表 2.7.4.5－15　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（ISS-1）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 age < 65 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 65<= age NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
N1		44	98	19	161	158	139	23	320
Subjects with at least one adverse event		35(79.5)	84(85.7)	17(89.5)	136(84.5)	115(72.8)	125(89.9)	21(91.3)	261(81.6)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)									
Subjects with at least one adverse event		6(13.6)	20(20.4)	6(31.6)	32(19.9)	24(15.2)	24(17.3)	5(21.7)	53(16.6)
Diarrhoea	下痢	1(2.3)	12(12.2)	6(31.6)	19(11.8)	18(11.4)	16(11.5)	2(8.7)	36(11.3)
Vomiting	嘔吐	3(6.8)	4(4.1)	1(5.3)	8(5.0)	5(3.2)	7(5.0)	3(13.0)	15(4.7)
Nausea	悪心	2(4.5)	5(5.1)	0(0.0)	7(4.3)	5(3.2)	3(2.2)	3(13.0)	11(3.4)
Abdominal pain	腹痛	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	3(2.2)	0(0.0)	4(1.3)
Adverse Event of Special Interest (Headache)									
Subjects with at least one adverse event		1(2.3)	8(8.2)	0(0.0)	9(5.6)	3(1.9)	8(5.8)	0(0.0)	11(3.4)
Headache	頭痛	1(2.3)	8(8.2)	0(0.0)	9(5.6)	3(1.9)	8(5.8)	0(0.0)	11(3.4)
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)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)									
Subjects with at least one adverse event		2(4.5)	0(0.0)	1(5.3)	3(1.9)	3(1.9)	1(0.7)	0(0.0)	4(1.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
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)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.7)	0(0.0)	2(0.6)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	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(5.3)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－15　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（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 age < 65 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 65<= age NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)									
Subjects with at least one adverse event		2(4.5)	10(10.2)	3(15.8)	15(9.3)	10(6.3)	12(8.6)	2(8.7)	24(7.5)
Eczema	湿疹	1(2.3)	4(4.1)	0(0.0)	5(3.1)	2(1.3)	5(3.6)	0(0.0)	7(2.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0(0.0)	2(2.0)	1(5.3)	3(1.9)	2(1.3)	2(1.4)	1(4.3)	5(1.6)
Rash	発疹	0(0.0)	2(2.0)	1(5.3)	3(1.9)	2(1.3)	1(0.7)	0(0.0)	3(0.9)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	3(2.2)	0(0.0)	4(1.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	2(1.4)	0(0.0)	3(0.9)
Urticaria	蕁麻疹	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Face oedema	顔面浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0(0.0)	1(1.0)	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(1.0)	0(0.0)	1(0.6)	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)	1(4.3)	1(0.3)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(5.3)	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		2(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	2(1.3)	1(0.7)	0(0.0)	3(0.9)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	2(1.3)	1(0.7)	0(0.0)	3(0.9)

表 2.7.4.5－15　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（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 age < 65 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 65<= age NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)									
Subjects with at least one adverse event		2(4.5)	2(2.0)	0(0.0)	4(2.5)	7(4.4)	4(2.9)	0(0.0)	11(3.4)
Hypertension	高血圧	2(4.5)	1(1.0)	0(0.0)	3(1.9)	4(2.5)	2(1.4)	0(0.0)	6(1.9)
Blood pressure increased	血圧上昇	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)	2(1.3)	1(0.7)	0(0.0)	3(0.9)
Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
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(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	6(6.1)	0(0.0)	6(3.7)	1(0.6)	3(2.2)	5(21.7)	9(2.8)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	2(1.4)	2(8.7)	4(1.3)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	3(3.1)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.3)	1(0.3)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	1(4.3)	2(0.6)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	1(4.3)	2(0.6)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－15　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（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 age < 65 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 65<= age NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)									
Subjects with at least one adverse event		1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	4(2.9)	2(8.7)	7(2.2)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	1(4.3)	2(0.6)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	1(4.3)	2(0.6)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	4(2.9)	0(0.0)	5(1.6)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Breast cancer	乳癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	0(0.0)	1(1.0)	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(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.3)

表 2.7.4.5－15　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（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 age < 65 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 65<= age NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)									
Subjects with at least one adverse event		1(2.3)	5(5.1)	1(5.3)	7(4.3)	3(1.9)	10(7.2)	3(13.0)	16(5.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(2.3)	2(2.0)	1(5.3)	4(2.5)	1(0.6)	8(5.8)	1(4.3)	10(3.1)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0.0)	1(4.3)	2(0.6)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	2(2.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Macular oedema	黄斑浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Retinal exudates	網膜滲出物	1(2.3)	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)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Retinal oedema	網膜浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.3)
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)	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)	1(4.3)	1(0.3)
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)	1(4.3)	1(0.3)

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_18_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.18.1.2 より引用

表 2.7.4.5－16　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（ISS-1）

		MT-6548							
		age < 75				75<= age			
Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
N1		114	186	36	336	88	51	6	145
Subjects with at least one adverse event		84(73.7)	164(88.2)	32(88.9)	280(83.3)	66(75.0)	45(88.2)	6(100.0)	117(80.7)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)									
Subjects with at least one adverse event		12(10.5)	36(19.4)	9(25.0)	57(17.0)	18(20.5)	8(15.7)	2(33.3)	28(19.3)
Diarrhoea	下痢	7(6.1)	22(11.8)	7(19.4)	36(10.7)	12(13.6)	6(11.8)	1(16.7)	19(13.1)
Vomiting	嘔吐	3(2.6)	9(4.8)	2(5.6)	14(4.2)	5(5.7)	2(3.9)	2(33.3)	9(6.2)
Nausea	悪心	3(2.6)	7(3.8)	2(5.6)	12(3.6)	4(4.5)	1(2.0)	1(16.7)	6(4.1)
Abdominal pain	腹痛	1(0.9)	2(1.1)	0(0.0)	3(0.9)	1(1.1)	1(2.0)	0(0.0)	2(1.4)
Adverse Event of Special Interest (Headache)									
Subjects with at least one adverse event		2(1.8)	10(5.4)	0(0.0)	12(3.6)	2(2.3)	6(11.8)	0(0.0)	8(5.5)
Headache	頭痛	2(1.8)	10(5.4)	0(0.0)	12(3.6)	2(2.3)	6(11.8)	0(0.0)	8(5.5)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)									
Subjects with at least one adverse event		1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)									
Subjects with at least one adverse event		4(3.5)	1(0.5)	1(2.8)	6(1.8)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
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(0.9)	1(0.5)	0(0.0)	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	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(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	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(2.8)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－16　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（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 age < 75 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 75<= age NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)									
Subjects with at least one adverse event		6(5.3)	17(9.1)	4(11.1)	27(8.0)	6(6.8)	5(9.8)	1(16.7)	12(8.3)
Eczema	湿疹	2(1.8)	7(3.8)	0(0.0)	9(2.7)	1(1.1)	2(3.9)	0(0.0)	3(2.1)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1(0.9)	3(1.6)	2(5.6)	6(1.8)	1(1.1)	1(2.0)	0(0.0)	2(1.4)
Rash	発疹	0(0.0)	2(1.1)	1(2.8)	3(0.9)	2(2.3)	1(2.0)	0(0.0)	3(2.1)
Drug eruption	薬疹	1(0.9)	3(1.6)	0(0.0)	4(1.2)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(0.7)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	1(1.1)	1(2.0)	0(0.0)	2(1.4)
Urticaria	蕁麻疹	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
Face oedema	顔面浮腫	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	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)	1(16.7)	1(0.7)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	1(0.3)	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		3(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.9)	1(1.1)	1(2.0)	0(0.0)	2(1.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.9)	1(1.1)	1(2.0)	0(0.0)	2(1.4)

表 2.7.4.5－16　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（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 age < 75 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 75<= age NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)									
Subjects with at least one adverse event		4(3.5)	5(2.7)	0(0.0)	9(2.7)	5(5.7)	1(2.0)	0(0.0)	6(4.1)
Hypertension	高血圧	2(1.8)	3(1.6)	0(0.0)	5(1.5)	4(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.8)
Blood pressure increased	血圧上昇	1(0.9)	2(1.1)	0(0.0)	3(0.9)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	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(2.0)	0(0.0)	1(0.7)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)									
Subjects with at least one adverse event		1(0.9)	6(4.3)	4(11.1)	13(3.9)	0(0.0)	1(2.0)	1(16.7)	2(1.4)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	3(1.6)	1(2.8)	4(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(16.7)	1(0.7)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	3(1.6)	1(2.8)	4(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.9)	1(0.5)	1(2.8)	3(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	1(0.3)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(0.7)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	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(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－16　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（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 age < 75 NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 75<= age NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)									
Subjects with at least one adverse event		2(1.8)	3(1.6)	2(5.6)	7(2.1)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(0.7)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(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)	1(2.8)	1(0.3)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(0.7)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	1(0.5)	1(2.8)	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	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(0.9)	3(1.6)	0(0.0)	4(1.2)	0(0.0)	2(3.9)	0(0.0)	2(1.4)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	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(2.0)	0(0.0)	1(0.7)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.4.5－16　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（ISS-1）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MI-6548 age < 75 NDD n (%)	MI-6548 age < 75 HD n (%)	MI-6548 age < 75 PD n (%)	MI-6548 age < 75 Total n (%)	MI-6548 75<= age NDD n (%)	MI-6548 75<= age HD n (%)	MI-6548 75<= age PD n (%)	MI-6548 75<= age Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)									
Subjects with at least one adverse event		2(1.8)	11(5.9)	3(8.3)	16(4.8)	2(2.3)	4(7.8)	1(16.7)	7(4.8)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(0.9)	7(3.8)	2(5.6)	10(3.0)	1(1.1)	3(5.9)	0(0.0)	4(2.8)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.9)	1(0.5)	1(2.8)	3(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	3(1.6)	0(0.0)	3(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	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)	1(1.1)	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(2.0)	0(0.0)	1(0.7)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	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(0.5)	0(0.0)	1(0.3)	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)	1(16.7)	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)	1(16.7)	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_18_2_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.18.2.2 より引用

2.7.4.5.2　外因性要因

本項では，被験者集団別｛Correction 集団及び Conversion 集団，Conversion（Hb≥目標範囲下限）集団及び Conversion（Hb<目標範囲下限）集団｝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．

ISS-1 における Correction 集団及び Conversion 集団別の有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－17 に示した．

全体における有害事象の発現割合は，Correction 集団及び Converion 集団でそれぞれ 79.4%（158／199 名）及び 84.8%（239／282 名）であり，NDD-CKD 患者ではそれぞれ 76.2%（93／122 名）及び 71.3%（57／80 名），HD-CKD 患者ではそれぞれ 85.3%（64／75 名）及び 89.5%（145／162 名）であった．PD-CKD 患者は，Correction 集団が 2 名と少なかったため，考察から除外した．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．

全体及びいずれの病期でも，注目すべき有害事象の発現割合は被験者集団区分間（Correction 集団及び Converion 集団）で大きな違いはなかった．

Conversion（Hb≥目標範囲下限）集団及び Conversion（Hb<目標範囲下限）集団別の有害事象の発現割合及び注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5－18 に示した．

全体における有害事象の発現割合は，Conversion（Hb≥目標範囲下限）集団及び Conversion（Hb<目標範囲下限）集団でそれぞれ 86.2%（175／203 名）及び 81.0%（64／79 名）であり，NDD-CKD 患者ではそれぞれ 67.6%（25／37 名）及び 74.4%（32／43 名），HD-CKD 患者ではそれぞれ 89.6%（129／144 名）及び 88.9%（16／18 名），PD-CKD 患者ではそれぞれ 95.5%（21／22 名）及び 88.9%（16／18 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．

全体及びいずれの病期でも，注目すべき有害事象の発現割合は被験者集団区分間｛(Conversion（Hb≥目標範囲下限）及び Conversion（Hb<目標範囲下限))｝で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.5－17　Correction 集団及び Conversion 集団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 Correction NDD (N=202) n (%)	HD (N=237) n (%)	PD (N=42) n (%)	Total (N=481) n (%)	MT-6548 Conversion NDD (N=202) n (%)	HD (N=237) n (%)	PD (N=42) n (%)	Total (N=481) n (%)
N1		122	75	2	199	80	162	40	282
Subjects with at least one adverse event		93(76.2)	64(85.3)	1(50.0)	158(79.4)	57(71.3)	145(89.5)	37(92.5)	239(84.8)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)									
Subjects with at least one adverse event		20(16.4)	16(21.3)	1(50.0)	37(18.6)	10(12.5)	28(17.3)	10(25.0)	48(17.0)
Diarrhoea	下痢	11(9.0)	11(14.7)	1(50.0)	23(11.6)	8(10.0)	17(10.5)	7(17.5)	32(11.3)
Vomiting	嘔吐	6(4.9)	3(4.0)	0(0.0)	9(4.5)	2(2.5)	8(4.9)	4(10.0)	14(5.0)
Nausea	悪心	6(4.9)	2(2.7)	0(0.0)	8(4.0)	1(1.3)	6(3.7)	3(7.5)	10(3.5)
Abdominal pain	腹痛	1(0.8)	2(2.7)	0(0.0)	3(1.5)	1(1.3)	1(0.6)	0(0.0)	2(0.7)
Adverse Event of Special Interest (Headache)									
Subjects with at least one adverse event		4(3.3)	7(9.3)	0(0.0)	11(5.5)	0(0.0)	9(5.6)	0(0.0)	9(3.2)
Headache	頭痛	4(3.3)	7(9.3)	0(0.0)	11(5.5)	0(0.0)	9(5.6)	0(0.0)	9(3.2)
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)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)									
Subjects with at least one adverse event		3(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.5)	2(2.5)	1(0.6)	1(2.5)	4(1.4)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(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(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	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)	1(2.5)	1(0.4)

表 2.7.4.5－17　Correction 集団及び Conversion 集団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 Correction NDD (N=202) n (%)	Correction HD (N=237) n (%)	Correction PD (N=42) n (%)	Correction Total (N=481) n (%)	Conversion NDD (N=202) n (%)	Conversion HD (N=237) n (%)	Conversion PD (N=42) n (%)	Conversion Total (N=481) n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)									
Subjects with at least one adverse event		8(6.6)	5(6.7)	0(0.0)	13(6.5)	4(5.0)	17(10.5)	5(12.5)	26(9.2)
Eczema	湿疹	3(2.5)	1(1.3)	0(0.0)	4(2.0)	0(0.0)	8(4.9)	0(0.0)	8(2.8)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(1.3)	4(2.5)	2(5.0)	7(2.5)
Rash	発疹	1(0.8)	1(1.3)	0(0.0)	2(1.0)	1(1.3)	2(1.2)	1(2.5)	4(1.4)
Drug eruption	薬疹	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)	4(1.4)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(0.8)	1(1.3)	0(0.0)	2(1.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Urticaria	蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.7)
Face oedema	顔面浮腫	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	1(0.5)	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)	1(2.5)	1(0.4)
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(2.5)	1(0.4)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)									
Subjects with at least one adverse event		4(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	4(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)

表 2.7.4.5－17　Correction 集団及び Conversion 集団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 Correction NDD (N=202) n (%)	Correction HD (N=237) n (%)	Correction PD (N=42) n (%)	Correction Total (N=481) n (%)	Conversion NDD (N=202) n (%)	Conversion HD (N=237) n (%)	Conversion PD (N=42) n (%)	Conversion Total (N=481) n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)									
Subjects with at least one adverse event		7 (5.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	8 (4.0)	2 (2.5)	5 (3.1)	0 (0.0)	7 (2.5)
Hypertension	高血圧	6 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.1)
Blood pressure increased	血圧上昇	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (2.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.1)
Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	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 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)									
Subjects with at least one adverse event		1 (0.8)	2 (2.7)	0 (0.0)	3 (1.5)	0 (0.0)	7 (4.3)	5 (12.5)	12 (4.3)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (5.0)	4 (1.4)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	1 (2.5)	4 (1.4)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.5)	2 (0.7)
Cerebral infarction	脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.5)	2 (0.7)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.5－17　Correction 集団及び Conversion 集団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 Correction NDD (N=202) n (%)	Correction HD (N=237) n (%)	Correction PD (N=42) n (%)	Correction Total (N=481) n (%)	Conversion NDD (N=202) n (%)	Conversion HD (N=237) n (%)	Conversion PD (N=42) n (%)	Conversion Total (N=481) n (%)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)									
Subjects with at least one adverse event		2(1.6)	1(1.3)	0(0.0)	3(1.5)	0(0.0)	3(1.9)	2(5.0)	5(1.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.0)	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(0.6)	1(2.5)	2(0.7)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	1(2.5)	2(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(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	1(0.5)	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(1.3)	0(0.0)	1(0.5)	1(1.3)	4(2.5)	0(0.0)	5(1.8)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
Breast cancer	乳癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－17　Correction 集団及び Conversion 集団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）

MT-6548

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	Correction NDD (N=202) n (%)	Correction HD (N=237) n (%)	Correction PD (N=42) n (%)	Correction Total (N=481) n (%)	Conversion NDD (N=202) n (%)	Conversion HD (N=237) n (%)	Conversion PD (N=42) n (%)	Conversion Total (N=481) n (%)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)									
Subjects with at least one adverse event		2(1.6)	1(1.3)	0(0.0)	3(1.5)	2(2.5)	14(6.6)	4(10.0)	20(7.1)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(1.3)	10(6.2)	2(5.0)	13(4.6)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.6)	1(2.5)	2(0.7)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	2(0.7)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	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(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.4)
Retinal oedema	網膜浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.4)
Macular degeneration	黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.5)	1(0.4)
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)	1(2.5)	1(0.4)

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_19_1_1.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.19.1.1 より引用

表 2.7.4.5－18 Conversion(Hb≥目標範囲下限)集団及び Conversion(Hb<目標範囲下限)集団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 Conversion (Screening Hb > = LL of the target range) NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	Conversion (Screening Hb < LL of the target range) NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
N1		37	144	22	203	43	18	18	79
Subjects with at least one adverse event		25(67.6)	129(89.6)	21(95.5)	175(86.2)	32(74.4)	16(88.9)	16(88.9)	64(81.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)									
Subjects with at least one adverse event		3(8.1)	23(16.0)	6(27.3)	32(15.8)	7(16.3)	5(27.8)	4(22.2)	16(20.3)
Diarrhoea	下痢	2(5.4)	14(9.7)	4(18.2)	20(9.9)	6(14.0)	3(16.7)	3(16.7)	12(15.2)
Vomiting	嘔吐	0(0.0)	7(4.9)	3(13.6)	10(4.9)	2(4.7)	1(5.6)	1(5.6)	4(5.1)
Nausea	悪心	0(0.0)	5(3.5)	2(9.1)	7(3.4)	1(2.3)	1(5.6)	1(5.6)	3(3.8)
Abdominal pain	腹痛	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)	1(1.3)
Adverse Event of Special Interest (Headache)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	6(4.2)	0(0.0)	6(3.0)	0(0.0)	3(16.7)	0(0.0)	3(3.8)
Headache	頭痛	0(0.0)	6(4.2)	0(0.0)	6(3.0)	0(0.0)	3(16.7)	0(0.0)	3(3.8)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)									
Subjects with at least one adverse event		1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－18　Conversion(Hb≥目標範囲下限)集団及び Conversion(Hb<目標範囲下限)集団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 Conversion (Screening Hb > = LL of the target range) NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 Conversion (Screening Hb < LL of the target range) NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(0.7)	1(4.5)	2(1.0)	2(4.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.5)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)
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(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	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(4.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hypersensitivity)									
Subjects with at least one adverse event		3(8.1)	16(11.1)	1(4.5)	20(9.9)	1(2.3)	1(5.6)	4(22.2)	6(7.6)
Eczema	湿疹	0(0.0)	8(5.6)	0(0.0)	8(3.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1(2.7)	3(2.1)	0(0.0)	4(2.0)	0(0.0)	1(5.6)	2(11.1)	3(3.8)
Rash	発疹	1(2.7)	2(1.4)	0(0.0)	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	1(1.3)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	4(2.8)	0(0.0)	4(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(4.5)	1(0.5)	0(0.0)	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)	0(0.0)	1(5.6)	1(1.3)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－18　Conversion(Hb≥目標範囲下限)集団及び Conversion(Hb<目標範囲下限)集団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 Conversion (Screening Hb > = LL of the target range) NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 Conversion (Screening Hb < LL of the target range) NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	4(2.8)	0(0.0)	4(2.0)	2(4.7)	1(5.6)	0(0.0)	3(3.8)
Blood pressure increased	血圧上昇	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	2(4.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.5)
Hypertension	高血圧	0(0.0)	2(1.4)	0(0.0)	2(1.0)	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)	1(1.3)
Procedural hypertension	処置による高血圧	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	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)	5(3.5)	4(18.2)	9(4.4)	0(0.0)	2(11.1)	1(5.6)	3(3.8)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	2(1.4)	1(4.5)	3(1.5)	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)	1(1.3)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	1(0.7)	2(9.1)	3(1.5)	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)	1(1.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(0.7)	1(4.5)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	1(1.3)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Cardiovascular Event)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	3(2.1)	1(4.5)	4(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	1(1.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(0.7)	1(4.5)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	1(1.3)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.5－18　Conversion(Hb≥目標範囲下限)集団及び Conversion(Hb<目標範囲下限)集団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 Conversion (Screening Hb > = LL of the target range) NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)	MT-6548 Conversion (Screening Hb < LL of the target range) NDD n (%)	HD n (%)	PD n (%)	Total n (%)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)									
Subjects with at least one adverse event		1(2.7)	3(2.1)	0(0.0)	4(2.0)	0(0.0)	1(5.6)	0(0.0)	1(1.3)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	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)	1(5.6)	0(0.0)	1(1.3)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)									
Subjects with at least one adverse event		1(2.7)	13(9.0)	2(9.1)	16(7.9)	1(2.3)	1(5.6)	2(11.1)	4(5.1)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0(0.0)	9(6.3)	1(4.5)	10(4.9)	1(2.3)	1(5.6)	1(5.6)	3(3.8)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	2(1.4)	0(0.0)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	1(1.3)
Retinal exudates	網膜滲出物	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal oedema	網膜浮腫	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	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(0.7)	0(0.0)	1(0.5)	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(4.5)	1(0.5)	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(4.5)	1(0.5)	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): LL: lower limit.
Note(s): Percentages are based on the number of subjects in each category in each disease stage (N1).
Note(s): LL of the target range: 11.0 g/dL in MT-6548-J01, 10 g/dL in MT-6548-J02.
Source: t_14_3_1_19_1_2.sas

5.3.5.3—2 Table 14.3.1.19.1.2 より引用

2.7.4.5.3 薬物相互作用

(1) MT-6548 が他の薬物に与える影響

1) 乳がん耐性たん白質（以下，BCRP）基質薬

MT-6548 とスルファサラジンを併用することにより，スルファサラジン単独投与時と比較して，スルファサラジンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 4.6 倍及び約 2.8 倍上昇した．なお，スルファサラジンの活性代謝物であるスルファピリジンの AUC に影響はなかったが，C_{max} は約 15%低下した．メサラミンの AUC 及び C_{max} の上昇の程度はそれぞれ約 39%及び約 19%であった（2.7.2.2.2.4.5）．

