1)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Procedural hypertension	処置による高血圧	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)													
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	3(3.3)	1(11.1)	4(2.2)	1(1.4)	3(3.6)	1(12.5)	5(3.0)	0(0.0)	3(4.9)	3(12.0)	6(4.5)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(1.2)	1(12.5)	2(1.2)	0(0.0)	1(1.6)	1(4.0)	2(1.5)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	2(3.3)	1(4.0)	3(2.2)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	1(1.1)	1(11.1)	2(1.1)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	1(0.7)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.7)
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－6　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）（続き）

MT-6548

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	Baseline Hb (g/dL) < 10				10 <= Baseline Hb (g/dL) <11				Baseline Hb (g/dL) >= 11			
		NDD	HD	PD	Total	NDD	HD	PD	Total	NDD	HD	PD	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)													
Subjects with at least one adverse event		1(1.2)	1(1.1)	1(11.1)	3(1.6)	1(1.4)	2(2.4)	0(0.0)	3(1.8)	0(0.0)	1(1.6)	1(4.0)	2(1.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	1(0.7)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.7)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.7)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)													
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.5)	1(1.4)	3(3.6)	0(0.0)	4(2.4)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.7)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.7)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5−6　ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）（続き）

MT-6548

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	Baseline Hb (g/dL) < 10				10 <= Baseline Hb (g/dL) <11				Baseline Hb (g/dL) >= 11			
		NDD	HD	PD	Total	NDD	HD	PD	Total	NDD	HD	PD	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)													
Subjects with at least one adverse event		1(1.2)	5(5.4)	1(11.1)	7(3.8)	2(2.7)	5(6.0)	1(12.5)	8(4.8)	1(2.1)	5(8.2)	2(8.0)	8(6.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(1.2)	3(3.3)	0(0.0)	4(2.2)	1(1.4)	3(3.6)	1(12.5)	5(3.0)	0(0.0)	4(6.6)	1(4.0)	5(3.7)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	1(1.1)	1(11.1)	2(1.1)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.7)
Macular oedema	黄斑浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
Retinal oedema	網膜浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.7)
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular degeneration	黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	1(0.7)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	1(0.7)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each disease stage (N1).
Source: t_14_3_1_22_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.22.2 より引用

2.7.4.5.1.2 腎機能障害

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

腎機能障害の程度が MT-6548 の貧血治療効果に与える影響を評価するため，本項では，腎機能障害の程度別で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を評価した.

MT-6548-J01 試験において，ベースラインの eGFR を用いて，腎機能障害の程度別（15 mL/min/1.73m^2 未満，15 mL/min/1.73m^2 以上 30 mL/min/1.73m^2 未満，30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満，60 mL/min/1.73m^2 以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－7 に示した．なお，60 mL/min/1.73m^2 以上は darbepoetin 群 1 名のみであったため，考察から除外した.

MT-6548 群における有害事象の発現割合は，15 mL/min/1.73m^2 未満，15 mL/min/1.73m^2 以上 30 mL/min/1.73m^2 未満及び 30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満でそれぞれ 80.0%（48／60 名），70.4%（38／54 名）及び 62.2%（23／37 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 72.0%（36／50 名），75.7%（53／70 名）及び 68.8%（22／32 名）であった．各区分の発現割合は，いずれの投与群においても大きな違いはなかった.

MT-6548 群における注目すべき有害事象の発現割合及び内訳は，ベースラインの eGFR の値によらず大きな違いはなかった.