MT-6548 をロスバスタチンと併用することにより，ロスバスタチン単独投与時と比較して，ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 2.5 倍及び約 2.7 倍上昇した（2.7.2.2.2.4.5）．

MT-6548 とシンバスタチンを併用することにより，シンバスタチン単独投与時と比較して，シンバスタチンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 1.9 倍及び約 1.2 倍，活性代謝物である β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 2.5 倍及び約 2.9 倍上昇した（2.7.2.2.2.4.5）．

上記薬剤の MT-6548 併用投与による曝露量上昇は，MT-6548 の BCRP 阻害作用による可能性が示唆された（2.5.3.3.1.1）．したがって，MT-6548 と BCRP 基質薬との併用時には，BCRP 基質薬の血中濃度が上昇する可能性があるため，適切な観察を行うことが必要と考えられた．

2) 有機アニオントランスポータ（以下，OAT）3 基質薬

MT-6548 を OAT3 及び OAT1 の基質薬であるフロセミドと併用することにより，フロセミド単独投与時と比較して，フロセミドの AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 2.1 倍及び約 1.7 倍上昇した．MT-6548 と OAT1 の基質薬であるアデホビルとの薬物相互作用が認められなかったことから，MT-6548 は OAT3 を阻害すると推察された（2.7.2.2.2.4.6）．

以上の結果から，MT-6548 と OAT3 基質薬との併用時には，OAT3 基質薬の血中濃度が上昇する可能性があるため，適切な観察を行うことが必要と考えられた．

(2) MT-6548 が他の薬物から受ける影響

MT-6548 をウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素（以下，UGT）及び OAT1/OAT3 の阻害薬であるプロベネシドと併用することにより，MT-6548 単独投与時と比較して，MT-6548 の AUC が約 1.8 倍上昇したが，C_{max} は変化しなかった．O-グルクロン酸抱合体は UGT を介して生成されるが，血漿中及び尿中の O-グルクロン酸抱合体と MT-6548 の比は変化がないため，MT-6548 の AUC の上昇は UGT の阻害による影響は小さく，主に OAT1/OAT3 の阻害が関与していると考えられた（2.7.2.2.2.4.4）．非臨床反復投与毒性試験（ラット，イヌ）の結果から，ラットにおける主な毒性所見は，薬理作用に基

づく変化であり（2.6.6.3.1），イヌでは薬理作用に基づく変化に加えて，嘔吐が認められたことから（2.6.6.3.2），MT-6548 が高曝露になった際に留意すべき事象は Hb 値の過上昇及び嘔吐であると考えられた．したがって，MT-6548 と OAT1/OAT3 阻害薬を併用する際には，MT-6548 の血中濃度が上昇する可能性があるため，Hb 値をモニタリングして過上昇の発現に留意すること，並びに嘔吐に留意しながら慎重に増量を判断することによって，600 mg/日の投与は可能であると考えられた．

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

国内外において，妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない．また，これまでに実施した臨床試験では妊婦又は授乳婦は組み入れられていない．

MT-6548 の生殖発生毒性試験では，ラットにおいて MT-6548 の胎盤通過性が認められた（2.6.4.4.5）．また，ラット及びウサギの最高投与量（それぞれ 160 mg/kg/日及び 50 mg/kg/日）まで催奇形性は認められなかったが，160 mg/kg/日を投与したラットにおいて胎児体重の低値及び骨化不全が認められた（2.6.6.6.2.2，2.6.6.6.2.4）．分娩後の授乳ラットを用いた評価では，MT-6548 又はその代謝物の乳汁への移行が認められた（2.6.4.6.3）．また，80 mg/kg/日を投与したラットにおいて，出生時から離乳後初期まで出生児体重の有意な低値が認められた（2.6.6.6.3.1）．

これらのことから，妊婦又は妊娠している可能性のある患者には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ MT-6548 の投与を考慮するべきであると考えた．また，MT-6548 がヒトにおいて乳汁へ移行するか否かは不明であるが，授乳期の患者は MT-6548 の投与中には授乳を避けるべきであると考えた．

2.7.4.5.5　過量投与

治験実施計画書の規定を上回る投与量の MT-6548 を処方された被験者は，MT-6548-J01 試験で 1 名であった．当該被験者は，MT-6548 750 mg を治験薬投与 86 日目から 97 日目まで 12 日間服用した．治験薬投与 90 日目に胃食道逆流性疾患及び胃炎が認められ，いずれも程度は軽度，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．当該被験者において，死亡，重篤な有害事象，中止及び治験薬の減量・休薬に至った有害事象は認められなかった．なお，当該有害事象は，用量別の有害事象発現割合の検討にて，用量依存性は認められていない．

治験実施計画書の規定を上回る投与量の MT-6548 を誤って服用した被験者は，MT-6548-J01 試験で 1 名（被験者識別コード：J107101），MT-6548-J03 試験で 2 名（被験者識別コード：J313001 及び J313416）であった．J107101 は MT-6548 900 mg を 1 日，J313001 は MT-6548 1200 mg を 1 日，J313416 は MT-6548 900 mg を 2 日及び 1200 mg を 1 日服用した．J313416 で過量投与期間中に悪心が認められた．程度は軽度，治験薬との因果関係はありと判断された．当該被験者において，死亡，重篤な有害事象，中止及び治験薬の減量・休薬に至った有害事象

は認められなかった．その他の被験者では，過量投与期間中に有害事象は認められなかった．

日本人を対象とした臨床試験で用いたMT-6548の最高用量は，健康成人及びCKD患者共に600 mgである．なお，海外の臨床試験においては，MT-6548の最高用量は，単回投与では健康成人への1200 mgであり，反復投与では健康成人への900 mgを1日1回の10日間投与である．これらの投与量で，安全性及び忍容性は良好であった．

2.7.4.5.6　薬物乱用

国内及び海外で実施した臨床試験において，薬物乱用を示唆する所見は認められなかった．

2.7.4.5.7　依存性

国内及び海外で実施した臨床試験において，依存性を示唆する所見は認められなかった．

2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

国内及び海外で実施した臨床試験において，離脱症状及び反跳現象を評価したデータはない．

2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内及び海外で実施した臨床試験において，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する所見は認められなかった．MT-6548の作用機序及びこれまでの安全性の結果から，自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことはないと考えられる．

2.7.4.6　海外臨床試験データ

海外で実施したMT-6548の安全性を検討した臨床試験のうち，CKDに伴う貧血患者を対象とした反復投与試験である4つの第II相試験｛第II相NDD-CKDに伴う貧血患者を対象としたパイロット試験（CI-0004試験），第II相NDD-CKDに伴う貧血患者を対象とした反復投与試験（CI-0005試験），第II相NDD-CKDに伴う貧血患者を対象としたプラセボ対照試験（CI-0007試験），第II相HD-CKDに伴う貧血患者を対象とした試験（CI-0011試験）｝について，有害事象の概要，死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を考察した．各試験の要約を表2.7.4.6－1に示した．

表 2.7.4.6－1　安全性を検討した海外臨床試験の要約

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-0004	2 施設 海外	2010/10/21 完了 2011/4/13 10/15	多施設共同 非盲検 パイロット試験	被験薬: MT-6548 200-700 mg,1 日 1 回,経口投与	PD、PK、安全性	10/10	28 日	5/5,62.0(30,75)	ステージ 3 又は 4 の CKD に伴う貧血患者 Hb 値: 10.5 g/dL 未満	最終投与時点におけるベースラインからの Hb 値の変化量	5.3.5.2—3 (参考)
CI-0005	29 施設 海外	2011/6/15 完了 2012/2/16 93/100	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照	被験薬: MT-6548 240,370,500 及び 630 mg,1 日 1 回,経口投与 比較対照薬: プラセボ,1 日 1 回,経口投与	有効性、PD、PK、安全性	MT-6548 群: 74/66 プラセボ群: 19/18	42 日	MT-6548 群: 36/36,68.0(35,79) プラセボ群: 7/12,68.0(46,78)	ステージ 3 又は 4 の CKD に伴う貧血患者 Hb 値: 10.5 g/dL 以下	最終投与時点における投与前平均値からの Hb 値の変化量	5.3.5.1—3 (参考)
CI-0007	61 施設 海外	2013/7/23 完了 2014/9/29 210/200	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較	被験薬: MT-6548 150-600 mg,1 日 1 回,経口投与 比較対照薬: プラセボ,1 日 1 回,経口投与	有効性 安全性	MT-6548 群: 138/112 プラセボ群: 72/63	20 週	MT-6548 群: 57/81,68.0(37,86) プラセボ群: 38/34,68.5(25,90)	NDD-CKD に伴う貧血患者 Hb 値: 10.5 g/dL 以下	以下のいずれかを満たす被験者の割合 ・19 週及び 20 週の平均 Hb 値が 11.0 g/dL 以上 ・治療期間 19 週及び 20 週の平均 Hb 値が投与前の平均 Hb 値から 1.2 g/dL 以上上昇	5.3.5.1—4 (参考)
CI-0011	22 施設 海外	2014/9/10 完了 2015/7/22 94/90	多施設共同、 非盲検	被験薬: MT-6548 150-600 mg,1 日 1 回又は週 3 回,経口投与	有効性 安全性	94/69	16 週	54/40,59.0(28,76)	HD-CKD に伴う貧血患者 Hb 値: 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	以下の Hb 値の変化量 ・投与前平均値と Week7 及び Week8 の平均値 ・投与前平均値と Week15 及び Week16 の平均値 ・Week7 及び Week8 の平均値と Week15 及び Week16 の平均値	5.3.5.1—5 (参考)

2.7.4.6.1　有害事象の概要

第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたパイロット試験（CI-0004 試験）において，1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 50.0%（5／10 名）であり，治験薬との関連ありと判断された有害事象は 30.0%（3／10 名）に認められた．最も多く発現した有害事象は下痢であり，治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された有害事象は悪心，悪寒，末梢性ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー及び筋痙縮であった．

第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした反復投与試験（CI-0005 試験）において，1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は MT-6548 群及びプラセボ群でそれぞれ 47.2%（34／72 名）及び 57.9%（11／19 名）であり，治験薬との関連ありと判断された有害事象はそれぞれ 13.9%（10／72 名）及び 5.3%（1／19 名）に認められた．MT-6548 群で多くの被験者で認められた有害事象は悪心であり，治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判断された有害事象は頻尿，悪心及び動悸であった．

第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたプラセボ対照試験（CI-0007 試験）において，1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は MT-6548 群及びプラセボ群でそれぞれ 74.6%（103／138 名）及び 73.6%（53／72 名）であり，治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合は，MT-6548 群及びプラセボ群でそれぞれ 25.4%（35／138 名）及び 11.1%（8／72 名）であった．プラセボ群と比較して，MT-6548 群で多くの被験者で認められた有害事象は下痢，悪心，高カリウム血症及び高血圧であり，MT-6548 群で最も多く認められた副作用は下痢及び悪心であった．

第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験（CI-0011 試験）において，1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は 83.0%（78／94 名）であり，治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現割合は，23.4%（22／94 名）であった．多く認められた有害事象は悪心，下痢，嘔吐，頭痛，浮動性めまい，腹痛，筋痙縮，動静脈瘻血栓症及び背部痛であり，治験薬との関連ありと判断された有害事象で多く認められた事象は悪心，嘔吐，頭痛，下痢，高血圧及び疲労であった．

悪心及び下痢は，海外第 II 相試験の多くの治験で共通して発現していた．MT-6548 の安全性及び忍容性はおおむね良好であった．

2.7.4.6.2　死亡

第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたパイロット試験（CI-0004 試験）及び第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験（CI-0011 試験）において，死亡例は認められなかった．

第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした反復投与試験（CI-0005 試験）において，1 名が死亡し，死亡の原因は高窒素血症であった．治験薬との関連性は否定された．

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

て，MT-6548 を投与された被験者の死亡率は 2.2%（3／138 名）であった．死亡の原因は心筋虚血，心突然死及び心停止であった．心筋虚血による死亡は，自宅で死亡しており，剖検は行われなかったことから，治験担当医師は治験薬と関連している可能性を排除できず，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された．その他の 2 事象は，いずれも治験薬との関連性は否定された．

各試験で死亡した被験者の詳細は表 2.7.4.2－7 に示した．死亡の原因となる有害事象の内訳に，特定の傾向は認められなかった．

2.7.4.6.3　その他の重篤な有害事象

第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたパイロット試験（CI-0004 試験）において，重篤な有害事象は認められなかった．

第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした反復投与試験（CI-0005 試験）において，重篤な有害事象の発現割合は MT-6548 群及びプラセボ群でそれぞれ 9.7%（7／72 名）及び 5.3%（1／19 名）であった．治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象はなかった．

第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたプラセボ対照試験（CI-0007 試験）において，重篤な有害事象の発現割合は MT-6548 群及びプラセボ群でそれぞれ 23.9%（33／138 名）及び 15.3%（11／72 名）であった．重篤な副作用の発現割合は，MT-6548 群で 2.2%（3／138 名）であった．

第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験（CI-0011 試験）において，重篤な有害事象の発現割合は 13.8%（13／94 名）であった．治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった．

各試験で重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は表 2.7.4.2－12 に示した．重篤な有害事象及び副作用の発現割合及び内訳に，特定の傾向は認められなかった．

2.7.4.7　市販後データ

MT-6548 は国内外で承認されておらず，市販後のデータは得られていない．

2.7.4.8　長期安全性データ

本項には，治療期間開始から 52 週後まで（後観察期間を含む）の結果を示した.

2.7.4.8.1　医薬品への曝露

2.7.4.8.1.1　全般的な曝露状況

2.7.4.8.1.1.1　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 2.7.4.8－1 に示した.

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-J03 試験で 162 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.

そのうち，MT-6548 群において 52 週間の治療期間を完了した被験者数は，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験でそれぞれ 111 名及び 120 名であり，いずれも 100 名以上であった.

表 2.7.4.8－1　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／52 週）

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	111 (73.5)	123 (80.4)
	Subjects withdrawn	40 (26.5)	30 (19.6)
	Subjects received rescue therapy	8 (5.3)	3 (2.0)
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	120 (74.1)	135 (83.9)
	Subjects withdrawn	42 (25.9)	26 (16.1)
	Subjects received rescue therapy	14 (8.6)	7 (4.3)
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—4 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 2.7.4.8－2 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 26.5%及び 19.6%であり，MT-6548 群の方が高かった．MT-6548 群の中止理由は「血液透析又は腹膜透析の開始又は腎移植の実施」が最も多く（8.6%，13 名），次いで「被験者による中止の申し入れ」（7.3%，11 名），「有害事象」（6.6%，10 名），「救済治療の実施」（1.3%，2 名），「Hb 値を目標範囲にコントロールすることが困難」（1.3%，2 名）及び「その他」（1.3%，2 名）であった．

表 2.7.4.8－2　被験者の中止割合及びその理由（MT-6548-J01 試験／52 週）

	Statistic	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
Subject discontinued during treatment period	n (%)	40 (26.5)	30 (19.6)
Primary reason for discontinuation			
Subject withdrawal of consent	n (%)	11 (7.3)	3 (2.0)
Inappropriate for participating in the study	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events	n (%)	10 (6.6)	5 (3.3)
Hepatic function abnormalities	n (%)	0 (0.0)	1 (0.7)
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 (%)	2 (1.3)	3 (2.0)
Initiation of chronic hemodialysis or peritoneal dialysis or a renal transplant	n (%)	13 (8.6)	15 (9.8)
Proven to be pregnant	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other, Investigator discretion	n (%)	2 (1.3)	2 (1.3)

Data Source: Listing 16.2.1.4
Source: t_14_1_2_1.sas

5.3.5.1—8 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 2.7.4.8－3 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 25.9%及び 16.1%であり，MT-6548 群の方が高かった．MT-6548 群の中止理由は「有害事象」が最も多く（9.9%，16 名），次いで「被験者による中止の申し入れ」（8.6%，14 名），「Hb 値を目標範囲にコントロールすることが困難」（6.2%，10 名）及び「救済治療の実施」（1.2%，2 名）であった．

表 2.7.4.8－3　被験者の中止割合及びその理由（MT-6548-J03 試験／52 週）

	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Subject discontinued during treatment period	n (%)	42 (25.9)	26 (16.1)
Primary reason for discontinuation			
Subject withdrawal of consent	n (%)	14 (8.6)	4 (2.5)
Inappropriate for participating in the study	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events	n (%)	16 (9.9)	12 (7.5)
Hepatic function abnormalities	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 (%)	10 (6.2)	2 (1.2)
No longer require hemodialysis or hemodiafiltration treatment	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Initiation of a renal transplant	n (%)	0 (0.0)	2 (1.2)
Proven to be pregnant	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other, Investigator discretion	n (%)	0 (0.0)	5 (3.1)

Data Source: Listing 16.2.1.4
Source: t_14_1_2_1.sas

5.3.5.1—9 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 2.7.4.8－4 に示した．安全性解析対象集団は全体で 481 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 2.7.4.8－5 に示した．被験者の中止割合は，全体で 22.2%（107／481 名）であった．

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 II 相試験における中止理由の検討は，2.7.4.1.2.1 で行った．

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（31 名），次いで「被験者による中止の申し入れ」が 25 名，「Hb 値を目標範囲にコントロールすることが困難」が 14 名，「血液透析又は腹膜透析の開始又は腎移植の実施」が 13 名，「救済治療の実施」が 4 名，「その他」が 4 名であった．

なお，中止に至った有害事象の詳細は，治療期間 I 期については 2.7.4.2.1.4.1 に，治療期間 II 期については 2.7.4.8.2.1.4.1 に示した．

表 2.7.4.8－4　被験者の治療完了及び中止の内訳（ISS-1／52 週）

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	157 (77.7)	181 (76.4)	36 (85.7)	374 (77.8)
Subjects withdrawn	45 (22.3)	56 (23.6)	6 (14.3)	107 (22.2)
Subjects received rescue therapy	12 (5.9)	29 (12.2)	2 (4.8)	43 (8.9)

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—4 Table 14.1.1.1 より引用

表 2.7.4.8－5　被験者の中止割合及びその理由（ISS-1／52 週）

	MT-6548			
	NDD (N=202) n (%)	HD (N=237) n (%)	PD (N=42) n (%)	Total (N=481) n (%)
Subject discontinued during treatment period	45 (22.3)	56 (23.6)	6 (14.3)	107 (22.2)
Primary reason for discontinuation (Phase3 J01-J04)				
Subject withdrawal of consent	11 (5.4)	14 (5.9)	0 (0.0)	25 (5.2)
Inappropriate for participating in the study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Events	10 (5.0)	18 (7.6)	3 (7.1)	31 (6.4)
Hepatic function abnormalities*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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	2 (1.0)	10 (4.2)	2 (4.8)	14 (2.9)
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	13 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (2.7)
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)

Note(s): * This reason was added to J01 and J03 during these studies.
Source: t_14_1_1_3.sas

5.3.5.3—4 Table 14.1.1.3 より引用

2.7.4.8.1.1.2　治験薬の投与期間

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 2.7.4.8－6 に，ISS-1 における治験薬の投与期間を表 2.7.4.8－7 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 313.7±95.7 日，MT-6548-J03 試験で 307.5±108.9 日であった．投与期間の区分別は，いずれの治験でも「253 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 330.3±78.1 日，MT-6548-J03 試験で 337.9±70.2 日であり，投与期間の区分別ではいずれの治験でも「253 日以上」が最も多かった．

ISS-1 の投与期間（平均値±SD）は全体で 243.1±126.6 日であった．

表 2.7.4.8－6　治験薬の投与期間（国内第 II 相及び第 III 相試験／52 週）

Characteristic	Study	Category	Statistic	MT-6548 (N=481)	darbepoetin (N=314)
Duration of Exposure (days)	MT-6548-J01		N	151	153
			Mean	313.7	330.3
			SD	95.7	78.1
			Median	364.0	364.0
			Minimum, Maximum	(14, 371)	(34, 371)
		1<= to <=42	n (%)	4 (2.6)	1 (0.7)
		43<= to <=84	n (%)	3 (2.0)	3 (2.0)
		85<= to <=168	n (%)	15 (9.9)	9 (5.9)
		169<= to <=252	n (%)	10 (6.6)	10 (6.5)
		>=253	n (%)	119 (78.8)	130 (85.0)
	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	307.5	337.9
			SD	108.9	70.2
			Median	364.0	364.0
			Minimum, Maximum	(9, 366)	(4, 364)
		1<= to <=42	n (%)	8 (4.9)	2 (1.2)
		43<= to <=84	n (%)	10 (6.2)	2 (1.2)
		85<= to <=168	n (%)	8 (4.9)	5 (3.1)
		169<= to <=252	n (%)	7 (4.3)	7 (4.3)
		>=253	n (%)	129 (79.6)	145 (90.1)
	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 2.7.4.8－6　治験薬の投与期間（国内第 II 相及び第 III 相試験／52 週）（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—4 Table 14.1.3.1.2 より引用

表 2.7.4.8－7　治験薬の投与期間（ISS-1／52 週）

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	259.1	245.0	155.2	243.1
		SD	125.7	131.6	35.2	126.6
		Median	357.5	357.0	168.0	308.0
		Minimum, Maximum	(14, 371)	(7, 366)	(38, 175)	(7, 371)
	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<= to <=168	n (%)	50 (24.8)	64 (27.0)	28 (66.7)	142 (29.5)
	169<= to <=252	n (%)	10 (5.0)	8 (3.4)	9 (21.4)	27 (5.6)
	>=253	n (%)	119 (58.9)	129 (54.4)	0 (0.0)	248 (51.6)

Source: t_14_1_3_1_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.1.3.1.1 より引用

2.7.4.8.1.1.3　治験薬の被験者あたりの累積投与量

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 2.7.4.8－8 に，ISS-1 における治験薬の被験者あたりの累積投与量を表 2.7.4.8－9 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 115,749.3±56,199.6 mg，MT-6548-J03 試験で 110,166.7±62,484.2 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 1,120.0±911.6 µg，MT-6548-J03 試験で 977.1±938.9 µg であった．

ISS-1 の被験者あたりの累積投与量（平均値±SD）は全体で 88,230.2±60,338.3 mg であった．

表 2.7.4.8－8　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／52 週）

Study	Cumulative Dose	MT-6548 (N=481) (mg)	darbepoetin (N=314) (ug)
MT-6548-J01	N	151	153
	Mean	115749.3	1120.0
	SD	56199.6	911.6
	Median	107850.0	855.0
	Minimum, Maximum	(3600, 212400)	(90, 7380)
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	110166.7	977.1
	SD	62484.2	938.9
	Median	100875.0	660.0
	Minimum, Maximum	(600, 210000)	(20, 6300)
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—4 Table 14.1.3.2.2 より引用