表 2.7.4.5－7　腎機能障害の程度別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) Baseline eGFR<15 n (%)	MT-6548(N=151) 15<= Baseline eGFR<30 n (%)	MT-6548(N=151) 30<= Baseline eGFR<60 n (%)	MT-6548(N=151) 60<= Baseline eGFR n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline eGFR<15 n (%)	darbepoetin(N=153) 15<= Baseline eGFR<30 n (%)	darbepoetin(N=153) 30<= Baseline eGFR<60 n (%)	darbepoetin(N=153) 60<= Baseline eGFR n (%)
N1		60	54	37	0	50	70	32	1
Subjects with at least one adverse event		48(80.0)	38(70.4)	23(62.2)	0(0.0)	36(72.0)	53(75.7)	22(68.8)	1(100.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)									
Subjects with at least one adverse event		12(20.0)	7(13.0)	5(13.5)	0(0.0)	4(8.0)	4(5.7)	1(3.1)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	8(13.3)	3(5.6)	5(13.5)	0(0.0)	2(4.0)	2(2.9)	1(3.1)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	3(5.0)	3(5.6)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Nausea	悪心	3(5.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	2(2.9)	0(0.0)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)									
Subjects with at least one adverse event		1(1.7)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)	3(6.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Headache	頭痛	1(1.7)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)	3(6.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－7　腎機能障害の程度別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) Baseline eGFR<15 n (%)	MT-6548(N=151) 15<= Baseline eGFR<30 n (%)	MT-6548(N=151) 30<= Baseline eGFR<60 n (%)	MT-6548(N=151) 60<= Baseline eGFR n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline eGFR<15 n (%)	darbepoetin(N=153) 15<= Baseline eGFR<30 n (%)	darbepoetin(N=153) 30<= Baseline eGFR<60 n (%)	darbepoetin(N=153) 60<= Baseline eGFR n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)									
Subjects with at least one adverse event		2(3.3)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)	1(3.1)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Liver disorder	肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－7　腎機能障害の程度別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) Baseline eGFR<15 n (%)	MT-6548(N=151) 15<= Baseline eGFR<30 n (%)	MT-6548(N=151) 30<= Baseline eGFR<60 n (%)	MT-6548(N=151) 60<= Baseline eGFR n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline eGFR<15 n (%)	darbepoetin(N=153) 15<= Baseline eGFR<30 n (%)	darbepoetin(N=153) 30<= Baseline eGFR<60 n (%)	darbepoetin(N=153) 60<= Baseline eGFR n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)									
Subjects with at least one adverse event		2(3.3)	4(7.4)	5(13.5)	0(0.0)	5(10.0)	5(7.1)	2(6.3)	0(0.0)
Eczema	湿疹	1(1.7)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.0)	2(2.9)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0(0.0)	1(1.9)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
Rash	発疹	0(0.0)	1(1.9)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	1(1.7)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Face oedema	顔面浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Eye swelling	眼部腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(8.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(8.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－7　腎機能障害の程度別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) Baseline eGFR<15 n (%)	MT-6548(N=151) 15<= Baseline eGFR<30 n (%)	MT-6548(N=151) 30<= Baseline eGFR<60 n (%)	MT-6548(N=151) 60<= Baseline eGFR n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline eGFR<15 n (%)	darbepoetin(N=153) 15<= Baseline eGFR<30 n (%)	darbepoetin(N=153) 30<= Baseline eGFR<60 n (%)	darbepoetin(N=153) 60<= Baseline eGFR n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)									
Subjects with at least one adverse event		2(3.3)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	3(4.3)	1(3.1)	0(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	1(1.7)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	2(2.9)	1(3.1)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	2(4.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)									
Subjects with at least one adverse event		2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.0)	3(4.3)	0(0.0)	0(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.3)	0(0.0)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－7　腎機能障害の程度別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) Baseline eGFR<15 n (%)	MT-6548(N=151) 15<= Baseline eGFR<30 n (%)	MT-6548(N=151) 30<= Baseline eGFR<60 n (%)	MT-6548(N=151) 60<= Baseline eGFR n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline eGFR<15 n (%)	darbepoetin(N=153) 15<= Baseline eGFR<30 n (%)	darbepoetin(N=153) 30<= Baseline eGFR<60 n (%)	darbepoetin(N=153) 60<= Baseline eGFR n (%)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)									
Subjects with at least one adverse event		1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	2(6.3)	0(0.0)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)									
Subjects with at least one adverse event		1(1.7)	2(3.7)	1(2.7)	0(0.0)	4(8.0)	2(2.9)	1(3.1)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(1.7)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	1(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	1(1.4)	1(3.1)	0(0.0)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_14_3_1_16_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.16.1 より引用

2.7.4.5.1.3 肝機能障害

母集団薬物動態解析の結果，MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として総ビリルビンが特定され，総ビリルビンは MT-6548 の AUC と相関することが示された（2.7.2.3.1.10.3）．母集団薬物動態解析の結果，体重に比べ，総ビリルビンが MT-6548 の AUC に与える影響は小さいことが示されており（2.7.2.3.1.9），2.7.4.5.1.1 に記載のとおり，体重が MT-6548 の安全性へ与える影響は認められなかったことから，総ビリルビンが MT-6548 の安全性に与える影響はないと考えた．

また，海外において，肝機能障害の程度が MT-6548 の PK に与える影響を肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（CI-0024 試験）で検討した．CI-0024 試験の結果は 2.7.2.2.2.5.1 に示した．肝機能障害は MT-6548 の PK にほとんど影響を及ぼさなかった．

肝機能障害患者への影響を評価するため，ベースラインの AST 及び ALT を用いて，「AST 及び ALT がいずれも ULN 以下」，「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」，「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を評価した．

(1) 対照薬との比較

1) MT-6548-J01 試験

ベースラインの AST 及び ALT を用いて層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－8 に示した．