表 2.7.4.8－9　治験薬の被験者あたりの累積投与量（ISS-1／52 週）

	MT-6548			
Cumulative Dose (mg)	NDD (N=202)	HD (N=237)	PD (N=42)	Total (N=481)
N	202	237	42	481
Mean	94586.1	88384.2	56792.9	88230.2
SD	61149.2	62305.8	27108.1	60338.3
Median	80550.0	75750.0	60900.0	75150.0
Minimum, Maximum	(3600, 212400)	(600, 210000)	(3600, 98550)	(600, 212400)

Source: t_14_1_3_2_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.1.3.2.1 より引用

2.7.4.8.1.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

各治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は，2.7.4.1.3 に示した．

2.7.4.8.2 有害事象

MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験は MedDRA/J Version 20.1 を（5.3.5.1—8，5.3.5.1—9），ISS-1 は MedDRA/J Version 22.0 を使用した（5.3.5.3—3）．

2.7.4.8.2.1 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．各解析は，特別な記載がない限り，治療期間 I 期と同様の解析方法を用いた．

(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 2.7.4.8－10 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 90.1%（136／151 名）及び 92.2%（141／153 名）であった．副作用の発現割合はそれぞれ 13.2%（20 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 27.8%（42 名）及び 32.0%（49 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 6.6%（10 名）及び 3.9%（6 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 7.3%（11 名）及び 2.6%（4 名）であった．救済治療に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 1.3%（2 名）及び 0.7%（1 名）であった．死亡に至った有害事象は，MT-6548 群で認められず，darbepoetin 群で 0.7%（1 名）であった．

表 2.7.4.8－10　安全性データ要約（MT-6548-J01 試験／52 週）

	MT-6548 (N=151) n (%)	darbepoetin (N=153) n (%)
Subjects with at least one adverse event	136 (90.1)	141 (92.2)
Subjects with at least one adverse drug reaction	20 (13.2)	7 (4.6)
Subjects with at least one serious adverse event	42 (27.8)	49 (32.0)
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 (6.6)	6 (3.9)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event	11 (7.3)	4 (2.6)
Subjects with at least one adverse event leading to rescue therapy	2 (1.3)	1 (0.7)
Deaths due to adverse event	0 (0.0)	1 (0.7)

Data Source: Listing 16.2.5.1
Source: t_14_3_1_1_1.sas

5.3.5.1—8 表 12.2.1—1 より引用

(b)　MT-6548-J03 試験

安全性データの要約を表 2.7.4.8－11 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 95.1%（154／162 名）及び 98.1%（158／161 名）であった．副作用の発現割合はそれぞれ 11.1%（18 名）及び 3.7%（6 名）であった．重篤な有害事象の発現割合は，それぞれ 25.3%（41 名）及び 27.3%（44 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 9.9%（16 名）及び 8.7%（14 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 8.0%（13 名）及び 2.5%（4 名）であった．救済治療に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 3.7%（6 名）及び 1.2%（2 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 1.2%（2 名）及び 0.6%（1 名）であった．

表 2.7.4.8－11　安全性データ要約（MT-6548-J03 試験／52 週）

	MT-6548 (N=162) n (%)	darbepoetin (N=161) n (%)
Subjects with at least one adverse event	154 (95.1)	158 (98.1)
Subjects with at least one adverse drug reaction	18 (11.1)	6 (3.7)
Subjects with at least one serious adverse event	41 (25.3)	44 (27.3)
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	16 (9.9)	14 (8.7)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event	13 (8.0)	4 (2.5)
Subjects with at least one adverse event leading to resoue therapy	6 (3.7)	2 (1.2)
Deaths due to adverse event	2 (1.2)	1 (0.6)

Data Source: Listing 16.2.5.1
Source: t_14_3_1_1_1.sas

5.3.5.1—9 表 12.2.1—1 より引用

2)　ISS-1

安全性データの要約を表 2.7.4.8－12 に示した.

全体で，有害事象の発現割合は 90.0%（433／481 名），副作用の発現割合は 12.7%（61／481 名），重篤な有害事象の発現割合は 24.7%（119／481 名），重篤な副作用の発現割合は 0.4%（2／481 名），中止に至った有害事象の発現割合は 7.9%（38／481 名），治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は 5.8%（28／481 名），救済治療に至った有害事象の発現割合は 2.9%（11／379 名），死亡に至った有害事象の発現割合は 0.6%（3／481 名）であった.

表 2.7.4.8－12　安全性データ要約（ISS-1／52 週）

	MT-6548			
	NDD (N=202) n / N (%)	HD (N=237) n / N (%)	PD (N=42) n / N (%)	Total (N=481) n / N (%)
Subjects with at least one adverse event	177 / 202 (87.6)	218 / 237 (92.0)	38 / 42 (90.5)	433 / 481 (90.0)
Subjects with at least one adverse drug reaction	30 / 202 (14.9)	26 / 237 (11.0)	5 / 42 (11.9)	61 / 481 (12.7)
Subjects with at least one serious adverse event	53 / 202 (26.2)	54 / 237 (22.8)	12 / 42 (28.6)	119 / 481 (24.7)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	1 / 202 (0.5)	0 / 237 (0.0)	1 / 42 (2.4)	2 / 481 (0.4)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation	14 / 202 (6.9)	21 / 237 (8.9)	3 / 42 (7.1)	38 / 481 (7.9)
Subjects with at least one adverse event leading to interruption or dose reduction of study drug	11 / 202 (5.4)	15 / 237 (6.3)	2 / 42 (4.8)	28 / 481 (5.8)
Subjects with at least one adverse events leading to rescue therapy *	2 / 151 (1.3)	8 / 186 (4.3)	1 / 42 (2.4)	11 / 379 (2.9)
Deaths due to adverse event	0 / 202 (0.0)	2 / 237 (0.8)	1 / 42 (2.4)	3 / 481 (0.6)

Note(s): * The subjects in CI-0021 and CI-0022 were not included in this category.
Source: t_14_3_1_1_1.sas

5.3.5.3—4 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―53 及び表 2.7.4.9―54 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 群の方が高かった．

(b)　MT-6548-J03 試験

有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9―55 及び表 2.7.4.9―56 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 群の方が高かった．

2)　ISS-1

有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9―57 及び表 2.7.4.9―58 に示した．

(3)　程度別の有害事象発現割合

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―59 及び表 2.7.4.9―60 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 7.3%（11／151 名），29.1%（44 名）及び 53.6%（81 名），darbepoetin 群でそれぞれ 5.9%（9／153 名），27.5%（42 名）及び 58.8%（90 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 2.0%，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%），骨髄炎（0.7%，0.0%），心筋虚血（0.7%，0.0%），胃炎（0.7%，0.0%），肩回旋筋腱板症候群（0.7%，0.0%），腎機能障害（0.7%，0.0%），脊椎圧迫骨折（0.7%，0.0%）及び大腿骨頚部骨折（0.7%，0.0%）であった．MT-6548 群で高度と判断された副作用は，胃炎（0.7%，0.0%）であった．

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（4.0%，3.3%），慢性腎臓病（2.6%，5.9%），白内障（2.6%，0.0%），肺炎（1.3%，1.3%），末梢性浮腫（1.3%，1.3%），脊椎圧迫骨折（1.3%，1.3%），膀胱炎（1.3%，0.7%），嘔吐（1.3%，0.7%），背部痛（1.3%，0.7%），インフルエンザ（1.3%，0.0%），尿路感染（1.3%，0.0%），うっ血性心不全（1.3%，0.0%），下痢（1.3%，0.0%），末期腎疾患（1.3%，0.0%），腎不全（1.3%，

0.0%）及びシャント狭窄（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 1.3%（2 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―61 及び表 2.7.4.9―62 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 6.2%（10／162 名），30.2%（49 名）及び 58.6%（95 名），darbepoetin 群でそれぞれ 5.6%（9／161 名），24.2%（39 名）及び 68.3%（110 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．中等度の有害事象の発現割合は，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群の方が高かった．

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%），乳癌（0.6%，0.6%），大腿骨頚部骨折（0.6%，0.6%），肝嚢胞感染（0.6%，0.0%），うっ血性心不全（0.6%，0.0%），心不全（0.6%，0.0%），胆管炎（0.6%，0.0%），慢性腎臓病（0.6%，0.0%），シャント閉塞（0.6%，0.0%）及び動静脈瘻部位出血（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（3.1%，3.1%），下痢（1.9%，1.2%），肺炎（1.9%，0.0%），インフルエンザ（1.2%．3.1%），末梢動脈閉塞性疾患（1.2%，0.6%），挫傷（1.2%，0.6%），上咽頭炎（1.2%，0.0%），食欲減退（1.2%，0.0%），顔面麻痺（1.2%，0.0%），嘔吐（1.2%，0.0%），十二指腸潰瘍（1.2%，0.0%），薬疹（1.2%，0.0%）及び処置による低血圧（1.2%，0.0%）であった．薬疹は治療期間 II 期では発現しなかった．MT-6548 群で中等度と判断された副作用は，下痢（1.2%，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―63 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 7.1%（34／481 名），26.0%（125 名）及び 57.0%（274 名）であり，軽度の有害事象の発現割合が最も高かった．

高度と判断された有害事象の内訳は，慢性腎臓病（全体 0.8%，以下同順に記載する），肺炎（0.4%），心筋虚血（0.4%），末期腎疾患（0.4%），脊椎圧迫骨折（0.4%），大腿骨頚部骨折（0.4%），蜂巣炎（0.2%），腹膜炎（0.2%），骨髄炎（0.2%），肺感染（0.2%），肝嚢胞感染（0.2%），敗血症（0.2%），乳癌（0.2%），貧血（0.2%），脳梗塞（0.2%），脳出血（0.2%），うっ血性心不全（0.2%），心不全（0.2%），心膜炎（0.2%），末梢動脈閉塞性疾患（0.2%），胃炎（0.2%），出血性十二指腸潰瘍（0.2%），出血性胃潰瘍（0.2%），肝機能異常（0.2%），胆管炎（0.2%），急性胆嚢炎（0.2%），肩回旋筋腱板症候群（0.2%），腎機能障害（0.2%），急性腎障害（0.2%），シャント閉塞（0.2%），動静脈瘻部位出血（0.2%），動静脈瘻閉塞（0.2%），骨盤骨折（0.2%），腹膜透析合併症（0.2%）及び外傷性血胸（0.2%）であった．

中等度と判断された有害事象のうち，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（1.7%），シャント狭窄（1.7%），腎機能障害（1.5%），下痢（1.2%），インフルエンザ（1.0%），慢性腎臓病（1.0%），白内障（1.0%），脊椎圧迫骨折（0.8%），嘔吐（0.8%），末梢動脈閉塞性疾患（0.8%），背部痛（0.8%），末梢性浮腫（0.8%），挫傷（0.8%），食欲減退（0.6%），うっ血性心不全（0.6%）及びヘモグロビン減少（0.6%）であった．

高度及び中等度の有害事象のうち，全体で最も多く認められた有害事象はそれぞれ慢性腎臓病及び肺炎並びにシャント狭窄であった．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，85～168 日後，169～252 日後，253～364 日後，365 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―64 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），85～168 日後が 50.0%（72／144 名），169～252 日後が 55.8%（72／129 名），253～364 日後 54.6%（65／119 名），365 日後以降が 9.0%（10／111 名）であった．darbepoetin 群では 84 日後までが 49.7%（76／153 名），85～168 日後が 53.7%（80／149 名），169～252 日後が 54.3%（76／140 名），253～364 日後が 63.1%（82／130 名），365 日後以降が 13.0%（16／123 名）であった．MT-6548 群の投与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，169～252 日後又は 253～364 日後の発現割合が 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―65 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），85～168 日後が 77.1%（111／144 名），169～252 日後が 73.5%（100／136 名），253～364 日後が 79.1%（102／129 名），365 日後以降が 11.7%（14／120 名）であった．darbepoetin 群では 84 日後までが 64.0%（103／161 名），85～168 日後が 72.6%（114／157 名），169～252 日後が 73.0%（111／152 名），253～364 日後が 80.0%（116／145 名），365 日後以降が 23.0%（31／135 名）であった．MT-6548 群の投与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，169～252 日後又は 253～364 日後の発現割合が 5%以上高かった有害事象はインフルエンザ（84 日後まで 0.0%，85～168 日後 0.0%，169～252 日後 5.1%，253～364 日後 1.6%，365 日後以降 0.0%，以後同順に記載する）及び上咽頭炎（13.0%，11.8%，29.4%，20.9%，0.8%）であり，darbepoetin 群でも同様の傾向が認められた（インフルエンザ：0.0%，0.0%，5.9%，2.1%，0.0%，上咽頭炎：12.4%，21.0%，25.0%，22.1%，3.0%）．

2)　ISS-1

発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9―66 に示した．

全体における有害事象発現割合は，84 日後までが 66.5%（320／481 名），85～168 日後が 62.6%（261／417 名），169～252 日後が 59.0%（190／322 名），253～364 日後が 67.3%（167／248 名），365 日後以降が 10.4%（24／231 名）であった．MT-6548 の投与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．

全体で，84 日後までと比較し 169～252 日後又は 253～364 日後の発現割合が 5%以上高かった有害事象は，上咽頭炎（84 日後まで 11.2%，85～168 日後 10.1%，169～252 日後 18.0%，253～364 日後 15.7%，365 日後以降 1.3%）であった．

(5)　投与量別の有害事象発現割合

1)　有害事象発現直前の投与量別の有害事象発現割合

ISS-1 において，有害事象発現直前の投与量別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9―67 に示した．

全体における有害事象発現直前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 46.2%，51.3%，58.3%及び 52.3%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なかった．

全体において，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認められなかった．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)　有害事象発現時までの治験薬の累積投与量別の有害事象発現割合

ISS-1 において，有害事象発現時までの累積投与量別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9―68 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 80.2%（386／481 名），66.4%（211／318 名），60.9%（95／156 名）及び 52.8%（47／89 名）であった．有害事象発現時までの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なかった.

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．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なかった.

(6)　休薬前後別の有害事象発現割合

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―69 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 15.2%（5／33 名）及び 21.2%（7／33 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 26.3%（15／57 名）及び 28.1%（16／57 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，休薬後に 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―70 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 7.9%（3／38 名）及び 10.5%（4／38 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 6.7%（2／30 名）及び 20.0%（6／30 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，休薬後に 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―71 に示した.

休薬前後別の有害事象の発現割合は，全体では，休薬前 4 週間及び休薬後 4 週間でそ

れぞれ 25.9%（36／139 名）及び 34.5%（48／139 名）であり，休薬後の有害事象発現割合が高かった．

全体において，休薬後に 2 名以上発現した有害事象及び発現割合（休薬前 x%／休薬後 x%，以下同順に記載する）は，下痢（2.2%／4.3%），上咽頭炎（2.9%／2.9%），シャント狭窄（0.7%／2.9%），動静脈瘻部位合併症（2.2%／1.4%），頭痛（0.7%／1.4%），便秘（0.7%／1.4%），蜂巣炎（0.0%，1.4%），上気道感染（0.0%，1.4%），脱水（0.0%，1.4%），湿疹（0.0%，1.4%），背部痛（0.0%，1.4%），腱鞘炎（0.0%，1.4%），挫傷（0.0%，1.4%）及び動静脈瘻手術（0.0%，1.4%）であった．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ず，Hb 値低下に関わる有害事象の増加も確認されなかった．

2.7.4.8.2.1.1　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―72 に示した．副作用の内訳は表 2.7.4.9―54 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 24.5%（37／151 名），darbepoetin 群 28.1%（43／153 名），以下同順に記載する｝，下痢｛11.9%（18 名），5.2%（8 名）｝，便秘｛9.3%（14 名），7.2%（11 名）｝，挫傷｛7.3%（11 名），4.6%（7 名）｝，末梢性浮腫｛7.3%（11 名），3.3%（5 名）｝，嘔吐｛6.6%（10 名），2.0%（3 名）｝，慢性腎臓病｛6.0%（9 名），9.2%（14 名）｝，腎機能障害｛5.3%（8 名），5.2%（8 名）｝及び発熱｛5.3%（8 名），0.7%（1 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，末梢性浮腫，嘔吐及び発熱であった．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，高血圧及び慢性腎臓病であった．

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｛4.0%（6 名），0.0%（0 名）｝，次いで悪心｛2.0%（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下痢，末梢性浮腫，嘔吐及び発熱であった．

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．

末梢性浮腫の大部分は軽度であり，治験薬との因果関係は 1 名を除いて否定された．1 名が重篤と判断された．死亡，中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者は認められなかった．

嘔吐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は認められなかった．

発熱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．死亡及び中止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は 1 名であった．

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—73 に示した．副作用の内訳は表 2.7.4.9—56 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 45.7%（74／162 名），darbepoetin 群 45.3%（73／161 名），以下同順に記載する｝，下痢｛15.4%（25 名），14.9%（24 名）｝，シャント狭窄｛14.2%（23 名），16.1%（26 名）｝，挫傷｛13.0%（21 名），11.8%（19 名）｝，網膜出血｛9.9%（16 名），6.2%（10 名）｝，背部痛｛9.3%（15 名），6.8%（11 名）｝，頭痛｛8.0%（13 名），3.1%（5 名）｝，四肢痛｛8.0%（13 名），2.5%（4 名）｝，そう痒症｛7.4%（12 名），5.6%（9 名）｝，胃腸炎｛7.4%（12 名），0.6%（1 名）｝，結膜炎｛6.8%（11 名），2.5%（4 名）｝，嘔吐｛6.2%（10 名），10.6%（17 名）｝，関節痛｛6.2%（10 名），6.8%（11 名）｝，湿疹｛6.2%（10 名），5.0%（8 名）｝，創傷｛6.2%（10 名），4.3%（7 名）｝，悪心｛6.2%（10 名），1.2%（2 名）｝，皮膚擦過傷｛5.6%（9 名），9.3%（15 名）｝，インフルエンザ｛5.6%（9 名），7.5%（12 名）｝，筋肉痛｛5.6%（9 名），3.1%（5 名）｝及び食欲減退｛5.6%（9 名），2.5%（4 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，頭痛，四肢痛，胃腸炎，結膜炎，悪心及び食欲減退であった．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，季節性アレルギー，嘔吐，便秘及び皮膚擦過傷であった．

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，頭痛，四肢痛，胃腸炎，結膜炎，悪心及び食欲減退であった．網膜出血の詳細は 2.7.4.8.2.1.5.2.10 に記載した．

頭痛及び結膜炎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．

四肢痛は大部分が軽度であり，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．

胃腸炎は大部分が軽度であり，治験薬との因果関係は 1 名を除いて否定された．2 名

が重篤と判断され，1 名が治験薬を減量した．死亡及び中止に至った被験者は認められなかった．

悪心は大部分が軽度であり，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，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．

食欲減退は大部分が軽度であり，治験薬との因果関係はすべて否定された．2 名が重篤と判断され，そのうち 1 名が治験薬を中止した．死亡及び治験薬の減量・休薬に至った被験者は認められなかった．

(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―74 に示した．

全体で 10%以上発現した有害事象は，上咽頭炎 28.9%（139／481 名）及び下痢 13.5%（65 名）であった．

副作用の内訳を表 2.7.4.9―58 に示した．全体で 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），次いで悪心 1.7%（8 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かった．

2.7.4.8.2.1.2　死亡

MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験において，死亡した被験者の一覧を表 2.7.4.8－13 に示した．

表 2.7.4.8－13　死亡した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）

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

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	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
MT-6548-J03	J311404	MT-6548	ASIAN	M	75	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-12-19 (184)	1	Severe	Y/1	No Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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_5.sas

5.3.5.3—4 Listing 5 より引用（一部改変）

(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 2.7.4.8－14 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．死亡に至った有害事象の内訳は急性心筋梗塞が 1 名であり，治療期間 I 期で発現した．詳細は 2.7.4.2.1.2 に示した．

治療期間 II 期では，死亡に至った有害事象の発現は認められなかった．

表 2.7.4.8－14　死亡に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
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 16.2.5.6
Source: t_14_3_1_10_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.1.10.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

MT-6548-J03 試験における死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8－15 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 1.2%（2／162 名）及び 0.6%（1／161 名）であった．死亡に至った有害事象の内訳は，MT-6548 群で肺炎及び慢性腎臓病が各 1 名，darbepoetin 群で末梢動脈瘤破裂が 1 名であった．肺炎及び末梢動脈瘤破裂は治療期間 I 期で発現し，詳細は 2.7.4.2.1.2 に示した．

慢性腎臓病の有害事象が発現し死亡した MT-6548 群の 1 名は，75 歳男性であった．関連する合併症は，糖尿病及び慢性腎不全であった．治験薬投与 184 日目に家族が起こしにいくと呼吸をしておらず，反応がなかったため救急要請された．救急隊が到着時の心電図波形は心停止であり，心肺蘇生処置がされた．胸骨圧迫下にて救急救命室（ER）に入室したが，家族が積極的治療を望まないことから心肺蘇生が中止され，死亡が確認された．心臓の所見からも急死の原因となるようなものは認めず，慢性腎不全による死亡と判断された．治験担当医師は，死亡は慢性腎不全によるものと考えられることから，治験薬との因果関係はなしと判断した．

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 2.7.4.8－15　死亡に至った有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Deaths due to adverse event		2(1.2)	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)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1(0.6)	0(0.0)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.6
Source: t_14_3_1_10_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.1.10.1 より引用

(2)　ISS-1

ISS-1 における死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8－16 に示した.

死亡に至った有害事象の発現割合は全体で 0.6%（3／481 名）であった. 治療期間 II 期で新たに発現した死亡に至った有害事象は, MT-6548-J03 試験の慢性腎臓病 1 名であった.

死亡に至った有害事象の発現割合は低かった.

表 2.7.4.8－16　死亡に至った有害事象の内訳（ISS-1／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	MT-6548 HD (N=237) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=481) n(%)
Deaths due to adverse event		0(0.0)	2(0.8)	1(2.4)	3(0.6)
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)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_8_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.8.1 より引用

2.7.4.8.2.1.3　その他の重篤な有害事象

MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 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 2.7.4.8－17 に示した.