いずれの投与群でも，大部分の被験者が「AST 及び ALT がいずれも ULN 以下」に該当しており，「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」及び「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」に該当する被験者は少なかった．MT-6548 群において，ベースラインの AST 又は ALT が高値の被験者では，注目すべき有害事象の発現が認められなかった．

表 2.7.4.5－8　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) AST and ALT <=ULN	MT-6548(N=151) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN	MT-6548(N=151) AST or ALT> 2 times of ULN	darbepoetin(N=153) AST and ALT <=ULN	darbepoetin(N=153) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN	darbepoetin(N=153) AST or ALT> 2 times of ULN
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N1		146	4	1	151	1	1
Subjects with at least one adverse event		105(71.9)	3(75.0)	1(100.0)	110(72.8)	1(100.0)	1(100.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)							
Subjects with at least one adverse event		24(16.4)	0(0.0)	0(0.0)	9(6.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	16(11.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	7(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Nausea	悪心	4(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)							
Subjects with at least one adverse event		3(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Headache	頭痛	3(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)							
Subjects with at least one adverse event		1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－8　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) AST and ALT <=ULN n (%)	MT-6548(N=151) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	MT-6548(N=151) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=153) AST and ALT <=ULN n (%)	darbepoetin(N=153) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=153) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)							
Subjects with at least one adverse event		3(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Liver disorder	肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－8　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) AST and ALT <=ULN n (%)	MT-6548 (N=151) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	MT-6548 (N=151) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)	darbepoetin (N=153) AST and ALT <=ULN n (%)	darbepoetin (N=153) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	darbepoetin (N=153) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)							
Subjects with at least one adverse event		11(7.5)	0(0.0)	0(0.0)	12(7.9)	0(0.0)	0(0.0)
Eczema	湿疹	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Face oedema	顔面浮腫	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Eye swelling	眼部腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)							
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－8　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) AST and ALT <=ULN n (%)	MT-6548(N=151) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	MT-6548(N=151) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=153) AST and ALT <=ULN n (%)	darbepoetin(N=153) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=153) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)							
Subjects with at least one adverse event		3(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)							
Subjects with at least one adverse event		1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	1(100.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)							
Subjects with at least one adverse event		2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－8　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) AST and ALT <=ULN n (%)	MT-6548(N=151) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	MT-6548(N=151) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=153) AST and ALT <=ULN n (%)	darbepoetin(N=153) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=153) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)							
Subjects with at least one adverse event		1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)							
Subjects with at least one adverse event		4(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	7(4.6)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): AST and ALT are the observed values at baseline.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_14_3_1_17_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.17.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

ベースラインの AST 及び ALT を用いて層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－9 に示した.

いずれの投与群でも，大部分の被験者が「AST 及び ALT がいずれも ULN 以下」に該当しており，「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」に該当する被験者は MT-6548 群で 1 名のみであり，「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」に該当する被験者はいなかった.「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」に該当する被験者では，湿疹が認められた.

表 2.7.4.5－9　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) AST and ALT <=ULN	MT-6548(N=162) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN	MT-6548(N=162) AST or ALT> 2 times of ULN	darbepoetin(N=161) AST and ALT <=ULN	darbepoetin(N=161) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN	darbepoetin(N=161) AST or ALT> 2 times of ULN
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N1		161	1	0	161	0	0
Subjects with at least one adverse event		144(89.4)	1(100.0)	0(0.0)	142(88.2)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)							
Subjects with at least one adverse event		28(17.4)	0(0.0)	0(0.0)	26(16.1)	0(0.0)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	17(10.6)	0(0.0)	0(0.0)	16(9.9)	0(0.0)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	8(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
Nausea	悪心	6(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)							
Subjects with at least one adverse event		9(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Headache	頭痛	9(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)							
Subjects with at least one adverse event		1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－9　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) AST and ALT <=ULN n (%)	MT-6548(N=162) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	MT-6548(N=162) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST and ALT <=ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)							
Subjects with at least one adverse event		16(9.9)	1(100.0)	0(0.0)	9(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
Eczema	湿疹	7(4.3)	1(100.0)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	4(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	4(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)							
Subjects with at least one adverse event		1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)							
Subjects with at least one adverse event		5(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	6(3.7)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Procedural hypertension	処置による高血圧	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－9　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) AST and ALT <=ULN n (%)	MT-6548(N=162) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	MT-6548(N=162) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST and ALT <=ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)							
Subjects with at least one adverse event		7(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	7(4.3)	0(0.0)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)							
Subjects with at least one adverse event		3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	6(3.7)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Coronary artery restenosis	冠動脈再狭窄	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－9　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) AST and ALT <=ULN n (%)	MT-6548(N=162) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	MT-6548(N=162) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST and ALT <=ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)							
Subjects with at least one adverse event		4(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Pancreatic neoplasm	膵新生物	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Urethral neoplasm	尿道新生物	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－9　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) AST and ALT <=ULN n (%)	MT-6548(N=162) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	MT-6548(N=162) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST and ALT <=ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST or ALT >ULN, and AST and ALT <= 2 times of ULN n (%)	darbepoetin(N=161) AST or ALT> 2 times of ULN n (%)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)							
Subjects with at least one adverse event		14(8.7)	0(0.0)	0(0.0)	10(6.2)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	10(6.2)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal oedema	網膜浮腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal detachment	網膜剥離	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Vitreous detachment	硝子体剥離	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): AST and ALT are the observed values at baseline.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_i4_3_1_i7_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.17.1.2 より引用