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）

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	J100104	darbepoetin	ASIAN	M	74	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2019-03-10 (265)	72	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not 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	J100210	MT-6548	ASIAN	M	68	Rotator cuff syndrome/ Musculoskeletal and connective tissue disorders	肩回旋筋腱板症候群/ 筋骨格系および結合組織障害	2019-04-29 (287)	93	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J100401	darbepoetin	ASIAN	F	81	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2019-03-18 (294)	121	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
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

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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)	141	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						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	2018-12-11 (215)	57	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						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	2018-12-11 (215)	57	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						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	2019-02-05 (271)	45	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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)	154	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Osteomyelitis/ Infections and infestations	骨髄炎/ 感染症および寄生虫症	2018-04-19 (17)	154	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Cellulitis/ Infections and infestations	蜂巣炎/ 感染症および寄生虫症	2018-06-25 (84)	87	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Abscess limb/ Infections and infestations	四肢膿瘍/ 感染症および寄生虫症	2019-03-14 (346)	55	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J100901	MT-6548	ASIAN	F	62	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2019-02-21 (309)	93	Severe	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

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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)	95	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ 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)	79	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)	74	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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)	78	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)	47	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	2018-09-04 (169)	11	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Hypoglycaemic coma/ Nervous system disorders	低血糖昏睡/ 神経系障害	2018-09-04 (169)	11	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Ventricular tachycardia/ Cardiac disorders	心室性頻脈/ 心臓障害	2018-09-20 (185)	35	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
						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	2018-09-20 (185)	6	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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	J101104	darbepoetin	ASIAN	M	66	Renal cancer/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	腎癌/ 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）	2019-07-02 (350)	37	Mild	Y/5	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
MT-6548-J01	J101204	MT-6548	ASIAN	M	63	Myocardial ischaemia/ Cardiac disorders	心筋虚血/ 心臓障害	2019-01-01 (273)	96	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J01	J101208	darbepoetin	ASIAN	F	56	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2019-01-08 (204)	49	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
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
MT-6548-J01	J101501	darbepoetin	ASIAN	M	77	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-12-03 (221)	25	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J101506	darbepoetin	ASIAN	M	80	Femur fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	大腿骨骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-11-17 (194)	109	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)	364	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
						Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2019-04-10 (302)	108	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J102001	darbepoetin	ASIAN	F	60	Hypermagnesaemia/ Metabolism and nutrition disorders	高マグネシウム血症/ 代謝および栄養障害	2018-12-18 (166)	4	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2019-01-07 (186)	47	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
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	J102405	darbepoetin	ASIAN	M	70	Diverticulum intestinal haemorrhagic/ Gastrointestinal disorders	出血性腸憩室/ 胃腸障害	2019-02-12 (369)	11	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
MT-6548-J01	J102603	MT-6548	ASIAN	F	64	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	2019-05-28 (343)	24	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J102802	darbepoetin	ASIAN	M	60	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2018-12-20 (239)	51	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
MT-6548-J01	J102903	darbepoetin	ASIAN	F	70	Osteoarthritis/ Musculoskeletal and connective tissue disorders	変形性関節症/ 筋骨格系および結合組織障害	2018-09-10 (175)	247	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J102904	MT-6548	ASIAN	M	82	Bile duct stone/ Hepatobiliary disorders	胆管結石/ 肝胆道系障害	2018-11-22 (227)	15	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J102908	MT-6548	ASIAN	F	69	Intracranial aneurysm/ Nervous system disorders	頭蓋内動脈瘤/ 神経系障害	2019-06-13 (332)	11	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
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)	26	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
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	J103006	darbepoetin	ASIAN	M	67	Diabetic nephropathy/ Renal and urinary disorders	糖尿病性腎症/ 腎および尿路障害	2019-02-19 (232)	71	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	J103112	darbepoetin	ASIAN	M	85	Inguinal hernia/ Gastrointestinal disorders	鼠径ヘルニア/ 胃腸障害	2019-03-07 (234)	5	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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	2018-08-01 (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)	47	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
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
						Cardiac failure chronic/ Cardiac disorders	慢性心不全/ 心臓障害	2018-07-23 (175)	23	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J103403	MT-6548	ASIAN	F	66	Subarachnoid haemorrhage/ Nervous system disorders	くも膜下出血/ 神経系障害	2019-05-20 (354)	54	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Interrupted

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J103404	MT-6548	ASIAN	M	71	Oesophageal achalasia/ Gastrointestinal disorders	食道アカラシア/ 胃腸障害	2019-03-05 (246)	134	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Interrupted
						Mediastinal abscess/ Infections and infestations	縦隔洞膿瘍/ 感染症および寄生虫症	2019-04-11 (283)	83	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
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)	31	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Presyncope/ Nervous system disorders	失神寸前の状態/ 神経系障害	2018-12-19 (185)	2	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J103511	MT-6548	ASIAN	M	64	Urinary tract infection/ Infections and infestations	尿路感染/ 感染症および寄生虫症	2019-06-18 (335)	15	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J103512	MT-6548	ASIAN	M	68	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2019-01-22 (198)	133	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	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
						Peripheral artery aneurysm/ Vascular disorders	末梢動脈瘤/ 血管障害	2019-08-07 (366)	2	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
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	J103801	darbepoetin	ASIAN	F	78	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2019-04-19 (282)	98	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	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)	230	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J104002	darbepoetin	ASIAN	M	64	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-10-05 (197)	120	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
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	J104005	MT-6548	ASIAN	M	78	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2019-01-04 (213)	56	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
MT-6548-J01	J104007	darbepoetin	ASIAN	M	56	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-12-29 (163)	35	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
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)	107	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J104201	MT-6548	ASIAN	F	93	Pyelonephritis acute/ Infections and infestations	急性腎盂腎炎/ 感染症および寄生虫症	2018-12-04 (239)	9	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J104204	MT-6548	ASIAN	F	79	Cardiac failure/ Cardiac disorders	心不全/ 心臓障害	2019-03-04 (286)	89	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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	J104403	MT-6548	ASIAN	M	80	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2018-11-14 (282)	59	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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)	8	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2019-01-08 (176)	93	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
						Fluid retention/ Metabolism and nutrition disorders	体液貯留/ 代謝および栄養障害	2019-02-01 (200)	8	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						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	2019-02-15 (214)	40	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J104502	MT-6548	ASIAN	F	55	Periodontitis/ Infections and infestations	歯周炎/ 感染症および寄生虫症	2019-03-26 (352)	10	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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
MT-6548-J01	J105302	darbepoetin	ASIAN	M	83	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2018-12-21 (201)	208	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
						Bone contusion/ Injury, poisoning and procedural complications	骨挫傷/ 傷害、中毒および処置合併症	2019-05-20 (351)	58	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J105403	darbepoetin	ASIAN	M	77	Renal cancer metastatic/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	遠隔転移を伴う腎癌/ 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）	2019-05-30 (358)	50	Mild	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
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)	84	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J105602	MT-6548	ASIAN	F	78	Diverticulitis/ Infections and infestations	憩室炎/ 感染症および寄生虫症	2019-06-08 (345)	49	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	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	J105709	MT-6548	ASIAN	M	60	End stage renal disease/ Renal and urinary disorders	末期腎疾患/ 腎および尿路障害	2019-01-15 (203)	39	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
MT-6548-J01	J106503	darbepoetin	ASIAN	M	68	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)	229	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J107101	MT-6548	ASIAN	M	83	Cataract/ Eye disorders	白内障/ 眼障害	2018-11-14 (237)	2	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J107205	darbepoetin	ASIAN	F	74	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	2019-07-12 (400)	8	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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
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)	107	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J107604	darbepoetin	ASIAN	F	64	Renal cyst infection/ Infections and infestations	腎嚢胞感染/ 感染症および寄生虫症	2018-11-14 (281)	43	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J107701	darbepoetin	ASIAN	M	82	Keratoacanthoma/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	ケラトアカントーマ/ 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）	2019-02-25 (349)	17	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Basal cell carcinoma/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	基底細胞癌/ 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）	2018-12-03 (265)	17	Mild	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	2019-02-04 (328)	2	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ 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

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J107806	darbepoetin	ASIAN	F	79	Large intestine polyp/ Gastrointestinal disorders	大腸ポリープ/ 胃腸障害	2019-03-08 (242)	12	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J107902	darbepoetin	ASIAN	F	71	Hepatic function abnormal/ Hepatobiliary disorders	肝機能異常/ 肝胆道系障害	2019-02-28 (289)	47	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J107904	MT-6548	ASIAN	M	50	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2019-04-16 (303)	112	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J108001	darbepoetin	ASIAN	M	66	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2019-01-08 (175)	91	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J108201	darbepoetin	ASIAN	F	78	Hip fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	股関節部骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-12-10 (223)	71	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2018-12-25 (238)	56	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
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)	119	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J108402	MT-6548	ASIAN	F	79	Dermatomyositis/ Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚筋炎/ 皮膚および皮下組織障害	2018-12-14 (241)	97	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	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	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	J108903	darbepoetin	ASIAN	F	78	Acute kidney injury/ Renal and urinary disorders	急性腎障害/ 腎および尿路障害	2019-01-12 (271)	16	Moderate	Y/5	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J108909	darbepoetin	ASIAN	M	70	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2019-04-03 (358)	50	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J108911	darbepoetin	ASIAN	F	71	Ischaemic enteritis/ Gastrointestinal disorders	虚血性小腸炎/ 胃腸障害	2018-09-20 (172)	8	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J01	J108918	MT-6548	ASIAN	M	79	Large intestine polyp/ Gastrointestinal disorders	大腸ポリープ/ 胃腸障害	2019-01-11 (250)	5	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J117601	darbepoetin	ASIAN	M	63	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
						Cardiac failure acute/ Cardiac disorders	急性心不全/ 心臓障害	2019-04-24 (287)	84	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Renal failure/ Renal and urinary disorders	腎不全/ 腎および尿路障害	2019-06-18 (342)	45	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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
						Haemodialysis complication/ Injury, poisoning and procedural complications	血液透析合併症/ 傷害、中毒および処置合併症	2019-04-15 (309)	42	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
MT-6548-J03	J301206	MT-6548	ASIAN	M	74	Angina pectoris/ Cardiac disorders	狭心症/ 心臓障害	2019-07-02 (393)	10	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
MT-6548-J03	J301305	MT-6548	ASIAN	M	74	Thrombotic cerebral infarction/ Nervous system disorders	血栓性脳梗塞/ 神経系障害	2019-03-25 (278)	102	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J301306	darbepoetin	ASIAN	M	73	Inguinal hernia/ Gastrointestinal disorders	鼠径ヘルニア/ 胃腸障害	2019-06-13 (352)	19	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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)	384	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J302804	MT-6548	ASIAN	F	63	Laryngeal papilloma/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	喉頭乳頭腫/ 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）	2018-12-06 (199)	15	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
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	J302906	darbepoetin	ASIAN	M	69	Peripheral arterial occlusive disease/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞性疾患/ 血管障害	2019-02-25 (274)	5	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Angina pectoris/ Cardiac disorders	狭心症/ 心臓障害	2019-03-18 (295)	3	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J303208	darbepoetin	ASIAN	M	69	Cerebral infarction/ Nervous system disorders	脳梗塞/ 神経系障害	2019-05-30 (367)	41	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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
						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	J303801	MT-6548	ASIAN	F	70	Arteriovenous fistula site haemorrhage/ Injury, poisoning and procedural complications	動静脈瘻部位出血/ 傷害、中毒および処置合併症	2018-11-12 (183)	24	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Shunt infection/ Infections and infestations	シャント感染/ 感染症および寄生虫症	2018-11-12 (183)	24	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J304102	darbepoetin	ASIAN	M	71	Synovial cyst/ Musculoskeletal and connective tissue disorders	滑液嚢腫/ 筋骨格系および結合組織障害	2018-12-21 (193)	22	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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)	73	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	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)	73	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	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
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)	228	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	J308001	darbepoetin	ASIAN	M	70	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	2019-03-29 (299)	4	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J308003	darbepoetin	ASIAN	F	69	Aortic valve stenosis/ Cardiac disorders	大動脈弁狭窄/ 心臓障害	2019-02-18 (239)	111	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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
MT-6548-J03	J309004	MT-6548	ASIAN	M	68	Facial paralysis/ Nervous system disorders	顔面麻痺/神経系障害	2019-02-06 (241)	139	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
						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	2019-03-11 (274)	2	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						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	2019-03-20 (283)	97	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J309101	MT-6548	ASIAN	F	64	Rectal ulcer/ Gastrointestinal disorders	直腸潰瘍/ 胃腸障害	2019-02-28 (269)	29	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted
						Coronary artery stenosis/ Cardiac disorders	冠動脈狭窄/ 心臓障害	2019-02-05 (246)	148	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
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
						Pneumonia/ Infections and infestations	肺炎/ 感染症および寄生虫症	2019-01-09 (220)	14	Mild	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Peripheral arterial occlusive disease/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞性疾患/ 血管障害	2019-02-07 (249)	14	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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	J309305	darbepoetin	ASIAN	M	60	Renal transplant/ Surgical and medical procedures	腎移植/ 外科および内科処置	2019-01-02 (213)	39	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J309605	darbepoetin	ASIAN	F	40	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	2019-02-05 (259)	2	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Mediastinal mass/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	縦隔腫瘤/ 呼吸器、胸郭および縦隔障害	2019-06-14 (388)	29	Moderate	Y/3	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 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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
						Hydrocele male infected/ Infections and infestations	感染性陰嚢水瘤/ 感染症および寄生虫症	2019-01-07 (239)	26	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						Scrotal haematoma/ Injury, poisoning and procedural complications	陰嚢血腫/ 傷害、中毒および処置合併症	2019-01-10 (242)	23	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	2019-05-23 (375)	7	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
						Subdural haematoma/ Injury, poisoning and procedural complications	硬膜下血腫/ 傷害、中毒および処置合併症	2019-05-24 (376)	29	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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	J310304	MT-6548	ASIAN	M	81	Decreased appetite/ Metabolism and nutrition disorders	食欲減退/ 代謝および栄養障害	2019-03-22 (291)	47	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J310307	MT-6548	ASIAN	F	73	Peripheral arterial occlusive disease/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞性疾患/ 血管障害	2019-05-10 (341)	16	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
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
						Squamous cell carcinoma of skin/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and po	皮膚有棘細胞癌/ 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）	2019-06-11 (366)	28	Mild	Y/5	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable
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)	288	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)	266	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J310407	darbepoetin	ASIAN	F	59	Myocardial ischaemia/ Cardiac disorders	心筋虚血/ 心臓障害	2019-01-29 (233)	3	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J310502	MT-6548	ASIAN	F	73	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	2019-01-01 (226)	184	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
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	J310801	MT-6548	ASIAN	F	67	Rotator cuff syndrome/ Musculoskeletal and connective tissue disorders	肩回旋筋腱板症候群/ 筋骨格系および結合組織障害	2019-04-03 (325)	84	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J310803	MT-6548	ASIAN	M	74	Tibia fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	脛骨骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2019-06-05 (352)	42	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
						Tibia fracture/ Injury, poisoning and procedural complications	脛骨骨折/ 傷害、中毒および処置合併症	2019-06-05 (352)	42	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J310901	darbepoetin	ASIAN	F	59	Renal transplant/ Surgical and medical procedures	腎移植/ 外科および内科処置	2019-03-15 (313)	41	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	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	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	J311002	MT-6548	ASIAN	M	79	Arteriosclerosis coronary artery/ Cardiac disorders	冠動脈硬化症/ 心臓障害	2019-03-26 (330)	71	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J311201	darbepoetin	ASIAN	F	54	Large intestine polyp/ Gastrointestinal disorders	大腸ポリープ/ 胃腸障害	2018-10-23 (170)	2	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
						Cardiac failure congestive/ Cardiac disorders	うっ血性心不全/ 心臓障害	2019-01-27 (238)	16	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J311305	darbepoetin	ASIAN	M	76	Renal cell carcinoma/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	腎細胞癌/ 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）	2018-10-12 (193)	67	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J311404	MT-6548	ASIAN	M	75	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-12-19 (184)	1	Severe	Y/1	No Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J311602	darbepoetin	ASIAN	M	67	Large intestine polyp/ Gastrointestinal disorders	大腸ポリープ/ 胃腸障害	2019-03-06 (296)	7	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J311608	darbepoetin	ASIAN	F	67	Cardiac valve disease/ Cardiac disorders	心臓弁膜疾患/ 心臓障害	2019-06-12 (373)	21	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
MT-6548-J03	J312201	darbepoetin	ASIAN	M	68	Diverticulitis/ Infections and infestations	憩室炎/ 感染症および寄生虫症	2018-09-04 (183)	36	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
						Urethral neoplasm/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	尿道新生物/ 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）	2018-08-26 (174)	80	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
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

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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
						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	2019-01-09 (289)	4	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						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	2018-10-11 (199)	2	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
						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	2019-04-08 (378)	2	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Not Applicable
MT-6548-J03	J312301	darbepoetin	ASIAN	M	55	Procedural hypotension/ Injury, poisoning and procedural complications	処置による低血圧/ 傷害、中毒および処置合併症	2019-02-16 (251)	1	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J312504	darbepoetin	ASIAN	M	82	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	2019-02-18 (281)	12	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J312703	MT-6548	ASIAN	M	55	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	2018-11-12 (183)	225	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
						Myelopathy/ Nervous system disorders	脊髄症/ 神経系障害	2019-04-01 (323)	85	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
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)	246	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	J313102	darbepoetin	ASIAN	M	68	Prostate cancer/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	前立腺癌/ 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）	2019-04-08 (344)	59	Mild	Y/5	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed
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)	27	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J313301	darbepoetin	ASIAN	F	83	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）	2019-04-01 (316)	50	Severe	Y/3, 5	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J313401	darbepoetin	ASIAN	M	68	Atrial fibrillation/ Cardiac disorders	心房細動/ 心臓障害	2019-02-26 (317)	8	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J313402	MT-6548	ASIAN	M	80	Large intestine polyp/ Gastrointestinal disorders	大腸ポリープ/ 胃腸障害	2019-04-02 (317)	2	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J313410	MT-6548	ASIAN	F	48	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	2019-01-09 (234)	10	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J313418	MT-6548	ASIAN	F	78	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	2019-03-19 (282)	77	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J313501	darbepoetin	ASIAN	F	59	Angina pectoris/ Cardiac disorders	狭心症/ 心臓障害	2019-02-27 (324)	44	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J313503	darbepoetin	ASIAN	F	57	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	2019-01-07 (246)	11	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ 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

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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
MT-6548-J03	J314709	darbepoetin	ASIAN	M	63	Supraventricular tachyarrhythmia/ Cardiac disorders	上室性頻脈性不整脈/ 心臓障害	2019-04-17 (331)	7	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
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	J315203	MT-6548	ASIAN	F	71	Intracranial aneurysm/ Nervous system disorders	頭蓋内動脈瘤/ 神経系障害	2019-03-17 (293)	115	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J315602	darbepoetin	ASIAN	M	58	Angina pectoris/ Cardiac disorders	狭心症/ 心臓障害	2018-12-05 (199)	11	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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)	28	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	J315802	darbepoetin	ASIAN	M	64	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	2019-02-25 (260)	40	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
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	J316008	darbepoetin	ASIAN	M	68	Pericarditis/ Cardiac disorders	心膜炎/ 心臓障害	2019-03-04 (253)	15	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J316201	darbepoetin	ASIAN	M	73	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）	2019-03-05 (282)	32	Mild	Y/5	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Not Applicable

表 2.7.4.8－17　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J316304	MT-6548	ASIAN	M	74	Influenza/ Infections and infestations	インフルエンザ/ 感染症および寄生虫症	2019-01-15 (233)	7	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J03	J316504	MT-6548	ASIAN	F	42	Bacterial infection/ Infections and infestations	細菌感染/ 感染症および寄生虫症	2019-06-10 (358)	30	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Not Applicable
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
						Cardiac failure congestive/ Cardiac disorders	うっ血性心不全/ 心臓障害	2018-12-19 (185)	8	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Listing 1 より引用（一部改変）

(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 2.7.4.8－18 及び表 2.7.4.8－19 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 27.8%（42／151 名）及び 32.0%（49／153 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 4.6%（7 名），darbepoetin 群 7.2%（11 名），以下同順に記載する｝，腎機能障害｛4.0%（6 名），3.9%（6 名）｝，末期腎疾患｛2.0%（3 名），0.7%（1 名）｝，白内障｛2.0%（3 名），0.0%（0 名）｝，肺炎｛1.3%（2 名），2.0%（3 名）｝，うっ血性心不全｛1.3%（2 名），0.0%（0 名）｝，腎不全｛1.3%（2 名），0.7%（1 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．

表 2.7.4.8－18　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Subjects with at least one serious adverse event		42(27.8)	49(32.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10(6.6)	6(3.9)
Pneumonia	肺炎	2(1.3)	3(2.0)
Diverticulitis	憩室炎	1(0.7)	1(0.7)
Renal cyst infection	腎嚢胞感染	1(0.7)	1(0.7)
Cellulitis	蜂巣炎	1(0.7)	0(0.0)
Mediastinal abscess	縦隔洞膿瘍	1(0.7)	0(0.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	1(0.7)	0(0.0)
Periodontitis	歯周炎	1(0.7)	0(0.0)
Pneumonia chlamydial	クラミジア性肺炎	1(0.7)	0(0.0)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1(0.7)	0(0.0)
Urinary tract infection	尿路感染	1(0.7)	0(0.0)
Abscess limb	四肢膿瘍	1(0.7)	0(0.0)
Cystitis	膀胱炎	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)	4(2.6)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0(0.0)	1(0.7)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(0.7)
Keratoacanthoma	ケラトアカントーマ	0(0.0)	1(0.7)
Renal cancer	腎癌	0(0.0)	1(0.7)
Renal cancer metastatic	遠隔転移を伴う腎癌	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.4.8－18　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(0.7)	5(3.3)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1(0.7)	1(0.7)
Fluid retention	体液貯留	1(0.7)	0(0.0)
Dehydration	脱水	0(0.0)	2(1.3)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	0(0.0)	1(0.7)
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	3(2.0)	0(0.0)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1(0.7)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.7)	0(0.0)
Presyncope	失神寸前の状態	1(0.7)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	3(2.0)	0(0.0)
Cataract	白内障	3(2.0)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	5(3.3)	3(2.0)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2(1.3)	0(0.0)
Cardiac failure	心不全	1(0.7)	0(0.0)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(0.7)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.7)	0(0.0)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1(0.7)	0(0.0)
Cardiac failure acute	急性心不全	0(0.0)	2(1.3)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	1(0.7)
Vascular disorders	血管障害	1(0.7)	1(0.7)
Vascular rupture	血管破裂	1(0.7)	0(0.0)
Peripheral artery aneurysm	末梢動脈瘤	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.4.8－18　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3(2.0)	6(3.9)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1(0.7)	1(0.7)
Abdominal pain	腹痛	1(0.7)	0(0.0)
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	1(0.7)	0(0.0)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0(0.0)	2(1.3)
Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	0(0.0)	1(0.7)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0(0.0)	1(0.7)
Ischaemic enteritis	虚血性小腸炎	0(0.0)	1(0.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3(2.0)	1(0.7)
Bile duct stone	胆管結石	1(0.7)	0(0.0)
Cholecystitis	胆嚢炎	1(0.7)	0(0.0)
Cholelithiasis	胆石症	1(0.7)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0(0.0)	1(0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1(0.7)	0(0.0)
Dermatomyositis	皮膚筋炎	1(0.7)	0(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2(1.3)	2(1.3)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1(0.7)	1(0.7)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1(0.7)	0(0.0)
Osteoarthritis	変形性関節症	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.4.8－18　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	18(11.9)	21(13.7)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	7(4.6)	11(7.2)
Renal impairment	腎機能障害	6(4.0)	6(3.9)
End stage renal disease	末期腎疾患	3(2.0)	1(0.7)
Renal failure	腎不全	2(1.3)	1(0.7)
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	0(0.0)	1(0.7)
Acute kidney injury	急性腎障害	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	2(1.3)	2(1.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1(0.7)	2(1.3)
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)