(2)　ISS-1

ベースラインの AST 及び ALT を用いて層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－10 に示した.

いずれの病期でも，大部分の被験者が「AST 及び ALT がいずれも ULN 以下」に該当しており，「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」及び「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」に該当する被験者は少なかった.「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」に該当する被験者のうち，HD-CKD 患者で湿疹が，PD-CKD 患者で下痢及び網膜出血がそれぞれ 1 名ずつに認められた.

表 2.7.4.5－10 肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 AST and ALT <=ULN NDD n (%)	AST and ALT <=ULN HD n (%)	AST and ALT <=ULN PD n (%)	AST and ALT <=ULN Total n (%)	MT-6548 AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN NDD n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN HD n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN PD n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN Total n (%)	MT-6548 AST or ALT> 2 times of ULN NDD n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN HD n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN PD n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN Total n (%)
N1		197	236	40	473	4	1	2	7	1	0	0	1
Subjects with at least one adverse event		146(74.1)	208(88.1)	36(90.0)	390(82.5)	3(75.0)	1(100.0)	2(100.0)	6(85.7)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)													
Subjects with at least one adverse event		30(15.2)	44(18.6)	10(25.0)	84(17.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	19(9.6)	28(11.9)	7(17.5)	54(11.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	8(4.1)	11(4.7)	4(10.0)	23(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Nausea	悪心	7(3.6)	8(3.4)	3(7.5)	18(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	2(1.0)	3(1.3)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)													
Subjects with at least one adverse event		4(2.0)	16(6.8)	0(0.0)	20(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Headache	頭痛	4(2.0)	16(6.8)	0(0.0)	20(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)													
Subjects with at least one adverse event		1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－10　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 AST and ALT <=ULN NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)													
Subjects with at least one adverse event		5(2.5)	1(0.4)	1(2.5)	7(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.5)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－10　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 AST and ALT <=ULN NDD n (%)	AST and ALT <=ULN HD n (%)	AST and ALT <=ULN PD n (%)	AST and ALT <=ULN Total n (%)	MT-6548 AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN NDD n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN HD n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN PD n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN Total n (%)	MT-6548 AST or ALT> 2 times of ULN NDD n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN HD n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN PD n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)													
Subjects with at least one adverse event		12(6.1)	21(8.9)	5(12.5)	38(8.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Eczema	湿疹	3(1.5)	8(3.4)	0(0.0)	11(2.3)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2(1.0)	4(1.7)	2(5.0)	8(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	2(1.0)	3(1.3)	1(2.5)	6(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	1(0.5)	4(1.7)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(0.5)	2(0.8)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Face oedema	顔面浮腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.5)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.5)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)													
Subjects with at least one adverse event		4(2.0)	1(0.4)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	4(2.0)	1(0.4)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－10　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 AST and ALT <=ULN NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)													
Subjects with at least one adverse event		9(4.6)	6(2.5)	0(0.0)	15(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	6(3.0)	3(1.3)	0(0.0)	9(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	2(1.0)	2(0.8)	0(0.0)	4(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Procedural hypertension	処置による高血圧	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)													
Subjects with at least one adverse event		1(0.5)	9(3.8)	5(12.5)	15(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	3(1.3)	2(5.0)	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	3(1.3)	1(2.5)	4(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.5)	1(0.4)	1(2.5)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	1(2.5)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－10　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 AST and ALT <=ULN NDD n (%)	AST and ALT <=ULN HD n (%)	AST and ALT <=ULN PD n (%)	AST and ALT <=ULN Total n (%)	MT-6548 AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN NDD n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN HD n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN PD n (%)	AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN Total n (%)	MT-6548 AST or ALT> 2 times of ULN NDD n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN HD n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN PD n (%)	AST or ALT> 2 times of ULN Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)													
Subjects with at least one adverse event		2(1.0)	4(1.7)	2(5.0)	8(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	1(2.5)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	1(0.4)	1(2.5)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)													
Subjects with at least one adverse event		1(0.5)	5(2.1)	0(0.0)	6(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－10　肝機能障害別の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6546 AST and ALT <=ULN NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6546 AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6546 AST or ALT> 2 times of ULN NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)													
Subjects with at least one adverse event		4(2.0)	15(6.4)	3(7.5)	22(4.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2(1.0)	10(4.2)	1(2.5)	13(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.5)	1(0.4)	1(2.5)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	3(1.3)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal oedema	網膜浮腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular degeneration	黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	1(2.5)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.5)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): AST and ALT are the observed values at baseline.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each disease stage (N1).
Source: t_14_3_1_17_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.17.2 より引用

2.7.4.5.1.4　高齢者

年齢別（65 歳未満，65 歳以上及び 75 歳未満，75 歳以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を評価した．

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

年齢別（65 歳未満，65 歳以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－11 に示した．

65 歳未満及び 65 歳以上の有害事象の発現割合は MT-6548 群でそれぞれ 84.8%（28／33 名）及び 68.6%（81／118 名）であり，darbepoetin 群でそれぞれ 57.1%（16／28 名）及び 76.8%（96／125 名）であった．MT-6548 群で 65 歳未満の発現割合が高かった．

MT-6548 群における注目すべき有害事象の発現割合は，いずれの年齢間でも大きな違いはなかった．

年齢別（75 歳未満，75 歳以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－12 に示した．

75 歳未満及び 75 歳以上の有害事象の発現割合は MT-6548 群でそれぞれ 72.8%（59／81 名）及び 71.4%（50／70 名）であり，darbepoetin 群でそれぞれ 65.8%（52／79 名）及び 81.1%（60／74 名）であった．MT-6548 群では，年齢間で有害事象の発現割合は大きな違いはなかった．

MT-6548 群における注目すべき有害事象の発現割合は，いずれの年齢間でも大きな違いはなかった．

表 2.7.4.5－11　年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) age < 65 n (%)	MT-6548(N=151) 65<= age n (%)	darbepoetin(N=153) age < 65 n (%)	darbepoetin(N=153) 65<= age n (%)
N1		33	118	28	125
Subjects with at least one adverse event		28(84.8)	81(68.6)	16(57.1)	96(76.8)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)					
Subjects with at least one adverse event		5(15.2)	19(16.1)	4(14.3)	5(4.0)
Diarrhoea	下痢	1(3.0)	15(12.7)	2(7.1)	3(2.4)
Vomiting	嘔吐	3(9.1)	4(3.4)	1(3.6)	0(0.0)
Nausea	悪心	2(6.1)	2(1.7)	1(3.6)	2(1.6)
Abdominal pain	腹痛	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)					
Subjects with at least one adverse event		1(3.0)	2(1.7)	1(3.6)	2(1.6)
Headache	頭痛	1(3.0)	2(1.7)	1(3.6)	2(1.6)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)					
Subjects with at least one adverse event		1(3.0)	2(1.7)	0(0.0)	3(2.4)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Liver disorder	肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)

表 2.7.4.5－11　年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) age < 65 n (%)	MT-6548(N=151) 65<= age n (%)	darbepoetin(N=153) age < 65 n (%)	darbepoetin(N=153) 65<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)					
Subjects with at least one adverse event		2(6.1)	9(7.6)	1(3.6)	11(8.8)
Eczema	湿疹	1(3.0)	1(0.8)	1(3.6)	2(1.6)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)	2(1.6)
Rash	発疹	0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)	1(0.8)
Urticaria	蕁麻疹	1(3.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Face oedema	顔面浮腫	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Eye swelling	眼部腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	4(14.3)	1(0.8)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	4(14.3)	1(0.8)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	3(2.5)	0(0.0)	5(4.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)	1(0.8)
Hypertension	高血圧	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	4(3.2)

表 2.7.4.5－11　年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) age < 65 n (%)	MT-6548(N=151) 65<= age n (%)	darbepoetin(N=153) age < 65 n (%)	darbepoetin(N=153) 65<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(0.8)	1(3.6)	1(0.8)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(3.6)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)					
Subjects with at least one adverse event		1(3.0)	1(0.8)	1(3.6)	4(3.2)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(3.0)	1(0.8)	0(0.0)	3(2.4)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(3.6)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	3(2.4)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)