表 2.7.4.8－18　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6(4.0)	7(4.6)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	2(1.3)	0(0.0)
Femoral neck fracture	大腿骨頸部骨折	1(0.7)	1(0.7)
Seroma	漿液腫	1(0.7)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(0.7)	0(0.0)
Shunt stenosis	シャント狭窄	1(0.7)	0(0.0)
Femur fracture	大腿骨骨折	0(0.0)	1(0.7)
Hip fracture	股関節部骨折	0(0.0)	1(0.7)
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)
Bone contusion	骨挫傷	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_1.sas

5.3.5.1—8 表 12.3.1—1 より引用

表 2.7.4.8－19　重篤な副作用の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Subjects with at least one 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_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.1.5.1 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 2.7.4.8－20 及び表 2.7.4.8－21 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 25.3%（41／162 名）及び 27.3%（44／161 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シャント狭窄｛MT-6548 群 2.5%（4 名），darbepoetin 群 2.5%（4 名），以下同順に記載する｝，シャント閉塞｛2.5%（4 名），1.9%（3 名）｝，肺炎｛1.9%（3 名），0.6%（1 名）｝，末梢動脈閉塞性疾患｛1.2%（2 名），1.2%（2 名）｝，胃腸炎｛1.2%（2 名），0.0%（0 名）｝，食欲減退｛1.2%（2 名），0.0%（0 名）｝及びうっ血性心不全｛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 2.7.4.8－20　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects with at least one serious adverse event		41(25.3)	44(27.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9(5.6)	7(4.3)
Pneumonia	肺炎	3(1.9)	1(0.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	2(1.2)	0(0.0)
Hydrocele male infected	感染性陰嚢水瘤	1(0.6)	0(0.0)
Influenza	インフルエンザ	1(0.6)	0(0.0)
Hepatic cyst infection	肝嚢胞感染	1(0.6)	0(0.0)
Shunt infection	シャント感染	1(0.6)	0(0.0)
Bacterial infection	細菌感染	1(0.6)	0(0.0)
Device related infection	医療機器関連感染	1(0.6)	0(0.0)
Diverticulitis	憩室炎	0(0.0)	1(0.6)
Herpes zoster	帯状疱疹	0(0.0)	1(0.6)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	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）	4(2.5)	5(3.1)
Breast cancer	乳癌	1(0.6)	1(0.6)
Gastric cancer	胃癌	1(0.6)	1(0.6)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	1(0.6)	0(0.0)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1(0.6)	0(0.0)
Prostate cancer	前立腺癌	0(0.0)	1(0.6)
Urethral neoplasm	尿道新生物	0(0.0)	1(0.6)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.4.8－20　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
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	3(1.9)	0(0.0)
Decreased appetite	食欲減退	2(1.2)	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	5(3.1)	4(2.5)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	3(1.9)
Facial paralysis	顔面麻痺	1(0.6)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.6)	0(0.0)
Myelopathy	脊髄症	1(0.6)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)
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)
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)

表 2.7.4.8－20　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Cardiac disorders	心臓障害	7(4.3)	11(6.8)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2(1.2)	0(0.0)
Angina pectoris	狭心症	1(0.6)	3(1.9)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1(0.6)	1(0.6)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.6)	1(0.6)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1(0.6)	0(0.0)
Cardiac failure	心不全	1(0.6)	0(0.0)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0(0.0)	1(0.6)
Atrial fibrillation	心房細動	0(0.0)	1(0.6)
Pericarditis	心膜炎	0(0.0)	1(0.6)
Coronary artery perforation	冠動脈穿孔	0(0.0)	1(0.6)
Cardiac valve disease	心臓弁膜疾患	0(0.0)	1(0.6)
Supraventricular tachyarrhythmia	上室性頻脈性不整脈	0(0.0)	1(0.6)
Vascular disorders	血管障害	2(1.2)	3(1.9)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2(1.2)	2(1.2)
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)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	1(0.6)
Mediastinal mass	縦隔腫瘤	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.4.8－20　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3(1.9)	5(3.1)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1(0.6)	2(1.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1(0.6)	0(0.0)
Rectal ulcer	直腸潰瘍	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)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	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)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2(1.2)	1(0.6)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1(0.6)	0(0.0)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1(0.6)	0(0.0)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0(0.0)	1(0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1(0.6)	0(0.0)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1(0.6)	0(0.0)

表 2.7.4.8－20　重篤な有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）（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	13(8.0)	14(8.7)
Shunt stenosis	シャント狭窄	4(2.5)	4(2.5)
Shunt occlusion	シャント閉塞	4(2.5)	3(1.9)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1(0.6)	1(0.6)
Scrotal haematoma	陰嚢血腫	1(0.6)	0(0.0)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1(0.6)	0(0.0)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1(0.6)	0(0.0)
Tibia fracture	脛骨骨折	1(0.6)	0(0.0)
Arteriovenous fistula site haemorrhage	動静脈瘻部位出血	1(0.6)	0(0.0)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1(0.6)	0(0.0)
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	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)
Procedural hypotension	処置による低血圧	0(0.0)	1(0.6)
Haemodialysis complication	血液透析合併症	0(0.0)	1(0.6)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0(0.0)	2(1.2)
Renal transplant	腎移植	0(0.0)	2(1.2)

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_1.sas

5.3.5.1—9 表 12.3.1—1 より引用

表 2.7.4.8－21　重篤な副作用の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects with at least one 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_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.1.5.1 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 2.7.4.8－22 及び表 2.7.4.8－23 に示した．

重篤な有害事象の発現割合は全体で 24.7%（119／481 名）であった．

全体で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は，慢性腎臓病 1.7%（8 名），シャント狭窄 1.7%（8 名），腎機能障害 1.5%（7 名），肺炎 1.2%（6 名），末梢動脈閉塞性疾患 1.0%（5 名），シャント閉塞 1.0%（5 名），うっ血性心不全 0.8%（4 名），末期腎疾患 0.8%（4 名），脊椎圧迫骨折 0.8%（4 名），腹膜炎 0.6%（3 名），白内障 0.6%（3 名），心筋虚血 0.6%（3 名）及び動静脈瘻手術 0.6%（3 名）であった．特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった．

重篤な副作用の発現割合は全体で 0.4%（2 名）であった．治療期間 II 期で新たに発現した重篤な副作用はなく，全体として重篤な副作用の発現割合は低かった．

表 2.7.4.8－22　重篤な有害事象の内訳（ISS-1／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	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		53(26.2)	54(22.8)	12(28.6)	119(24.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12(5.9)	11(4.6)	5(11.9)	28(5.8)
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)
Influenza	インフルエンザ	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
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)
Diverticulitis	憩室炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Mediastinal abscess	縦隔洞膿瘍	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)
Periodontitis	歯周炎	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)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Urinary tract infection	尿路感染	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Abscess limb	四肢膿瘍	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)
Hydrocele male infected	感染性陰嚢水瘤	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)
Shunt infection	シャント感染	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)
Bacterial infection	細菌感染	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)

表 2.7.4.8－22　重篤な有害事象の内訳（ISS-1／52 週）（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(%)
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)	4(1.7)	0(0.0)	4(0.8)
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)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	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)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(0.5)	3(1.3)	0(0.0)	4(0.8)
Decreased appetite	食欲減退	0(0.0)	2(0.8)	0(0.0)	2(0.4)
Fluid retention	体液貯留	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
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)
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)

表 2.7.4.8－22　重篤な有害事象の内訳（ISS-1／52 週）（続き）

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(%)
Nervous system disorders	神経系障害	4(2.0)	7(3.0)	1(2.4)	12(2.5)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
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)
Presyncope	失神寸前の状態	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	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)
Facial paralysis	顔面麻痺	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Myelopathy	脊髄症	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)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Eye disorders	眼障害	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)
Cataract	白内障	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)
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)

表 2.7.4.8－22　重篤な有害事象の内訳（ISS-1／52 週）（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(%)
Cardiac disorders	心臓障害	5(2.5)	8(3.4)	2(4.8)	15(3.1)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2(1.0)	2(0.8)	0(0.0)	4(0.8)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.5)	1(0.4)	1(2.4)	3(0.6)
Cardiac failure	心不全	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(0.5)	0(0.0)	1(2.4)	2(0.4)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Angina pectoris	狭心症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	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)
Vascular disorders	血管障害	1(0.5)	4(1.7)	2(4.8)	7(1.5)
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)
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)

表 2.7.4.8－22　重篤な有害事象の内訳（ISS-1／52 週）（続き）

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(%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4(2.0)	5(2.1)	2(4.8)	11(2.3)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	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)
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	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)
Rectal ulcer	直腸潰瘍	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	4(2.0)	2(0.8)	0(0.0)	6(1.2)
Bile duct stone	胆管結石	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
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)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Dermatomyositis	皮膚筋炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2(1.0)	2(0.8)	0(0.0)	4(0.8)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)

表 2.7.4.8－22　重篤な有害事象の内訳（ISS-1／52 週）（続き）

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(%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	21(10.4)	1(0.4)	0(0.0)	22(4.6)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	7(3.5)	1(0.4)	0(0.0)	8(1.7)
Renal impairment	腎機能障害	7(3.5)	0(0.0)	0(0.0)	7(1.5)
End stage renal disease	末期腎疾患	4(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.8)
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)

表 2.7.4.8－22　重篤な有害事象の内訳（ISS-1／52 週）（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	6(3.0)	19(8.0)	3(7.1)	28(5.8)
Shunt stenosis	シャント狭窄	1(0.5)	7(3.0)	0(0.0)	8(1.7)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	4(1.7)	1(2.4)	5(1.0)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	3(1.5)	1(0.4)	0(0.0)	4(0.8)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
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)
Scrotal haematoma	陰嚢血腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Tibia fracture	脛骨骨折	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Arteriovenous fistula site haemorrhage	動静脈瘻部位出血	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_4_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.4.1 より引用

表 2.7.4.8－23　重篤な副作用の内訳（ISS-1／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	HD (N=237) n(%)	PD (N=42) n(%)	Total (N=481) n(%)
Subjects with at least one 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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_4_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.4.2 より引用

2.7.4.8.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.8.2.1.4.1　中止に至った有害事象

MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 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 2.7.4.8－24 に示した.

表 2.7.4.8－24　中止に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）

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	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	2019-02-05 (271)	45	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J101001	MT-6548	ASIAN	M	85	Vascular rupture/ Vascular disorders	血管破裂/ 血管障害	2018-07-23 (154)	74	Moderate	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	J103006	darbepoetin	ASIAN	M	67	Cognitive disorder/ Nervous system disorders	認知障害/ 神経系障害	2019-04-23 (295)	66	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
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)	47	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn

表 2.7.4.8－24　中止に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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	J105401	MT-6548	ASIAN	F	85	Gastritis/ Gastrointestinal disorders	胃炎/ 胃腸障害	2018-10-04 (165)	26	Severe	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
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	J107902	darbepoetin	ASIAN	F	71	Hepatic function abnormal/ Hepatobiliary disorders	肝機能異常/ 肝胆道系障害	2019-02-28 (289)	47	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J108402	MT-6548	ASIAN	F	79	Dermatomyositis/ Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚筋炎/ 皮膚および皮下組織障害	2018-12-14 (241)	97	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn

表 2.7.4.8－24　中止に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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-J01	J117201	MT-6548	ASIAN	M	70	Renal impairment/ Renal and urinary disorders	腎機能障害/ 腎および尿路障害	2019-05-22 (337)	57	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn

表 2.7.4.8－24　中止に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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
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

表 2.7.4.8－24　中止に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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	J308003	darbepoetin	ASIAN	F	69	Aortic valve stenosis/ Cardiac disorders	大動脈弁狭窄/ 心臓障害	2019-02-18 (239)	111	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J309305	darbepoetin	ASIAN	M	60	Renal transplant/ Surgical and medical procedures	腎移植/ 外科および内科処置	2019-01-02 (213)	39	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J310304	MT-6548	ASIAN	M	81	Decreased appetite/ Metabolism and nutrition disorders	食欲減退/ 代謝および栄養障害	2019-03-22 (291)	47	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J310307	MT-6548	ASIAN	F	73	Peripheral arterial occlusive disease/ Vascular disorders	末梢動脈閉塞性疾患/ 血管障害	2019-05-10 (341)	16	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ 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	J310901	darbepoetin	ASIAN	F	59	Renal transplant/ Surgical and medical procedures	腎移植/ 外科および内科処置	2019-03-15 (313)	41	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Withdrawn

表 2.7.4.8－24　中止に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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	J311201	darbepoetin	ASIAN	F	54	Hepatic function abnormal/ Hepatobiliary disorders	肝機能異常/ 肝胆道系障害	2018-12-24 (232)	43	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J311204	darbepoetin	ASIAN	F	71	Hepatic function abnormal/ Hepatobiliary disorders	肝機能異常/ 肝胆道系障害	2018-11-26 (190)	184	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J311208	MT-6548	ASIAN	F	70	Cardiac failure congestive/ Cardiac disorders	うっ血性心不全/ 心臓障害	2018-08-12 (70)	169	Mild	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J311404	MT-6548	ASIAN	M	75	Chronic kidney disease/ Renal and urinary disorders	慢性腎臓病/ 腎および尿路障害	2018-12-19 (184)	1	Severe	Y/1	No Reasonable Possibility	Fatal	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J312201	darbepoetin	ASIAN	M	68	Urethral neoplasm/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	尿道新生物/ 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）	2018-08-26 (174)	80	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn

表 2.7.4.8－24　中止に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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	J313201	MT-6548	ASIAN	M	63	Cardiac dysfunction/ Cardiac disorders	心機能障害/ 心臓障害	2019-02-05 (260)	92	Mild	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J313301	darbepoetin	ASIAN	F	83	Blood pressure increased/ Investigations	血圧上昇/ 臨床検査	2018-09-05 (108)	258	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J313418	MT-6548	ASIAN	F	78	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	2019-03-19 (282)	77	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
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

表 2.7.4.8－24　中止に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J316008	darbepoetin	ASIAN	M	68	Pericarditis/ Cardiac disorders	心膜炎/ 心臓障害	2019-03-04 (253)	15	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J316201	darbepoetin	ASIAN	M	73	Haemoglobin decreased/ Investigations	ヘモグロビン減少/ 臨床検査	2019-02-18 (267)	47	Mild	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J03	J316904	darbepoetin	ASIAN	M	76	Age-related macular degeneration/ Eye disorders	加齢黄斑変性/ 眼障害	2019-01-05 (216)	60	Mild	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Withdrawn

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Listing 3 より引用（一部改変）

(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 2.7.4.8－25 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 6.6%（10／151 名）及び 3.9%（6／153 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 2.7.4.8－25　中止に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation		10(6.6)	6(3.9)
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)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	2(1.3)
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0(0.0)	1(0.7)
Cognitive disorder	認知障害	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)
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	4(2.6)	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)
Gastritis	胃炎	1(0.7)	0(0.0)
Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血	1(0.7)	0(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0(0.0)	1(0.7)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0(0.0)	1(0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1(0.7)	0(0.0)
Dermatomyositis	皮膚筋炎	1(0.7)	0(0.0)

表 2.7.4.8－25　中止に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2(1.3)	2(1.3)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1(0.7)	1(0.7)
Renal impairment	腎機能障害	1(0.7)	0(0.0)
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)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1(0.7)	0(0.0)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	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_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.1.7.1 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 2.7.4.8－26 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 9.9%（16／162 名）及び 8.7%（14／161 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．治療期間 II 期で薬疹の発現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 2.7.4.8－26　中止に至った有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation		16(9.9)	14(8.7)
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)	1(0.6)
Breast cancer	乳癌	1(0.6)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	1(0.6)	0(0.0)
Urethral neoplasm	尿道新生物	0(0.0)	1(0.6)
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)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	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)	2(1.2)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	2(1.2)
Eye disorders	眼障害	0(0.0)	1(0.6)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0(0.0)	1(0.6)
Cardiac disorders	心臓障害	2(1.2)	2(1.2)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1(0.6)	0(0.0)
Cardiac dysfunction	心機能障害	1(0.6)	0(0.0)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0(0.0)	1(0.6)
Pericarditis	心膜炎	0(0.0)	1(0.6)
Vascular disorders	血管障害	1(0.6)	1(0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1(0.6)	0(0.0)
Peripheral artery aneurysm rupture	末梢動脈瘤破裂	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.4.8－26　中止に至った有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0(0.0)	2(1.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0(0.0)	2(1.2)
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)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1(0.6)	0(0.0)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	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)	2(1.2)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1(0.6)	1(0.6)
Blood pressure increased	血圧上昇	0(0.0)	1(0.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1(0.6)	1(0.6)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1(0.6)	1(0.6)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0(0.0)	2(1.2)
Renal transplant	腎移植	0(0.0)	2(1.2)

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_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.1.7.1 より引用

(2)　ISS-1

中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8－27 に示した．

中止に至った有害事象の発現割合は，全体で 7.9%（38／481 名）であった．

全体で 3 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 0.6%（3 名）であった．治療期間 II 期でヘモグロビン減少の発現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 7.9%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 2.7.4.8－27　中止に至った有害事象の内訳（ISS-1／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	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		14(6.9)	21(8.9)	3(7.1)	38(7.9)
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)
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)
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	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)	2(0.8)	1(2.4)	4(0.8)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Cardiac dysfunction	心機能障害	0(0.0)	1(0.4)	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 2.7.4.8－27　中止に至った有害事象の内訳（ISS-1／52 週）（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)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)
Vascular rupture	血管破裂	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4(2.0)	2(0.8)	0(0.0)	6(1.2)
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)
Gastritis	胃炎	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	1(0.5)	3(1.3)	0(0.0)	4(0.8)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	2(0.8)	0(0.0)	2(0.4)
Dermatomyositis	皮膚筋炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
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	5(2.5)	1(0.4)	0(0.0)	6(1.2)
Renal impairment	腎機能障害	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1(0.5)	1(0.4)	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)
End stage renal disease	末期腎疾患	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)

表 2.7.4.8－27　中止に至った有害事象の内訳（ISS-1／52 週）（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(%)
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)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1(0.5)	1(0.4)	1(2.4)	3(0.6)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_5_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.5.1 より引用

2.7.4.8.2.1.4.2　治験薬の減量・休薬に至った有害事象

MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 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 2.7.4.8－28 に示した.

表 2.7.4.8－28　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）

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	J100401	darbepoetin	ASIAN	F	81	Hypertension/ Vascular disorders	高血圧/ 血管障害	2018-09-18 (113)	302	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)	243	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ 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)	330	Mild	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Dose Reduced
						Myocardial ischaemia/ Cardiac disorders	心筋虚血/ 心臓障害	2019-01-01 (273)	96	Severe	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
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)	364	Mild	Y/5	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted

表 2.7.4.8－28　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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)	197	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ 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	J103005	MT-6548	ASIAN	F	71	Blood creatinine increased/ Investigations	血中クレアチニン増加/ 臨床検査	2019-02-25 (232)	29	Mild	N	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	J103403	MT-6548	ASIAN	F	66	Subarachnoid haemorrhage/ Nervous system disorders	くも膜下出血/ 神経系障害	2019-05-20 (354)	54	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Drug Interrupted
MT-6548-J01	J103404	MT-6548	ASIAN	M	71	Oesophageal achalasia/ Gastrointestinal disorders	食道アカラシア/ 胃腸障害	2019-03-05 (246)	134	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	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

表 2.7.4.8－28　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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-J01	J108918	MT-6548	ASIAN	M	79	Gastrooesophageal reflux disease/ Gastrointestinal disorders	胃食道逆流性疾患/ 胃腸障害	2018-12-19 (227)	183	Mild	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted

表 2.7.4.8－28　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	J301305	MT-6548	ASIAN	M	74	Thrombotic cerebral infarction/ Nervous system disorders	血栓性脳梗塞/ 神経系障害	2019-03-25 (278)	102	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	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	J309101	MT-6548	ASIAN	F	64	Rectal ulcer/ Gastrointestinal disorders	直腸潰瘍/ 胃腸障害	2019-02-28 (269)	29	Moderate	Y/3	No 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)	56	Mild	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Reduced
						Diarrhoea/ Gastrointestinal disorders	下痢/ 胃腸障害	2018-12-22 (186)	17	Moderate	N	Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted

表 2.7.4.8－28　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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
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)	286	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)	157	Moderate	N	Reasonable Possibility	Recovered/ 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

表 2.7.4.8－28　治験薬の減量・休薬に至った被験者一覧（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験／52 週）（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	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
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	J315203	MT-6548	ASIAN	F	71	Intracranial aneurysm/ Nervous system disorders	頭蓋内動脈瘤/ 神経系障害	2019-03-17 (293)	115	Mild	Y/3	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	Drug Interrupted
MT-6548-J03	J316304	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

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Listing 2 より引用（一部改変）

(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 2.7.4.8－29 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 7.3%（11／151 名）及び 2.6%（4／153 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 名が減量であり，治療期間 II 期では下痢による治験薬の減量・休薬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は MT-6548 群の方が多く認められた．

表 2.7.4.8－29　治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event		11(7.3)	4(2.6)
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(0.7)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	1(0.7)
Cardiac disorders	心臓障害	2(1.3)	0(0.0)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(0.7)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	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	5(3.3)	1(0.7)
Diarrhoea	下痢	3(2.0)	0(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1(0.7)	0(0.0)
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	1(0.7)	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)
Investigations	臨床検査	1(0.7)	0(0.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1(0.7)	0(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1(0.7)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(0.7)	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_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.1.8.1 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 2.7.4.8－30 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 8.0%（13／162 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，3 名が休薬，1 名が減量であった．1 名は，下痢によって治験薬を減量し回復したのち，再度下痢により休薬した.

治験薬の減量・休薬に至った有害事象は MT-6548 群の方が多く認められた.

表 2.7.4.8－30　治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event		13(8.0)	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	4(2.5)	1(0.6)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.6)	0(0.0)
Myoclonus	ミオクローヌス	1(0.6)	0(0.0)
Somnolence	傾眠	1(0.6)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6(3.7)	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)
Rectal ulcer	直腸潰瘍	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 16.2.5.3
Source: t_14_3_1_8_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.1.8.1 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 2.7.4.8－31 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，全体で 5.8%（28／481 名）であった.

全体で 3 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 1.2%(6 名）であった．下痢による治験薬の減量・休薬の内訳は，4 名が休薬，3 名が減量であった．1 名は，下痢によって治験薬を減量し回復したのち，再度下痢により休薬した.

治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は 5.8%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．下痢による治験薬の減量・休薬が最も多かったが，その発現割合は 1.2%であった.