表 2.7.4.5－11　年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) age < 65 n (%)	MT-6548(N=151) 65<= age n (%)	darbepoetin(N=153) age < 65 n (%)	darbepoetin(N=153) 65<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)					
Subjects with at least one adverse event		1(3.0)	3(2.5)	1(3.6)	6(4.8)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(3.0)	1(0.8)	1(3.6)	2(1.6)
Macular oedema	黄斑浮腫	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	1(3.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.4)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_14_3_1_18_1_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.18.1.1.1 より引用

表 2.7.4.5－12　年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) age < 75 n (%)	MT-6548(N=151) 75<= age n (%)	darbepoetin(N=153) age < 75 n (%)	darbepoetin(N=153) 75<= age n (%)
N1		81	70	79	74
Subjects with at least one adverse event		59(72.8)	50(71.4)	52(65.8)	60(81.1)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)					
Subjects with at least one adverse event		10(12.3)	14(20.0)	7(8.9)	2(2.7)
Diarrhoea	下痢	6(7.4)	10(14.3)	4(5.1)	1(1.4)
Vomiting	嘔吐	3(3.7)	4(5.7)	1(1.3)	0(0.0)
Nausea	悪心	3(3.7)	1(1.4)	2(2.5)	1(1.4)
Abdominal pain	腹痛	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)					
Subjects with at least one adverse event		1(1.2)	2(2.9)	2(2.5)	1(1.4)
Headache	頭痛	1(1.2)	2(2.9)	2(2.5)	1(1.4)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)					
Subjects with at least one adverse event		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)					
Subjects with at least one adverse event		2(2.5)	1(1.4)	1(1.3)	2(2.7)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	1(1.4)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Liver disorder	肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)

表 2.7.4.5－12　年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) age < 75 n (%)	MT-6548(N=151) 75<= age n (%)	darbepoetin(N=153) age < 75 n (%)	darbepoetin(N=153) 75<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)					
Subjects with at least one adverse event		6(7.4)	5(7.1)	6(7.6)	6(8.1)
Eczema	湿疹	2(2.5)	0(0.0)	1(1.3)	2(2.7)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1(1.2)	1(1.4)	1(1.3)	1(1.4)
Rash	発疹	0(0.0)	2(2.9)	1(1.3)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	1(1.2)	1(1.4)	0(0.0)	1(1.4)
Drug eruption	薬疹	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Face oedema	顔面浮腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Eye swelling	眼部腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	0(0.0)	4(5.1)	1(1.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	4(5.1)	1(1.4)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)					
Subjects with at least one adverse event		1(1.2)	2(2.9)	2(2.5)	3(4.1)
Blood pressure increased	血圧上昇	1(1.2)	1(1.4)	0(0.0)	1(1.4)
Hypertension	高血圧	0(0.0)	1(1.4)	2(2.5)	2(2.7)

表 2.7.4.5－12　年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) age < 75 n (%)	MT-6548(N=151) 75<= age n (%)	darbepoetin(N=153) age < 75 n (%)	darbepoetin(N=153) 75<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)					
Subjects with at least one adverse event		1(1.2)	0(0.0)	2(2.5)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)					
Subjects with at least one adverse event		2(2.5)	0(0.0)	3(3.8)	2(2.7)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(2.5)	0(0.0)	2(2.5)	1(1.4)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)					
Subjects with at least one adverse event		1(1.2)	0(0.0)	1(1.3)	2(2.7)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)

表 2.7.4.5－12　年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J01 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) age < 75 n (%)	MT-6548(N=151) 75<= age n (%)	darbepoetin(N=153) age < 75 n (%)	darbepoetin(N=153) 75<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)					
Subjects with at least one adverse event		2(2.5)	2(2.9)	4(5.1)	3(4.1)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(1.2)	1(1.4)	2(2.5)	1(1.4)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	2(2.7)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_14_3_1_18_2_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.18.2.1.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

年齢別（65 歳未満，65 歳以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－13 に示した.

65 歳未満及び 65 歳以上の有害事象の発現割合は MT-6548 群でそれぞれ 88.5%（54／61 名）及び 90.1%（91／101 名）であり，darbepoetin 群でそれぞれ 82.4%（56／68 名）及び 92.5%（86／93 名）であった．いずれの投与群でも，年齢間で有害事象の発現割合は大きな違いはなかった.

MT-6548 群における注目すべき有害事象の発現割合は, いずれの年齢間でも大きな違いはなかった.

年齢別（75 歳未満，75 歳以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－14 に示した.

75 歳未満及び 75 歳以上の有害事象の発現割合は MT-6548 群でそれぞれ 89.5%（111／124 名）及び 89.5%（34／38 名）であり，darbepoetin 群でそれぞれ 86.0%（111／129 名）及び 96.9%（31／32 名）であった．いずれの投与群でも，年齢間で有害事象の発現割合は大きな違いはなかった.

MT-6548 群における注目すべき有害事象の発現割合は, いずれの年齢間でも大きな違いはなかった.

表 2.7.4.5－13　年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) age < 65 n (%)	MT-6548(N=162) 65<= age n (%)	darbepoetin(N=161) age < 65 n (%)	darbepoetin(N=161) 65<= age n (%)
N1		61	101	68	93
Subjects with at least one adverse event		54(88.5)	91(90.1)	56(82.4)	86(92.5)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)					
Subjects with at least one adverse event		11(18.0)	17(16.8)	11(16.2)	15(16.1)
Diarrhoea	下痢	6(9.8)	11(10.9)	6(8.8)	10(10.8)
Vomiting	嘔吐	3(4.9)	5(5.0)	3(4.4)	6(6.5)
Nausea	悪心	3(4.9)	3(3.0)	1(1.5)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	0(0.0)	1(1.0)	1(1.5)	1(1.1)
Adverse Event of Special Interest (Headache)					
Subjects with at least one adverse event		2(3.3)	7(6.9)	2(2.9)	1(1.1)
Headache	頭痛	2(3.3)	7(6.9)	2(2.9)	1(1.1)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(1.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)

表 2.7.4.5－13　年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) age < 65 n (%)	MT-6548(N=162) 65<= age n (%)	darbepoetin(N=161) age < 65 n (%)	darbepoetin(N=161) 65<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)					
Subjects with at least one adverse event		6(9.8)	11(10.9)	5(7.4)	4(4.3)
Eczema	湿疹	3(4.9)	5(5.0)	3(4.4)	2(2.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2(3.3)	2(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	1(1.6)	3(3.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	1(1.6)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	1(1.1)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)					
Subjects with at least one adverse event		1(1.6)	4(4.0)	4(5.9)	2(2.2)
Hypertension	高血圧	1(1.6)	2(2.0)	2(2.9)	1(1.1)
Blood pressure increased	血圧上昇	0(0.0)	1(1.0)	2(2.9)	1(1.1)
Procedural hypertension	処置による高血圧	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－13　年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) age < 65 n (%)	MT-6548(N=162) 65<= age n (%)	darbepoetin(N=161) age < 65 n (%)	darbepoetin(N=161) 65<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)					
Subjects with at least one adverse event		5(8.2)	2(2.0)	3(4.4)	4(4.3)
Shunt occlusion	シャント閉塞	3(4.9)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1(1.6)	1(1.0)	0(0.0)	1(1.1)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	3(3.2)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(1.0)	1(1.5)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	3(3.0)	2(2.9)	4(4.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	3(3.2)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(1.0)	1(1.5)	0(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)
Coronary artery restenosis	冠動脈再狭窄	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)

表 2.7.4.5－13　年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) age < 65 n (%)	MT-6548(N=162) 65<= age n (%)	darbepoetin(N=161) age < 65 n (%)	darbepoetin(N=161) 65<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)					
Subjects with at least one adverse event		1(1.6)	3(3.0)	1(1.5)	3(3.2)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(1.1)
Breast cancer	乳癌	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Pancreatic neoplasm	膵新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Urethral neoplasm	尿道新生物	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)					
Subjects with at least one adverse event		4(6.6)	10(9.9)	2(2.9)	8(8.6)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2(3.3)	8(7.9)	2(2.9)	3(3.2)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1(1.6)	1(1.0)	0(0.0)	1(1.1)
Retinal oedema	網膜浮腫	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)
Retinal detachment	網膜剥離	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)
Vitreous detachment	硝子体剥離	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_14_3_1_18_1_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.18.1.1.2 より引用

表 2.7.4.5－14　年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) age < 75 n (%)	MT-6548(N=162) 75<= age n (%)	darbepoetin(N=161) age < 75 n (%)	darbepoetin(N=161) 75<= age n (%)
N1		124	38	129	32
Subjects with at least one adverse event		111(89.5)	34(89.5)	111(86.0)	31(96.9)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)					
Subjects with at least one adverse event		22(17.7)	6(15.8)	20(15.5)	6(18.8)
Diarrhoea	下痢	12(9.7)	5(13.2)	12(9.3)	4(12.5)
Vomiting	嘔吐	7(5.6)	1(2.6)	7(5.4)	2(6.3)
Nausea	悪心	5(4.0)	1(2.6)	1(0.8)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	1(0.8)	0(0.0)	2(1.6)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)					
Subjects with at least one adverse event		4(3.2)	5(13.2)	3(2.3)	0(0.0)
Headache	頭痛	4(3.2)	5(13.2)	3(2.3)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)					
Subjects with at least one adverse event		1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)