表 2.7.4.8－31　治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳（ISS-1／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=202) n(%)	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		11(5.4)	15(6.3)	2(4.8)	28(5.8)
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	1(0.5)	5(2.1)	0(0.0)	6(1.2)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
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)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	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	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)

表 2.7.4.8－31　治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳（ISS-1／52 週）（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(%)	Total (N=481) n(%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5(2.5)	7(3.0)	0(0.0)	12(2.5)
Diarrhoea	下痢	3(1.5)	3(1.3)	0(0.0)	6(1.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
Rectal ulcer	直腸潰瘍	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)
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)
Investigations	臨床検査	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_6_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.6.1 より引用

2.7.4.8.2.1.4.3　救済治療に至った有害事象

ISS-1 において，救済治療に至った有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.8－32 に示した.

表 2.7.4.8－32　救済治療に至った被験者一覧（ISS-1／52 週）

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	J100202	darbepoetin	ASIAN	M	76	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	J101001	MT-6548	ASIAN	M	85	Vascular rupture/ Vascular disorders	血管破裂/ 血管障害	2018-07-23 (154)	74	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Withdrawn
MT-6548-J01	J102908	MT-6548	ASIAN	F	69	Vessel puncture site haemorrhage/ General disorders and administration site conditions	血管穿刺部位出血/ 一般・全身障害および投与部位の状態	2019-06-15 (334)	3	Mild	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548-J02	J204702	MT-6548	ASIAN	M	61	Nephrogenic anaemia/ Blood and lymphatic system disorders	腎性貧血/ 血液およびリンパ系障害	2018-06-07 (43)	29	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
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	J301304	MT-6548	ASIAN	F	75	Anaemia/ Blood and lymphatic system disorders	貧血/ 血液およびリンパ系障害	2018-12-26 (190)	108	Moderate	N	No Reasonable Possibility	Recovering /Resolving	Dose Not Changed
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
MT-6548-J03	J309101	MT-6548	ASIAN	F	64	Rectal ulcer/ Gastrointestinal disorders	直腸潰瘍/ 胃腸障害	2019-02-28 (269)	29	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Drug Interrupted

表 2.7.4.8－32　救済治療に至った被験者一覧（ISS-1／52 週）（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	Scrotal haematoma/ Injury, poisoning and procedural complications	陰嚢血腫/ 傷害、中毒および処置合併症	2019-01-10 (242)	23	Moderate	Y/3	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
MT-6548 -J03	J311602	darbepoetin	ASIAN	M	67	Haemoglobin decreased/ Investigations	ヘモグロビン減少/ 臨床検査	2018-12-27 (227)	27	Mild	N	No Reasonable Possibility	Recovered/ Resolved	Dose Not Changed
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	J316201	darbepoetin	ASIAN	M	73	Haemoglobin decreased/ Investigations	ヘモグロビン減少/ 臨床検査	2019-02-18 (267)	47	Mild	N	No Reasonable Possibility	Not Recovered/ Not Resolved	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	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

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Listing 4 より引用

(1)　対照薬との比較

1)　MT-6548-J01 試験

全集団における救済治療に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8－33 に示した．救済治療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 1.3%（2／151 名）及び 0.7%（1／153 名）であった．MT-6548 群における救済治療の内訳は，赤血球輸血の救済治療が 2 名であり , ESA 製剤及び瀉血の救済治療は認められなかった．

表 2.7.4.8－33　救済治療に至った有害事象の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Subjects with at least one adverse event leading to rescue therapy		2(1.3)	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	0(0.0)	1(0.7)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	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)
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	1(0.7)	0(0.0)

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_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.1.9.1 より引用

2)　MT-6548-J03 試験

救済治療に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8－34 に示した.

救済治療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 3.7%（6／162 名）及び 1.2%（2／161 名）であった. MT-6548 群における救済治療の内訳は，ESA 製剤の救済治療が 5 名，赤血球輸血の救済治療が 3 名であり，瀉血の救済治療は認められなかった. なお, 貧血及び直腸潰瘍により救済治療を実施した被験者は, ESA 製剤及び赤血球輸血の両方の救済治療を実施した.

表 2.7.4.8－34　救済治療に至った有害事象の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects with at least one adverse event leading to rescue therapy		6(3.7)	2(1.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3(1.9)	0(0.0)
Anaemia	貧血	2(1.2)	0(0.0)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1(0.6)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1(0.6)	0(0.0)
Rectal ulcer	直腸潰瘍	1(0.6)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	1(0.6)	2(1.2)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1(0.6)	2(1.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1(0.6)	0(0.0)
Scrotal haematoma	陰嚢血腫	1(0.6)	0(0.0)

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_1.sas

5.3.5.1—9 表 14.3.1.9.1 より引用

(2)　ISS-1

救済治療に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8－35 に示した．

救済治療に至った有害事象の発現割合は，全体で 2.9%（11／379 名）であった．

ESA 製剤の救済治療に至った有害事象は，全体で 7 名であった．内訳は，腎性貧血，貧血及びヘモグロビン減少が各 2 名，直腸潰瘍が 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 7 名であった．内訳は，血管破裂，血管穿刺部位出血，腎性貧血，貧血，直腸潰瘍，陰嚢血腫，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．

瀉血の救済治療に至った有害事象は認められなかった．

表 2.7.4.8－35　救済治療に至った有害事象の内訳（ISS-1／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 NDD (N=151) n(%)	MT-6548 HD (N=186) n(%)	MT-6548 PD (N=42) n(%)	MT-6548 Total (N=379) n(%)
Subjects with at least one adverse events leading to rescue therapy		2(1.3)	8(4.3)	1(2.4)	11(2.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0(0.0)	3(1.6)	1(2.4)	4(1.1)
Anaemia	貧血	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	2(0.5)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	0(0.0)	1(0.5)	1(2.4)	2(0.5)
Vascular disorders	血管障害	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Vascular rupture	血管破裂	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	2(0.5)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)
Rectal ulcer	直腸潰瘍	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)
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)	1(0.3)
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)
Investigations	臨床検査	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	2(0.5)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	2(0.5)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	2(0.5)
Scrotal haematoma	陰嚢血腫	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)
Pelvic fracture	骨盤骨折	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.3)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Note(s): The subjects in CI-0021 and CI-0022 were not included in this table.
Source: t_14_3_1_7_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.7.1 より引用

2.7.4.8.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.8.2.1.5.1　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―53 及び表 2.7.4.9―54 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 49.0%（74／151 名），dabepoetin 群 49.7%（76／153 名），以下同順に記載する}，「胃腸障害」{39.1%（59 名），36.6%（56 名）}，「皮膚および皮下組織障害」{23.2%（35 名），27.5%（42 名）} 及び「筋骨格系および結合組織障害」{20.5%（31 名），22.9%（35 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，投与群間に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」{7.3%（11 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―55 及び表 2.7.4.9―56 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 66.0%（107／162 名），dabepoetin 群 68.9%（111／161 名），以下同順に記載する}，「傷害、中毒および処置合併症」{46.3%（75 名），54.0%（87 名）}，「胃腸障害」{40.7%（66 名），50.3%（81 名）}，「筋骨格系および結合組織障害」{40.7%（66 名），34.8%（56 名）}，「皮膚および皮下組織障害」{34.6%（56 名），23.0%（37 名）}，「神経系障害」{22.2%（36 名），14.9%（24 名）} 及び「眼障害」{21.6%（35 名），21.7%（35 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―57 及び表 2.7.4.9―58 に示した.

全体の有害事象の発現割合が 20%以上の SOC は，「感染症および寄生虫症」52.0%（250／481 名），「胃腸障害」37.6%（181 名），「傷害，中毒および処置合併症」29.1%（140 名），「筋骨格系および結合組織障害」24.1%（116 名）及び「皮膚および皮下組織障害」22.2%

（107 名）であった．

全体の副作用の発現割合が 20%以上の 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」7.3%（35 名）であった．

2.7.4.8.2.1.5.2　注目すべき有害事象

各注目すべき有害事象について，52 週間の評価時に集計対象とする PT のリストを表 2.7.4.9－75 に示した．

2.7.4.8.2.1.5.2.1　胃腸障害

(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 2.7.4.8－36 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 19.2%（29／151 名）及び 9.2%（14／153 名）であり，MT-6548 群の方が高かった．「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 11.9%（18 名），darbepoetin 群 5.2%（8 名），以下同順に記載する｝及び嘔吐｛6.6%（10 名），2.0%（3 名）｝であった．

「胃腸障害」に関する副作用は MT-6548 群で 5.3%（8 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった．「胃腸障害」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群の方が高かった．「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 2.7.4.8－36　注目すべき有害事象（胃腸障害）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) 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		29(19.2)	8(5.3)	14(9.2)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	29(19.2)	8(5.3)	14(9.2)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	18(11.9)	6(4.0)	8(5.2)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	10(6.6)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)
Nausea	悪心	6(4.0)	3(2.0)	5(3.3)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_1_1_1.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－37 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 24.7%（40／162 名）及び 24.8%（40／161 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 6.2%（10 名），darbepoetin 群 1.2%（2 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副作用は，認められなかった．

表 2.7.4.8－37　注目すべき有害事象（胃腸障害）の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) 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		40(24.7)	7(4.3)	40(24.8)	2(1.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	40(24.7)	7(4.3)	40(24.8)	2(1.2)
Diarrhoea	下痢	25(15.4)	4(2.5)	24(14.9)	2(1.2)
Nausea	悪心	10(6.2)	3(1.9)	2(1.2)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	10(6.2)	2(1.2)	17(10.6)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	2(1.2)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_1_1_2.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－38 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 21.2%（102／481 名）であった．全体で最も多かった「胃腸障害」に関する有害事象は下痢 13.5%（65 名）であった．

「胃腸障害」に関する副作用の発現割合は，全体で 5.8%（28 名）であった．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%（19 名）であった．

表 2.7.4.8－38　注目すべき有害事象（胃腸障害）の内訳（ISS-1／52 週）

MT-6548

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	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		35(17.3)	56(23.6)	11(26.2)	102(21.2)	12(5.9)	14(5.9)	2(4.8)	28(5.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	35(17.3)	56(23.6)	11(26.2)	102(21.2)	12(5.9)	14(5.9)	2(4.8)	28(5.8)
Diarrhoea	下痢	21(10.4)	36(15.2)	8(19.0)	65(13.5)	7(3.5)	10(4.2)	2(4.8)	19(4.0)
Nausea	悪心	9(4.5)	12(5.1)	3(7.1)	24(5.0)	5(2.5)	3(1.3)	0(0.0)	8(1.7)
Vomiting	嘔吐	11(5.4)	13(5.5)	4(9.5)	28(5.8)	1(0.5)	3(1.3)	0(0.0)	4(0.8)
Abdominal pain	腹痛	4(2.0)	4(1.7)	0(0.0)	8(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_1_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.1.2 より引用

2.7.4.8.2.1.5.2.2　頭痛

(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 2.7.4.8－39 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 3.3%（5／151 名）及び 4.6%（7／153 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 2.7.4.8－39　注目すべき有害事象（頭痛）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) 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		5(3.3)	0(0.0)	7(4.6)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	5(3.3)	0(0.0)	7(4.6)	0(0.0)
Headache	頭痛	5(3.3)	0(0.0)	7(4.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_2_1_1.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－40 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 8.0%（13／162 名）及び 3.1%（5／161 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 2.7.4.8－40　注目すべき有害事象（頭痛）の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) 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		13(8.0)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	13(8.0)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)
Headache	頭痛	13(8.0)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_2_1_2.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－41 に示した.

「頭痛」に関する有害事象の発現割合は，全体で 5.4%（26／481 名）であった.

「頭痛」に関する副作用は，認められなかった.

表 2.7.4.8－41　注目すべき有害事象（頭痛）の内訳（ISS-1／52 週）

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		6(3.0)	20(8.4)	0(0.0)	26(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	6(3.0)	20(8.4)	0(0.0)	26(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Headache	頭痛	6(3.0)	20(8.4)	0(0.0)	26(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_2_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.2.2 より引用

2.7.4.8.2.1.5.2.3　尿酸値上昇

尿酸について本項に記述した．

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検討した．規定した基準は表 2.7.4.9―76 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 2.7.4.8－42 に示した．尿酸の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―77 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―78 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 群で 1.3%（2／151 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった．「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 2.7.4.8－42　注目すべき有害事象（尿酸値上昇）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) 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)	0(0.0)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_3_1_1.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－43 に示した．尿酸の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―79 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―80 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 2.7.4.8－43　注目すべき有害事象（尿酸値上昇）の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162)		darbepoetin (N=161)	
		Adverse Event n(%)	Adverse Drug Reaction n(%)	Adverse Event n(%)	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_3_1_2.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－44 に示した．尿酸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―81 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 0.4%（2／481 名）であった．

「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）であった．

表 2.7.4.8－44　注目すべき有害事象（尿酸値上昇）の内訳（ISS-1／52 週）

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)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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 uric acid increased	血中尿酸増加	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_3_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.3.2 より引用

2.7.4.8.2.1.5.2.4　肝機能異常

肝機能パラメータ（総ビリルビン，AST，ALT，ALP，LDH 及びγ-GTP）について本項に記述した．

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―76 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 2.7.4.8－45 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―77 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―78 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 4.0%（6／151 名）及び 2.6%（4／153 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 AST>3.0×ULN の基準で 1.3%（2 名），AST>5.0×ULN の基準で 0.7%（1 名）及び ALT>3.0×ULN の基準で 0.7%（1 名）であり，その他の基準に合致した被験者は認められなかった. 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に合致した被験者は，MT-6548 群では認められなかった．

表 2.7.4.8－45　注目すべき有害事象（肝機能異常）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) 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		6(4.0)	1(0.7)	4(2.6)	0(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	5(3.3)	1(0.7)	4(2.6)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3(2.0)	1(0.7)	2(1.3)	0(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_4_1_1.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－46 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―79 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―80 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 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．

「肝機能異常」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 1.9%（3 名）であった．「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 AST>3.0×ULN の基準で 0.6%（1 名）であり，その他の基準に合致した被験者は認められなかった. 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に合致した被験者は，MT-6548 群では認められなかった．

表 2.7.4.8－46　注目すべき有害事象（肝機能異常）の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) 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)	1(0.6)	6(3.7)	3(1.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(0.6)	0(0.0)	2(1.2)	2(1.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.6)	0(0.0)	2(1.2)	2(1.2)
Investigations	臨床検査	1(0.6)	1(0.6)	3(1.9)	1(0.6)
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)	2(1.2)	1(0.6)
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)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_4_1_2.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－47 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―81 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 2.5%（12／481 名）であった．

「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．そのうち，重篤と判断された CI-0021 試験の肝機能異常の詳細については，2.7.4.2.1.3 に示した．

全体で 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，AST>3.0×ULN の基準で 0.6%（3 名），AST>5.0×ULN の基準で 0.2%（1 名）及び ALT>3.0×ULN の基準で 0.4%（2 名）であり，その他規定した基準に該当した被験者は認められなかった．

表 2.7.4.8－47　注目すべき有害事象（肝機能異常）の内訳（ISS-1／52 週）

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		8(4.0)	3(1.3)	1(2.4)	12(2.5)	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	1(0.5)	1(0.4)	1(2.4)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1(0.5)	1(0.4)	1(2.4)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	6(3.0)	1(0.4)	0(0.0)	7(1.5)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4(2.0)	1(0.4)	0(0.0)	5(1.0)	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)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_4_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.4.2 より引用

(3)　海外臨床試験（カットオフ日：2019 年 11 月 18 日）

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 SMQ で検索を行い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．更に，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）の臨床データを含む臨床データベースにて“Drug-Related Hepatic Disorders Comprehensive”の SMQ で検索を行い抽出された有害事象及び臨床検査値異常について，同様に外部専門家によるレビューを行った．いずれもデータのカットオフ日は 2019 年 11 月 18 日であった．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 21 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．DILI の割合は約 0.4%であった（5.3.5.4－11）．

Hy’s law 症例及び positive dechallenge／positive rechallenge 症例の詳細は 2.7.4.2.1.5.2.4 に示した．

(4)　海外臨床試験（カットオフ日：2020 年 2 月 18 日）

Akebia Therapeutics 社は，（3）と同様の解析をカットオフ日：2020 年 2 月 18 日にて実施した．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 27 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．DILI の割合は約 0.6%であった（5.3.5.4－12）．

2.7.4.8.2.1.5.2.5　過敏症

(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 2.7.4.8－48 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 10.6%（16／151 名）及び 19.6%（30／153 名）であり，MT-6548 群の方が低かった.「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 群で治療期間 II 期に発現した薬疹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, 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 2.7.4.8－48　注目すべき有害事象（過敏症）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) 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		16(10.6)	2(1.3)	30(19.6)	0(0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	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)	5(3.3)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	4(2.6)	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	2(1.3)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2(1.3)	0(0.0)	3(2.0)	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	13(8.6)	2(1.3)	20(13.1)	0(0.0)
Eczema	湿疹	5(3.3)	1(0.7)	8(5.2)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	4(2.6)	0(0.0)	4(2.6)	0(0.0)
Rash	発疹	3(2.0)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	2(1.3)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	1(0.7)	1(0.7)	1(0.7)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	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)

表 2.7.4.8－48　注目すべき有害事象（過敏症）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）（続き）

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(%)
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)	1(0.7)	0(0.0)
Face oedema	顔面浮腫	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_5_1_1.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－49 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 16.0%（26／162 名）及び 14.3%（23／161 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，発疹｛MT-6548 群 3.1%（5 名），darbepoetin 群 0.0%（0 名）｝であった.

MT-6548 群で治療期間 II 期に発現した薬疹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, 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 2.7.4.8－49　注目すべき有害事象（過敏症）の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) 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		26(16.0)	1(0.6)	23(14.3)	0(0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Immune system disorders	免疫系障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	1(0.6)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1(0.6)	0(0.0)	3(1.9)	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	5(3.1)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	5(3.1)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)
Allergic bronchitis	アレルギー性気管支炎	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	23(14.2)	1(0.6)	14(8.7)	0(0.0)
Eczema	湿疹	10(6.2)	0(0.0)	8(5.0)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	5(3.1)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	4(2.5)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	5(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	3(1.9)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	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	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_5_1_2.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－50 に示した.

「過敏症」に関する有害事象の発現割合は，全体で 11.0%（53／481 名）であった.

全体で 5 名に認められた薬疹は，すべて治療期間 I 期までに発現しており，治療期間 II 期で発現した被験者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，全体で 0.6%（3 名）であった.

表 2.7.4.8－50　注目すべき有害事象（過敏症）の内訳（ISS-1／52 週）

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		17(8.4)	31(13.1)	5(11.9)	53(11.0)	2(1.0)	1(0.4)	0(0.0)	3(0.6)
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)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	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)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.0)	6(2.5)	0(0.0)	8(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2(1.0)	6(2.5)	0(0.0)	8(1.7)	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	14(6.9)	27(11.4)	5(11.9)	46(9.6)	2(1.0)	1(0.4)	0(0.0)	3(0.6)
Eczema	湿疹	6(3.0)	11(4.6)	0(0.0)	17(3.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	4(2.0)	5(2.1)	2(4.8)	11(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	3(1.5)	6(2.5)	1(2.4)	10(2.1)	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)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	3(1.3)	1(2.4)	4(0.8)	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)
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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_5_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.5.2 より引用

2.7.4.8.2.1.5.2.6　高カリウム血症

血清 K について本項に記述した．

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―76 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 2.7.4.8－51 に示した．血清 K の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―77 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―78 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 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.7%（1／151 名）及び 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，いずれも投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.8－51　注目すべき有害事象（高カリウム血症）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) 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)	5(3.3)	0(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(0.7)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(0.7)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_6_1_1.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－52 に示した．血清 K の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―79 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―80 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．「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，いずれも投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.8－52　注目すべき有害事象（高カリウム血症）の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) 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)	1(0.6)	0(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_6_1_2.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－53 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―81 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 1.2%（6／481 名）であった．

「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 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 12.1%（58 名），>7.0 mmol/L に該当した被験者が全体で 1.0%（5 名）であった．

表 2.7.4.8－53　注目すべき有害事象（高カリウム血症）の内訳（ISS-1／52 週）

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)	0(0.0)	6(1.2)	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	5(2.5)	1(0.4)	0(0.0)	6(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5(2.5)	1(0.4)	0(0.0)	6(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_6_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.6.2 より引用

2.7.4.8.2.1.5.2.7　高血圧

収縮期血圧及び拡張期血圧について本項に記述した.

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―76 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 2.7.4.8－54 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―82 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―83 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 2.6%（4／151 名）及び 7.8%（12／153 名）であり，MT-6548 群の方が低かった.「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 0.7%（1 名）及び 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投与群間で大きな違いはなく，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 2.7.4.8－54　注目すべき有害事象（高血圧）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) 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)	12(7.8)	2(1.3)
Vascular disorders	血管障害	2(1.3)	1(0.7)	11(7.2)	2(1.3)
Hypertension	高血圧	2(1.3)	1(0.7)	11(7.2)	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_7_1_1.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－55 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―84 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―85 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 6.2%（10／162 名）及び 7.5%（12／161 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 群で 1.2%（2 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．

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．

収縮期血圧及び拡張期血圧に関する規定した基準に該当した被験者は，いずれも投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.8－55　注目すべき有害事象（高血圧）の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) 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		10(6.2)	2(1.2)	12(7.5)	0(0.0)
Vascular disorders	血管障害	6(3.7)	2(1.2)	6(3.7)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	6(3.7)	2(1.2)	6(3.7)	0(0.0)
Investigations	臨床検査	3(1.9)	0(0.0)	6(3.7)	0(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	3(1.9)	0(0.0)	6(3.7)	0(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Procedural hypertension	処置による高血圧	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_7_1_2.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－56 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―86 に示した．

「高血圧」に関する有害事象の発現割合は，全体で 4.4%（21／481 名）であった．

「高血圧」に関する副作用の発現割合は，全体で 1.5%（7 名）であった．

収縮期血圧及び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それぞれ 7.5%（36 名）及び 2.1%（10 名）であった．

表 2.7.4.8－56　注目すべき有害事象（高血圧）の内訳（ISS-1／52 週）

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		10(5.0)	11(4.6)	0(0.0)	21(4.4)	5(2.5)	2(0.8)	0(0.0)	7(1.5)
Vascular disorders	血管障害	7(3.5)	6(2.5)	0(0.0)	13(2.7)	5(2.5)	2(0.8)	0(0.0)	7(1.5)
Hypertension	高血圧	7(3.5)	6(2.5)	0(0.0)	13(2.7)	5(2.5)	2(0.8)	0(0.0)	7(1.5)
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)	4(1.7)	0(0.0)	6(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	2(1.0)	4(1.7)	0(0.0)	6(1.2)	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)	2(0.8)	0(0.0)	2(0.4)	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)	2(0.8)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_7_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.7.2 より引用

2.7.4.8.2.1.5.2.8　血栓症

2.7.4.2.1.5.2.8 と同様に，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検討した．Hb 値の規定した基準は表 2.7.4.9―76 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 2.7.4.8－57 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―78 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 3.9%（6／153 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は，いずれの基準に該当した被験者も，MT-6548 群の方が darbepoetin 群と比較して低かった．

表 2.7.4.8－57　注目すべき有害事象（血栓症）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) 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)	6(3.9)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	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)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_8_1_1.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－58 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―80 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 7.4%（12／162 名）及び 8.7%（14／161 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は，いずれも投与群間で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.8－58　注目すべき有害事象（血栓症）の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) 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		12(7.4)	0(0.0)	14(8.7)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	4(2.5)	0(0.0)	6(3.7)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	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	3(1.9)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3(1.9)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0(0.0)	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	5(3.1)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	4(2.5)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_8_1_2.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－59 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―81 に示した．

「血栓症」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．

「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 25.2%（121 名）であり，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 3.7%（18 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 16.0%（77 名）であり，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 2.7%（13 名）であった．

表 2.7.4.8－59　注目すべき有害事象（血栓症）の内訳（ISS-1／52 週）

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)	14(5.9)	5(11.9)	20(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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)
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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	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)	4(1.7)	2(4.8)	6(1.2)	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)	4(1.7)	2(4.8)	6(1.2)	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)	6(2.5)	1(2.4)	7(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	4(1.7)	1(2.4)	5(1.0)	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)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_8_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.8.2 より引用

2.7.4.8.2.1.5.2.9　心血管イベント関連事象

(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 2.7.4.8－60 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 2.0%（3／151 名）及び 2.6%（4／153 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.