表 2.7.4.5－14　年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) age < 75 n (%)	MT-6548(N=162) 75<= age n (%)	darbepoetin(N=161) age < 75 n (%)	darbepoetin(N=161) 75<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)					
Subjects with at least one adverse event		12(9.7)	5(13.2)	8(6.2)	1(3.1)
Eczema	湿疹	6(4.8)	2(5.3)	5(3.9)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	3(2.4)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	3(2.4)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	1(0.8)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	1(3.1)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)					
Subjects with at least one adverse event		4(3.2)	1(2.6)	5(3.9)	1(3.1)
Hypertension	高血圧	3(2.4)	0(0.0)	3(2.3)	0(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	1(0.8)	0(0.0)	2(1.6)	1(3.1)
Procedural hypertension	処置による高血圧	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－14　年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) age < 75 n (%)	MT-6548(N=162) 75<= age n (%)	darbepoetin(N=161) age < 75 n (%)	darbepoetin(N=161) 75<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)					
Subjects with at least one adverse event		6(4.8)	1(2.6)	5(3.9)	2(6.3)
Shunt occlusion	シャント閉塞	3(2.4)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(2.6)	2(1.6)	1(3.1)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)					
Subjects with at least one adverse event		2(1.6)	1(2.6)	4(3.1)	2(6.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(2.6)	2(1.6)	1(3.1)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Coronary artery restenosis	冠動脈再狭窄	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)

表 2.7.4.5－14　年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象及び注目すべき有害事象発現割合（MT-6548-J03 試験）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) age < 75 n (%)	MT-6548(N=162) 75<= age n (%)	darbepoetin(N=161) age < 75 n (%)	darbepoetin(N=161) 75<= age n (%)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)					
Subjects with at least one adverse event		3(2.4)	1(2.6)	3(2.3)	1(3.1)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	1(2.6)	1(0.8)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Pancreatic neoplasm	膵新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Urethral neoplasm	尿道新生物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Gastrointestinal submucosal tumour	消化管粘膜下腫瘍	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)					
Subjects with at least one adverse event		10(8.1)	4(10.5)	6(4.7)	4(12.5)
Retinal haemorrhage	網膜出血	7(5.6)	3(7.9)	3(2.3)	2(6.3)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	2(1.6)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Retinal oedema	網膜浮腫	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.3)
Retinal detachment	網膜剥離	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Vitreous detachment	硝子体剥離	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)

Note(s): MedDRA Version 21.1 and MedDRA/J Version 21.1.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each treatment group (N1).
Source: t_14_3_1_18_2_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.18.2.1.2 より引用

(2)　ISS-1

年齢別（65 歳未満，65 歳以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－15 に示した．

年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象の発現割合は，全体では 65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ 84.5%（136／161 名）及び 81.6%（261／320 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者でそれぞれ 79.5%（35／44 名）及び 72.8%（115／158 名），HD-CKD 患者でそれぞれ 85.7%（84／98 名）及び 89.9%（125／139 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 89.5%（17／19 名）及び 91.3%（21／23 名）であった．全体及びいずれの病期でも，有害事象の発現割合は大きな違いはなかった．

全体における注目すべき有害事象の発現割合は，年齢区分間で大きな違いはなかった．病期別には，注目すべき有害事象のうち「血栓症」の発現割合が，NDD-CKD 患者で 65 歳未満及び 65 歳以上がそれぞれ 0.0%（0 名）及び 0.6%（1 名），HD-CKD 患者でそれぞれ 6.1%（6 名）及び 2.2%（3 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 0.0%（0 名）及び 21.7%（5 名）であり，PD-CKD 患者で 65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かった．「血栓症」の内訳では，特定の事象に偏る傾向は認められなかった．

年齢別（75 歳未満，75 歳以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－16 に示した．

年齢別（75 歳未満，75 歳以上）の有害事象の発現割合は，全体では 75 歳未満及び 75 歳以上でそれぞれ 83.3%（280／336 名）及び 80.7%（117／145 名）であり，病期別には NDD-CKD 患者でそれぞれ 73.7%（84／114 名）及び 75.0%（66／88 名），HD-CKD 患者でそれぞれ 88.2%（164／186 名）及び 88.2%（45／51 名），PD-CKD 患者でそれぞれ 88.9%（32／36 名）及び 100.0%（6／6 名）であった．全体及びいずれの病期でも，有害事象の発現割合は大きな違いはなかった．

注目すべき有害事象の発現割合は，全体及びいずれの病期でも，年齢区分間で大きな違いはなかった．