MT-6548 群で中性脂肪が増加したが（2.7.4.8.3），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（2.7.4.8.2.1.5.2.7）.

表 2.7.4.8－60　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／52 週）

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)	4(2.6)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	2(1.3)	0(0.0)	4(2.6)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.7)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_9_1_1.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－61 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 5.6%（9／162 名）及び 8.7%（14／161 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（2.7.4.8.3），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（2.7.4.8.2.1.5.2.7）.

表 2.7.4.8－61　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／52 週）

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)	14(8.7)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	5(3.1)	0(0.0)	7(4.3)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	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	4(2.5)	0(0.0)	6(3.7)	0(0.0)
Angina pectoris	狭心症	1(0.6)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1(0.6)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Angina unstable	不安定狭心症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1(0.6)	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	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_9_1_2.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－62 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 3.1%（15／481 名）であった.

「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, その内訳は, 治療期間 I 期で発現した心筋虚血 1 名であった.

表 2.7.4.8－62　注目すべき有害事象（心血管イベント関連事象）の内訳（ISS-1／52 週）

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		3(1.5)	10(4.2)	2(4.8)	15(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	2(1.0)	6(2.5)	1(2.4)	9(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	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)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1(0.5)	4(1.7)	1(2.4)	6(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.5)	1(0.4)	1(2.4)	3(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.4)	1(0.2)
Angina pectoris	狭心症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Angina unstable	不安定狭心症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_9_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.9.2 より引用

2.7.4.8.2.1.5.2.10　網膜障害

眼底検査の結果及び VEGF について本項に記述した．

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検討した．VEGF の規定した基準は表 2.7.4.9―76 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 2.7.4.8－63 に示した．眼底検査の結果を表 2.7.4.9―87 に，眼底所見，網膜出血及び網膜浮腫のシフトテーブルをそれぞれ表 2.7.4.9―88，表 2.7.4.9―89 及び表 2.7.4.9―90 に示した．VEGF の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―77 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―78 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 7.8%（12／153 名）であり，MT-6548 群の方が低かった．「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．

網膜出血を発現した被験者の割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 1.3%（2 名）及び 3.3%（5 名）であり，MT-6548 群で網膜出血を発現した被験者の詳細を表 2.7.4.8－64 に示した．網膜出血はいずれも程度が軽度であり，1 名のみ治験薬との因果関係が合理的な可能性ありと判断された．重篤と判断された事象はなかった．死亡及び治験薬の減量・休薬に至った被験者は認められず，網膜出血により中止に至った被験者が 1 名であった．また，網膜出血を発現した被験者で，VEGF の大きな変動は認められなかった．

「網膜障害」に関する副作用の発現割合は，MT-6548 群で 0.7%（1 名）であり，darbepoetin 群では認められなかった．内訳は網膜出血が 1 名であった．「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%（19／137 名）及び 12.4%（18／145 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．48～52 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 11.5%（13／113 名）及び 12.8%（16／125 名）であった．48～52 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 6.2%（7 名）及び 6.4%（8 名）であり，網膜浮腫が認められた被験者はそれぞれ 2.7%（3 名）及び 0.0%（0 名）であった．いずれの投与群でも，20～24 週後又は 48～52 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

網膜浮腫の発現割合も大きな違いはなかった．また，24 週後又は 52 週後の眼底所見，網膜出血の有無及び網膜浮腫の有無が，スクリーニング期間と比較して悪化傾向を示した被験者の割合は，いずれの投与群で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，投与群間で大きな違いはなかった．VEGF の当該基準に合致した被験者のうち，治療期間 II 期において，1 名 SOC「眼障害」に該当する有害事象である緑内障を発現した．緑内障は，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 63.9 pg/mL，12 週後で 53.6 pg/mL，24 週後で 204 pg/mL，36 週後で 117 pg/mL，52 週後で 61.2 pg/mL であった．

表 2.7.4.8－63　注目すべき有害事象（網膜障害）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) 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)	12(7.8)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	4(2.6)	1(0.7)	12(7.8)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2(1.3)	1(0.7)	5(3.3)	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)
Scintillating scotoma	閃輝暗点	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_11_1_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.11.1.1 より引用

表 2.7.4.8－64　MT-6548 群で網膜出血を発現した被験者の詳細（MT-6548-J01 試験／52 週）

被験者番号	発現日 (Day)	合併症の有無		程度	重篤度	治験薬との因果関係	治験薬の処置	治験薬以外の処置	転帰	VEGF（pg/mL）				
		高血圧	糖尿病							治療期間開始日	12 週	24 週	36 週	52 週又は中止日
J101102	2018/11/17 (149)	有	有	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	該当なし	なし	未回復	23.0	41.2	-	-	44.2（中止 [a]）
J104402	2018/3/20 (85)	有	有	軽度	非重篤	合理的な可能性あり	中止	なし	回復	16.1	18.9	-	-	18.9（中止 [b]）

a 救済治療の実施により中止した
b 網膜出血の有害事象により中止した

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 2.7.4.8－65 に示した．眼底検査の結果を表 2.7.4.9―91 に，眼底所見，網膜出血及び網膜浮腫のシフトテーブルをそれぞれ表 2.7.4.9―92，表 2.7.4.9―93 及び表 2.7.4.9―94 に示した．VEGF の測定値の記述統計量を表 2.7.4.9―79 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―80 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 13.0%（21／162 名）及び 9.9%（16／161 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 9.9%（16 名），darbepoetin 群 6.2%（10 名）｝であった．MT-6548 群で網膜出血を発現した被験者の詳細を表 2.7.4.8－66 に示した．網膜出血のすべてが軽度であり，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．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は認められなかった．また，網膜出血を発現した被験者で，VEGF の大きな変動は認めらなかった．

「網膜障害」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．

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%（24／140 名）及び 24.0%（37／154 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．48～52 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 17.2%（21／122 名）及び 22.8%（31／136 名）であった．48～52 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 10.7%（13 名）及び 13.2%（18 名）であり，網膜浮腫が認められた被験者はそれぞれ 1.6%（2 名）及び 2.2%（3 名）であった．48～52 週後における「臨床的に問題となる異常」の発現割合は，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で低く，網膜出血及び網膜浮腫が発現した割合は大きな違いはなかった．また，24 週後又は 52 週後の眼底所見，網膜出血の有無及び網膜浮腫の有無が，スクリーニング期間と比較して悪化傾向を示した被験者の割合は，いずれの投与群で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，投与群間で大きな違いはなかった．MT-6548 群で治療期間 II 期に当該基準に合致した被験者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 群の方が高かった．

表 2.7.4.8－65　注目すべき有害事象（網膜障害）の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) 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		21(13.0)	0(0.0)	16(9.9)	0(0.0)
Eye disorders	眼障害	21(13.0)	0(0.0)	16(9.9)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	16(9.9)	0(0.0)	10(6.2)	0(0.0)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	2(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(0.6)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)
Retinal oedema	網膜浮腫	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)
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)
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	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)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	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)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_11_1_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.11.1.2 より引用

表 2.7.4.8－66　MT-6548 群で網膜出血を発現した被験者の詳細（MT-6548-J03 試験／52 週）

被験者番号	発現日 (Day)	合併症の有無		程度	重篤度	治験薬との因果関係	治験薬の処置	治験薬以外の処置	転帰	VEGF（pg/mL）				
		高血圧	糖尿病							治療期間開始日	12 週	24 週	36 週	52 週又は中止日
J300201	2019/4/27 (342)	無	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	未回復	64.9	59.3	53.7	53.3	38.9
J300302	2018/11/5 (140)	有	有	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	未回復	52.6	70.3	64.0	79.2	57.5
J301002	2018/10/31 (164)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	該当なし	なし	未回復	37.1	26.0	-	-	47.0（中止 [a]）
J301201	2018/9/21 (163)	有	有	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	軽快	29.2	26.5	25.0	31.9	27.5
J303209	2019/5/16 (347)	有	有	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	未回復	80.0	83.1	144	103	47.8
J310402	2018/11/10 (153)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	回復	39.7	31.2	51 3	31.8	37.0
J310502	2019/4/1 (316)	有	有	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	未回復	49.1	74.4	35.8	38.3	40.4
J310701	2019/5/13 (337)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE TRIHYDRATE を追加	回復	54.9	87.6	119	70.6	66.1
J311308	2018/9/13 (158)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	回復	61.4	60.2	69.8	-	50.0（中止 [b]）
J312502	2019/3/14 (340)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	未回復	55.1	56.0	47.6	42.2	44.0
J313001	2018/9/19 (157)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	未回復	37.6	70.9	56 1	73.5	45.2
J313003	2018/11/1 (144)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	軽快	69.3	42.7	61.7	53.9	42.4
J313416	2019/5/10 (348)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	未回復	29.3	48.2	61.7	53.0	28.4
J315202	2018/9/12 (142)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	回復	38.9	39.0	21 5	27.4	35.9
J315203	2018/10/19 (144)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	回復	40.1	29.4	68 9	46.1	39.9
J316802	2018/10/27 (146)	有	無	軽度	非重篤	合理的な可能性なし	なし	なし	回復	<15.6	<15.6	<15.6	<15.6	<15.6

a 貧血の有害事象により中止した
b 被験者からの申し入れにより中止した

(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 2.7.4.8－67 に示した．眼底検査の結果を表 2.7.4.9―95 に，眼底所見，網膜出血及び網膜浮腫のシフトテーブルをそれぞれ表 2.7.4.9―96，表 2.7.4.9―97 及び表 2.7.4.9―98 に示した．VEGF 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―81 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 6.2%（30／481 名）であった．

「網膜障害」に関する副作用の発現割合は，全体で 0.4%（2 名）であった．「網膜障害」に関する副作用の内訳は，網膜出血が 2 名であり，治療期間 II 期での発現は認められなかった．

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全体で 16.1%（54／335 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，網膜浮腫が認められた被験者は全体で 2.1%（7 名）であった．48～52 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 14.5%（34／235 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 8.5%（20 名）であり，網膜浮腫が認められた被験者は全体で 2.1%（5 名）であった．

眼底所見の判定結果がスクリーニング期間に「正常」又は「臨床的に問題とならない異常」であり，24 週後に「臨床的に問題となる異常」となった被験者の割合は全体で 2.1%（7／335 名）及び 1.8%（6 名）であった．眼底所見の判定結果がスクリーニング期間に「正常又は臨床的に問題とならない異常」又は「臨床的に問題となる異常（出血無）」であり，24 週後に「臨床的に問題となる異常（出血有）」となった被験者の割合は全体で 3.3%（11 名）及び 0.0%（0 名）であった．眼底所見の判定結果がスクリーニング期間に「正常又は臨床的に問題とならない異常」又は「臨床的に問題となる異常（浮腫無）」であり，24 週後に「臨床的に問題となる異常（浮腫有）」となった被験者の割合は全体で 0.6%（2 名）及び 0.0%（0 名）であった．

眼底所見の判定結果がスクリーニング期間に「正常」又は「臨床的に問題とならない異常」であり，52 週後に「臨床的に問題となる異常」となった被験者の割合は全体で 3.0%（7／235 名）及び 1.7%（4 名）であった．眼底所見の判定結果がスクリーニング期間に「正常又は臨床的に問題とならない異常」又は「臨床的に問題となる異常（出血無）」であり，52 週後に「臨床的に問題となる異常（出血有）」となった被験者の割合は全体で 4.3%（10 名）及び 0.4%（1 名）であった．眼底所見の判定結果がスクリーニング期間に「正常又は臨床的に問題とならない異常」又は「臨床的に問題となる異常（浮腫無）」であり，52 週後に「臨床的に問題となる異常（浮腫有）」となった被験者の割合は全体で 0.9%（2 名）及び 0.0%（0 名）であった．

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%（9／481 名）であった．当該基準に該当した被験者は，治療期間 II 期では認められなかった

表 2.7.4.8－67　注目すべき有害事象（網膜障害）の内訳（ISS-1／52 週）

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)	22(9.3)	4(9.5)	30(6.2)	1(0.5)	0(0.0)	1(2.4)	2(0.4)
Eye disorders	眼障害	4(2.0)	22(9.3)	4(9.5)	30(6.2)	1(0.5)	0(0.0)	1(2.4)	2(0.4)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2(1.0)	16(6.8)	2(4.8)	20(4.2)	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)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(0.5)	1(0.4)	0(0.0)	2(0.4)	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)
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)
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)
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_11_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.11.2 より引用

2.7.4.8.2.1.5.2.11　悪性腫瘍

(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 2.7.4.8－68 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 1.3%（2／151 名）及び 3.9%（6／153 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった．MT-6548 群における「悪性腫瘍」に関する有害事象の内訳は，大腸腺腫及び口腔乳頭腫が各 1 名であった．MT-6548 群において「悪性腫瘍」を発現した被験者の VEGF の変動を表 2.7.4.8－69 に示した．なお，VEGF に関する規定した基準に該当した被験者で，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を発現した被験者は認められなかった．

「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 2.7.4.8－68　注目すべき有害事象（悪性腫瘍）の内訳（MT-6548-J01 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=151) 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)	6(3.9)	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(1.3)	0(0.0)	6(3.9)	0(0.0)
Colon adenoma	大腸腺腫	1(0.7)	0(0.0)	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)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Keratoacanthoma	ケラトアカントーマ	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)
Renal cancer	腎癌	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)
Renal cancer metastatic	遠隔転移を伴う腎癌	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_10_1_1.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.10.1.1 より引用

表 2.7.4.8－69　MT-6548 群で悪性腫瘍を発現した被験者の VEGF 変動（MT-6548-J01 試験／52 週）

被験者番号	有害事象名	発現日 (Day)	発現時期	VEGF（pg/mL）				
				治療期間開始日	12 週	24 週	36 週	52 週又は中止日
J100601	口腔乳頭腫	2018/4/22 (60)	治療期間 I 期	25.1	<15.6	29.2	23.4	16.6
J103508	大腸腺腫	2018/12/19 (185)	治療期間 II 期	<15.6	<15.6	32.8	<15.6	<15.6

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 2.7.4.8－70 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 4.3%（7／162 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.「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乳癌，胃癌，脂漏性角化症，真珠腫，喉頭乳頭腫，皮膚有棘細胞癌及び子宮平滑筋腫が各 1 名であった. MT-6548 群において「悪性腫瘍」を発現した被験者の VEGF の変動を表 2.7.4.8－71 に示した. なお, VEGF に関する規定した基準に該当した被験者で, 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を発現した被験者は認められなかった.

「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 2.7.4.8－70　注目すべき有害事象（悪性腫瘍）の内訳（MT-6548-J03 試験／52 週）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 (N=162) 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)	9(5.6)	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）	7(4.3)	0(0.0)	9(5.6)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Cholesteatoma	真珠腫	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)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Thymoma	胸腺腫	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)
Prostate cancer	前立腺癌	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	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)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_10_1_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.10.1.2 より引用

表 2.7.4.8－71　MT-6548 群で悪性腫瘍を発現した被験者の VEGF 変動（MT-6548-J03 試験／52 週）

被験者番号	有害事象名	発現日 (Day)	発現時期	VEGF（pg/mL）				
				治療期間開始日	12 週	24 週	36 週	52 週又は中止日
J300202	乳癌	2018/10/11 (116)	治療期間 I 期	17 9	49.2	-	-	22.2 (中止)[a]
J302804	喉頭乳頭腫	2018/10/17 (149)	治療期間 I 期	42.7	36.6	38.3	39.5	35.3
J303205	真珠腫	2019/2/13 (297)	治療期間 II 期	35.6	48.7	43.1	46.5	38.8
J310402	皮膚有棘細胞癌	2019/6/11 (366)	治療期間 II 期	39.7	31.2	51.3	31.8	37.0
J310502	子宮平滑筋腫	2019/1/3 (228)	治療期間 II 期	49 1	74.4	35.8	38.3	40.4
J310902	胃癌	2018/6/1 (18)	治療期間 I 期	55.4	-	-	-	48.9 (中止)[b]
J313419	脂漏性角化症	2018/9/28 (124)	治療期間 I 期	36 5	53.6	42.4	51.1	-[c]

a 乳癌の有害事象により中止した
b 胃癌の有害事象により中止した
c 被験者からの申し入れにより中止した．中止時検査は未実施

(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 2.7.4.8－72 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 2.1%（10／481 名）であった．「悪性腫瘍」に関する有害事象を発現した被験者のうち，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の被験者の VEGF はそれぞれ表 2.7.4.8－69 及び表 2.7.4.8－71 に示した．CI-0022 試験で皮膚乳頭腫を発現した被験者の VEGF は，治療期間開始日が 33 pg/mL，6 週後が 40 pg/mL，16 週後が 37 pg/mL であった．VEGF に関する規定した基準に該当した被験者で，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を発現した被験者は認められなかった．

「悪性腫瘍」に関する副作用は認められなかった．

表 2.7.4.8－72　注目すべき有害事象（悪性腫瘍）の内訳（ISS-1／52 週）

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)	8(3.4)	0(0.0)	10(2.1)	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）	2(1.0)	8(3.4)	0(0.0)	10(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Colon adenoma	大腸腺腫	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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)
Cholesteatoma	真珠腫	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
Source: t_14_3_1_14_10_2.sas

5.3.5.3—4 Table 14.3.1.14.10.2 より引用

2.7.4.8.2.2　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，治験薬の減量・休薬に至った有害事象及び救済治療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．

2.7.4.8.3　臨床検査値の評価

臨床検査値については MT-6548-J01 試験又は MT-6548-J03 試験の個別で評価し，ISS-1 では評価しなかった．

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」（2.7.4.8.2.1.5.2.3），「肝機能異常」（2.7.4.8.2.1.5.2.4），「高カリウム血症」（2.7.4.8.2.1.5.2.6），「網膜障害」（2.7.4.8.2.1.5.2.10）の項に記述した．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—76）に該当した被験者についても検討した．

(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—77 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—78 に示した．

血清クレアチニンの平均値は，MT-6548 群で 52 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 3.204 mg/dL 及び 0.660 mg/dL であった．darbepoetin 群では 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，52 週後はそれぞれ 2.774 mg/dL 及び 0.523 mg/dL であった．尿素窒素のベースラインからの変化量は，MT-6548 群では 52 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 44.95 mg/dL 及び 4.51 mg/dL であった．darbepoetin 群では 48 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 43.90 mg/dL 及び 6.18 mg/dL であった．eGFR のベースラインからの変化量は，MT-6548 群では 52 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 19.42 mL/min/1.73m^2 及び -3.64 mL/min/1.73m^2 であった．darbepoetin 群でも同様に 52 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 21.70 mL/min/1.73m^2 及び -2.73 mL/min/1.73m^2 であった．これらの変動は，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．

中性脂肪の平均値は，MT-6548 群では 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，52 週後ではそれぞれ 156.6 mg/dL 及び 15.0 mg/dL であった．darbepoetin 群では，大きな変動を示さなかった．

クレアチニン，尿素窒素，eGFR 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，投与群間で大きな違いはなかった．

(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—79 に示した.

中性脂肪の平均値は 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，大き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.

2.7.4.8.4　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

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」（2.7.4.8.2.1.5.2.7）の項に記述した．バイタルサインについては，MT-6548-J01 試験又は MT-6548-J03 試験の個別で評価した.

2.7.4.8.4.1　バイタルサイン

(1)　MT-6548-J01 試験

脈拍数の記述統計量を表 2.7.4.9—82 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—84 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.

2.7.4.8.4.2　安静時標準 12 誘導心電図

QT 延長に関連した有害事象について，52 週間の評価時に集計対象とする PT のリストを表 2.7.4.9－75 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—99 に，QT 延長に関連した有害事象の内訳を表 2.7.4.9—100 に示した.

安静時標準 12 誘導心電図において，52 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 群では認められず, darbepoetin 群で 1.6%（2／123 名）であった．52 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 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.7%（1／151 名）及び 0.7%（1／153 名）であった.

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―101 に，QT 延長に関連した有害事象の内訳を表 2.7.4.9―102 に示した．

安静時標準 12 誘導心電図において，52 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 2.5%（3／120 名）及び 1.5%（2／135 名）であった．52 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 2.5%（4／161 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―103 に，QT 延長に関連した有害事象の内訳を表 2.7.4.9―104 に示した．

安静時標準 12 誘導心電図において，52 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 1.3%（3／231 名）であった．

QT 延長に関連した有害事象は全体で 0.4%（2／481 名）であった．

2.7.4.8.4.3　体重及びドライウェイト

体重及びドライウェイトは MT-6548-J01 試験又は MT-6548-J03 試験の個別で評価した．体重及びドライウェイトの各治験の結果は，それぞれ M5 の該当する項に示した．

(1)　体重

MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 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

MT-6548-J03 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．

2.7.4.8.4.4　Kt/V

MT-6548-J03 試験の Kt/V の結果は，M5 の該当する項に示した．

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．

2.7.4.8.4.5　胸部 X 線検査

(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―105 に示した．

胸部 X 線検査において，48～52 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 群で認められず，darbepoetin 群で 1.6%（2／125 名）であった．48～52 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―106 に示した．

胸部 X 線検査において，48～52 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%（1／123 名）及び 0.7%（1／137 名）であった．48～52 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―107 に示した．

胸部 X 線検査において，48～52 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 0.4%（1／236 名）であった．

2.7.4.8.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.8.5.1　内因性要因

2.7.4.8.5.1.1　部分集団解析（内因性要因）

(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 2.7.4.8－73 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 2.7.4.8－74 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，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（10 g/dL 未満，10 g/dL 以上 11 g/dL 未満，11 g/dL 以上）の副作用の発現割合は，MT-6548 群ではそれぞれ 25.0%（12／48 名），8.9%（5／56 名）及び 6.4%（3／47 名），darbepoetin 群ではそれぞれ 5.3%（2／38 名），4.6%（3／65 名）及び 4.0%（2／50 名）であった．MT-6548 群におけるベースラインの Hb 値別の副作用の発現割合は，ベースラインの Hb 値が 10 g/dL 未満の被験者で高かった．

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 37.5%（18

名），10.7%（6 名）及び 10.6%（5 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 15.8%（6 名），7.7%（5 名）及び 6.0%（3 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 27.1%（13 名），7.1%（4 名）及び 2.1%（1 名），darbepoetin 群でそれぞれ 10.5%（4 名），6.2%（4 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．

表 2.7.4.8－73　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／52 週）

Parameter(unit)	Category	Treatment Group	N1	Adverse Events n (%)	Adverse Drug Reactions n (%)
Sex	Male	MT-6548	75	65(86.7)	7(9.3)
		darbepoetin	73	69(94.5)	2(2.7)
	Female	MT-6548	76	71(93.4)	13(17.1)
		darbepoetin	80	72(90.0)	5(6.3)
Weight (kg)	<60	MT-6548	95	87(91.6)	15(15.8)
		darbepoetin	92	85(92.4)	3(3.3)
	>=60	MT-6548	56	49(87.5)	5(8.9)
		darbepoetin	61	56(91.8)	4(6.6)
Baseline Hb (g/dL)	<10	MT-6548	48	46(95.8)	12(25.0)
		darbepoetin	38	36(94.7)	2(5.3)
	10<= to <11	MT-6548	56	50(89.3)	5(8.9)
		darbepoetin	65	57(87.7)	3(4.6)
	>=11	MT-6548	47	40(85.1)	3(6.4)
		darbepoetin	50	48(96.0)	2(4.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Table 14.3.1.15.1.1 より引用

表 2.7.4.8－74　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／52 週）

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		46(95.8)	50(89.3)	40(85.1)	36(94.7)	57(87.7)	48(96.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)							
Subjects with at least one adverse event		18(37.5)	6(10.7)	5(10.6)	6(15.8)	5(7.7)	3(6.0)
Diarrhoea	下痢	13(27.1)	4(7.1)	1(2.1)	4(10.5)	4(6.2)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	7(14.6)	2(3.6)	1(2.1)	1(2.6)	0(0.0)	2(4.0)
Nausea	悪心	4(8.3)	0(0.0)	2(4.3)	1(2.6)	1(1.5)	3(6.0)
Abdominal pain	腹痛	2(4.2)	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		3(6.3)	2(3.6)	0(0.0)	2(5.3)	2(3.1)	3(6.0)
Headache	頭痛	3(6.3)	2(3.6)	0(0.0)	2(5.3)	2(3.1)	3(6.0)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)							
Subjects with at least one adverse event		1(2.1)	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	1(2.1)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.8－74　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／52 週）（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 (Hepatotoxicity)							
Subjects with at least one adverse event		3(6.3)	0(0.0)	3(6.4)	0(0.0)	4(6.2)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(2.1)	0(0.0)	2(4.3)	0(0.0)	2(3.1)	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)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	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)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	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 2.7.4.8－74　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／52 週）（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)	8(14.3)	6(12.8)	9(23.7)	10(15.4)	11(22.0)
Eczema	湿疹	0(0.0)	3(5.4)	2(4.3)	4(10.5)	2(3.1)	2(4.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0(0.0)	2(3.6)	2(4.3)	2(5.3)	2(3.1)	0(0.0)
Rash	発疹	0(0.0)	1(1.8)	2(4.3)	1(2.6)	0(0.0)	1(2.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(2.1)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	2(4.0)
Urticaria	蕁麻疹	0(0.0)	1(1.8)	1(2.1)	1(2.6)	0(0.0)	1(2.0)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	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)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	1(1.5)	2(4.0)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	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)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
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)	1(1.8)	0(0.0)	2(5.3)	2(3.1)	1(2.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	2(5.3)	2(3.1)	1(2.0)

表 2.7.4.8－74　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／52 週）（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 (Hypertension)							
Subjects with at least one adverse event		2(4.2)	1(1.8)	1(2.1)	4(10.5)	1(1.5)	7(14.0)
Hypertension	高血圧	1(2.1)	1(1.8)	0(0.0)	4(10.5)	1(1.5)	6(12.0)
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)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)							
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(1.8)	0(0.0)	3(7.9)	1(1.5)	2(4.0)
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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	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)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
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		2(4.2)	0(0.0)	1(2.1)	2(5.3)	1(1.5)	1(2.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	1(2.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.8－74　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／52 週）（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 (Malignancy)							
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(1.8)	1(2.1)	0(0.0)	5(7.7)	1(2.0)
Colon adenoma	大腸腺腫	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	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)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	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)
Keratoacanthoma	ケラトアカントーマ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	0(0.0)
Renal cancer	腎癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)
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)
Renal cancer metastatic	遠隔転移を伴う腎癌	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 2.7.4.8－74　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／52 週）（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)	4(10.5)	3(4.6)	5(10.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(2.1)	1(1.8)	0(0.0)	4(10.5)	0(0.0)	1(2.0)
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)
Scintillating scotoma	閃輝暗点	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)	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)	1(2.0)
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)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 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 2.7.4.8－75 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 2.7.4.8－76 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，副作用及び注目すべき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かった.

表 2.7.4.8－75　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／52 週）

Parameter(unit)	Category	Treatment Group	N1	Adverse Events n (%)	Adverse Drug Reactions n (%)
Sex	Male	MT-6548	104	98(94.2)	12(11.5)
		darbepoetin	109	107(98.2)	2(1.8)
	Female	MT-6548	58	56(96.6)	6(10.3)
		darbepoetin	52	51(98.1)	4(7.7)
Weight (kg)	<60	MT-6548	99	93(93.9)	13(13.1)
		darbepoetin	92	90(97.8)	5(5.4)
	>=60	MT-6548	63	61(96.8)	5(7.9)
		darbepoetin	69	68(98.6)	1(1.4)
Baseline Hb (g/dL)	<10	MT-6548	24	22(91.7)	3(12.5)
		darbepoetin	25	25(100.0)	3(12.0)
	10<= to <11	MT-6548	77	75(97.4)	10(13.0)
		darbepoetin	76	74(97.4)	1(1.3)
	>=11	MT-6548	61	57(93.4)	5(8.2)
		darbepoetin	60	59(98.3)	2(3.3)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Table 14.3.1.15.1.2 より引用

表 2.7.4.8－76　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／52 週）

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		22(91.7)	75(97.4)	57(93.4)	25(100.0)	74(97.4)	59(98.3)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)							
Subjects with at least one adverse event		8(33.3)	18(23.4)	14(23.0)	6(24.0)	18(23.7)	16(26.7)
Diarrhoea	下痢	5(20.8)	11(14.3)	9(14.8)	4(16.0)	12(15.8)	8(13.3)
Vomiting	嘔吐	2(8.3)	5(6.5)	3(4.9)	3(12.0)	6(7.9)	8(13.3)
Nausea	悪心	2(8.3)	4(5.2)	4(6.6)	0(0.0)	1(1.3)	1(1.7)
Abdominal pain	腹痛	0(0.0)	2(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(5.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)							
Subjects with at least one adverse event		3(12.5)	6(7.8)	4(6.6)	0(0.0)	2(2.6)	3(5.0)
Headache	頭痛	3(12.5)	6(7.8)	4(6.6)	0(0.0)	2(2.6)	3(5.0)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)							
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)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.3)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	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)	1(4.0)	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)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)

表 2.7.4.8－76　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／52 週）（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		3(12.5)	11(14.3)	12(19.7)	4(16.0)	9(11.8)	10(16.7)
Eczema	湿疹	0(0.0)	3(3.9)	7(11.5)	3(12.0)	2(2.6)	3(5.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0(0.0)	3(3.9)	2(3.3)	1(4.0)	0(0.0)	2(3.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(4.2)	1(1.3)	3(4.9)	0(0.0)	1(1.3)	1(1.7)
Rash	発疹	2(8.3)	1(1.3)	2(3.3)	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)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	2(2.6)	1(1.6)	0(0.0)	2(2.6)	2(3.3)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.6)	1(1.7)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	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)
Urticaria	蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
Allergic bronchitis	アレルギー性気管支炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
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)	1(1.7)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)

表 2.7.4.8－76　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／52 週）（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 (Hypertension)							
Subjects with at least one adverse event		1(4.2)	5(6.5)	4(6.6)	0(0.0)	3(3.9)	9(15.0)
Hypertension	高血圧	0(0.0)	3(3.9)	3(4.9)	0(0.0)	3(3.9)	3(5.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	1(4.2)	1(1.3)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	6(10.0)
Procedural hypertension	処置による高血圧	1(4.2)	1(1.3)	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(4.2)	7(9.1)	4(6.6)	3(12.0)	6(7.9)	5(8.3)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	2(2.6)	2(3.3)	0(0.0)	3(3.9)	1(1.7)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	2(2.6)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.3)	2(3.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	2(8.0)	2(2.6)	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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	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)

表 2.7.4.8－76　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／52 週）（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 (Cardiovascular Event)							
Subjects with at least one adverse event		1(4.2)	5(6.5)	3(4.9)	4(16.0)	5(6.6)	5(8.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	2(8.0)	2(2.6)	1(1.7)
Angina pectoris	狭心症	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	2(3.3)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	1(1.7)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
Angina unstable	不安定狭心症	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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 2.7.4.8－76　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／52 週）（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)	4 (5.2)	3 (4.9)	1 (4.0)	4 (5.3)	4 (6.7)
Breast cancer	乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Gastric cancer	胃癌	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
Cholesteatoma	真珠腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	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)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Thymoma	胸腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
Prostate cancer	前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	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)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
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)

表 2.7.4.8－76　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／52 週）（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 (Retinal Disorder)							
Subjects with at least one adverse event		5(20.8)	9(11.7)	7(11.5)	3(12.0)	6(7.9)	7(11.7)
Retinal haemorrhage	網膜出血	4(16.7)	7(9.1)	5(8.2)	1(4.0)	5(6.6)	4(6.7)
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)
Macular oedema	黄斑浮腫	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)	2(8.0)	1(1.3)	0(0.0)
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)
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	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)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.7)
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)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 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 2.7.4.8－77 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 2.7.4.8－78 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，全体で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，全体で大きな違いはなかった．

ベースライン Hb 値別の有害事象，副作用及び注目すべき有害事象の発現割合は，全体で大きな違いはなかった．

表 2.7.4.8－77　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-1／52 週）

						MT-6548							
		N1				Adverse Events				Adverse Drug Reactions			
Parameter(unit)	Category	NDD	HD	PD	Total	NDD n(%)	HD n(%)	PD n(%)	Total n(%)	NDD n(%)	HD n(%)	PD n(%)	Total n(%)
Sex	Male	104	162	30	296	87(83.7)	145(89.5)	27(90.0)	259(87.5)	16(15.4)	19(11.7)	4(13.3)	39(13.2)
	Female	98	75	12	185	90(91.8)	73(97.3)	11(91.7)	174(94.1)	14(14.3)	7(9.3)	1(8.3)	22(11.9)
Weight (kg)	<60	121	137	14	272	108(89.3)	127(92.7)	12(85.7)	247(90.8)	17(14.0)	18(13.1)	1(7.1)	36(13.2)
	>=60	81	100	28	209	69(85.2)	91(91.0)	26(92.9)	186(89.0)	13(16.0)	8(8.0)	4(14.3)	25(12.0)
Baseline Hb (g/dL)	<10	81	92	9	182	72(88.9)	79(85.9)	7(77.8)	158(86.8)	19(23.5)	9(9.8)	2(22.2)	30(16.5)
	10<= to <11	73	84	8	165	64(87.7)	82(97.6)	7(87.5)	153(92.7)	8(11.0)	12(14.3)	1(12.5)	21(12.7)
	>=11	48	61	25	134	41(85.4)	57(93.4)	24(96.0)	122(91.0)	3(6.3)	5(8.2)	2(8.0)	10(7.5)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Table 14.3.1.15.2 より引用

表 2.7.4.8－78　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-1／52 週）

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		72(88.9)	79(85.9)	7(77.8)	158(86.8)	64(87.7)	82(97.6)	7(87.5)	153(92.7)	41(85.4)	57(93.4)	24(96.0)	122(91.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)													
Subjects with at least one adverse event		23(28.4)	21(22.8)	4(44.4)	48(26.4)	7(9.6)	21(25.0)	1(12.5)	29(17.6)	5(10.4)	14(23.0)	6(24.0)	25(18.7)
Diarrhoea	下痢	16(19.8)	14(15.2)	4(44.4)	34(18.7)	4(5.5)	13(15.5)	0(0.0)	17(10.3)	1(2.1)	9(14.8)	4(16.0)	14(10.4)
Vomiting	嘔吐	7(8.6)	4(4.3)	1(11.1)	12(6.6)	3(4.1)	6(7.1)	0(0.0)	9(5.5)	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)	4(4.8)	1(12.5)	5(3.0)	2(4.2)	4(6.6)	2(8.0)	8(6.0)
Abdominal pain	腹痛	3(3.7)	2(2.2)	0(0.0)	5(2.7)	0(0.0)	2(2.4)	0(0.0)	2(1.2)	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		4(4.9)	9(9.8)	0(0.0)	13(7.1)	2(2.7)	7(8.3)	0(0.0)	9(5.5)	0(0.0)	4(6.6)	0(0.0)	4(3.0)
Headache	頭痛	4(4.9)	9(9.8)	0(0.0)	13(7.1)	2(2.7)	7(8.3)	0(0.0)	9(5.5)	0(0.0)	4(6.6)	0(0.0)	4(3.0)
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)	1(0.5)	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	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	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 2.7.4.8－78　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-1／52 週）（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)	2(2.4)	0(0.0)	2(1.2)	3(6.3)	1(1.6)	1(4.0)	5(3.7)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	2(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.5)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	1(2.1)	0(0.0)	1(4.0)	2(1.5)
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)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.4.8－78　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-1／52 週）（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 (Hypersensitivity)													
Subjects with at least one adverse event		3(3.7)	5(5.4)	1(11.1)	9(4.9)	8(11.0)	14(16.7)	3(37.5)	25(15.2)	6(12.5)	12(19.7)	1(4.0)	19(14.2)
Eczema	湿疹	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	3(4.1)	4(4.8)	0(0.0)	7(4.2)	2(4.2)	7(11.5)	0(0.0)	9(6.7)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(0.5)	2(2.7)	3(3.6)	1(12.5)	6(3.6)	2(4.2)	2(3.3)	0(0.0)	4(3.0)
Rash	発疹	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)	2(1.1)	1(1.4)	2(2.4)	1(12.5)	4(2.4)	2(4.2)	2(3.3)	0(0.0)	4(3.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(1.2)	2(2.2)	0(0.0)	3(1.6)	1(1.4)	1(1.2)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	3(4.9)	0(0.0)	3(2.2)
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)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.4)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	1(1.6)	1(4.0)	2(1.5)
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)
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)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	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)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	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)
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)
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)	1(1.4)	1(1.2)	0(0.0)	2(1.2)	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)	1(1.4)	1(1.2)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.8－78　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-1／52 週）（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)	2(2.2)	0(0.0)	8(4.4)	3(4.1)	5(6.0)	0(0.0)	8(4.8)	1(2.1)	4(6.6)	0(0.0)	5(3.7)
Hypertension	高血圧	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.2)	3(4.1)	3(3.6)	0(0.0)	6(3.6)	0(0.0)	3(4.9)	0(0.0)	3(2.2)
Blood pressure increased	血圧上昇	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)	1(1.6)	0(0.0)	2(1.5)
Procedural hypertension	処置による高血圧	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)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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)
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)	7(8.3)	1(12.5)	9(5.5)	0(0.0)	4(6.6)	3(12.0)	7(5.2)
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)	2(2.4)	1(12.5)	3(1.8)	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)	2(2.4)	0(0.0)	2(1.2)	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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	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)	0(0.0)	0(0.0)
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)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	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)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	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)

表 2.7.4.8－78　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-1／52 週）（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 (Cardiovascular Event)													
Subjects with at least one adverse event		2(2.5)	2(2.2)	1(11.1)	5(2.7)	0(0.0)	5(6.0)	0(0.0)	5(3.0)	1(2.1)	3(4.9)	1(4.0)	5(3.7)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(1.2)	0(0.0)	1(11.1)	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)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	1(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
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)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	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)
Angina pectoris	狭心症	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)
Angina unstable	不安定狭心症	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)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	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)	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)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	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)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	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)

表 2.7.4.8－78　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-1／52 週）（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 (Malignancy)													
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	1(0.5)	1(1.4)	4(4.8)	0(0.0)	5(3.0)	1(2.1)	3(4.9)	0(0.0)	4(3.0)
Colon adenoma	大腸腺腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.1)	0(0.0)	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)
Cholesteatoma	真珠腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	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)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	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)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	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)

表 2.7.4.8－78　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-1／52 週）（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)	6(6.5)	1(11.1)	8(4.4)	2(2.7)	9(10.7)	1(12.5)	12(7.3)	1(2.1)	7(11.5)	2(8.0)	10(7.5)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(1.2)	4(4.3)	0(0.0)	5(2.7)	1(1.4)	7(8.3)	1(12.5)	9(5.5)	0(0.0)	5(8.2)	1(4.0)	6(4.5)
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)	1(1.2)	0(0.0)	2(1.2)	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)
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	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)	1(1.6)	0(0.0)	1(0.7)
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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Table 14.3.1.22.2 より引用

2.7.4.8.5.1.2　腎機能障害

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 2.7.4.8－79 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 95.0%（57／60 名），88.9%（48／54 名）及び 83.8%（31／37 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 92.0%（46／50 名），90.0%（63／70 名）及び 96.9%（31／32 名）であった．各区分の有害事象の発現割合は，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 2.7.4.8－79　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／52 週）

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		57(95.0)	48(88.9)	31(83.8)	0(0.0)	46(92.0)	63(90.0)	31(96.9)	1(100.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)									
Subjects with at least one adverse event		16(26.7)	8(14.8)	5(13.5)	0(0.0)	6(12.0)	7(10.0)	1(3.1)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	10(16.7)	3(5.6)	5(13.5)	0(0.0)	4(8.0)	3(4.3)	1(3.1)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	6(10.0)	3(5.6)	1(2.7)	0(0.0)	2(4.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Nausea	悪心	4(6.7)	2(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	4(5.7)	0(0.0)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	1(1.7)	1(1.9)	1(2.7)	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		1(1.7)	2(3.7)	2(5.4)	0(0.0)	4(8.0)	2(2.9)	1(3.1)	0(0.0)
Headache	頭痛	1(1.7)	2(3.7)	2(5.4)	0(0.0)	4(8.0)	2(2.9)	1(3.1)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)									
Subjects with at least one adverse event		1(1.7)	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	1(1.7)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.8－79　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／52 週）（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		3(5.0)	3(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.3)	1(3.1)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2(3.3)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	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)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	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)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0(0.0)	1(1.9)	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 2.7.4.8－79　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／52 週）（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		4(6.7)	6(11.1)	6(16.2)	0(0.0)	11(22.0)	12(17.1)	7(21.9)	0(0.0)
Eczema	湿疹	2(3.3)	0(0.0)	3(8.1)	0(0.0)	2(4.0)	5(7.1)	1(3.1)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1(1.7)	2(3.7)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	3(9.4)	0(0.0)
Rash	発疹	0(0.0)	1(1.9)	2(5.4)	0(0.0)	2(4.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	2(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	1(1.4)	1(3.1)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	1(1.7)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	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)	1(2.0)	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)
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)	2(2.9)	2(6.3)	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)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	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)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	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)

表 2.7.4.8－79　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／52 週）（続き）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) Baseline eGFR<15 n (%)	15<= Baseline eGFR<30 n (%)	30<= Baseline eGFR<60 n (%)	60<= Baseline eGFR n (%)	darbepoetin(N=153) Baseline eGFR<15 n (%)	15<= Baseline eGFR<30 n (%)	30<= Baseline eGFR<60 n (%)	60<= Baseline eGFR n (%)
Adverse Event of Special Interest (Hyperkalemia)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	1(1.9)	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)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	4(8.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)									
Subjects with at least one adverse event		3(5.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	4(8.0)	6(8.6)	2(6.3)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	2(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(8.0)	5(7.1)	2(6.3)	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)
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)	4(5.7)	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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)	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)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	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)

表 2.7.4.8－79　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／52 週）（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 (Cardiovascular Event)									
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	2(3.7)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.0)	3(4.3)	0(0.0)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0(0.0)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)	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(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)									
Subjects with at least one adverse event		1(1.7)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	3(4.3)	2(6.3)	0(0.0)
Colon adenoma	大腸腺腫	0(0.0)	1(1.9)	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(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	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)
Keratoacanthoma	ケラトアカントーマ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Renal cancer	腎癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	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)	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)
Renal cancer metastatic	遠隔転移を伴う腎癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)	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)

表 2.7.4.8－79　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／52 週）（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 (Retinal Disorder)									
Subjects with at least one adverse event		1(1.7)	2(3.7)	1(2.7)	0(0.0)	5(10.0)	5(7.1)	2(6.3)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(1.7)	1(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.0)	3(4.3)	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)
Scintillating scotoma	閃輝暗点	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	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)	1(1.4)	0(0.0)	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)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Table 14.3.1.16.1 より引用

2.7.4.8.5.1.3　肝機能障害

(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 2.7.4.8－80 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 2.7.4.8－80　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／52 週）

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 (%)
N1		146	4	1	151	1	1
Subjects with at least one adverse event		132(90.4)	3(75.0)	1(100.0)	139(92.1)	1(100.0)	1(100.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)							
Subjects with at least one adverse event		29(19.9)	0(0.0)	0(0.0)	14(9.3)	0(0.0)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	18(12.3)	0(0.0)	0(0.0)	8(5.3)	0(0.0)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	10(6.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Nausea	悪心	6(4.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	3(2.1)	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		5(3.4)	0(0.0)	0(0.0)	7(4.6)	0(0.0)	0(0.0)
Headache	頭痛	5(3.4)	0(0.0)	0(0.0)	7(4.6)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)							
Subjects with at least one adverse event		2(1.4)	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	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.8－80　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／52 週）（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		6(4.1)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	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)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	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)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	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 2.7.4.8－80　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／52 週）（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		16(11.0)	0(0.0)	0(0.0)	30(19.9)	0(0.0)	0(0.0)
Eczema	湿疹	5(3.4)	0(0.0)	0(0.0)	8(5.3)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	4(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	3(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	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)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.6)	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)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	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)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	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)

表 2.7.4.8－80　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／52 週）（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 (Hyperkalemia)							
Subjects with at least one adverse event		1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)							
Subjects with at least one adverse event		4(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	12(7.9)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	11(7.3)	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)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)							
Subjects with at least one adverse event		1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	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)

表 2.7.4.8－80　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／52 週）（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 (Cardiovascular Event)							
Subjects with at least one adverse event		3(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.6)	0(0.0)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Malignancy)							
Subjects with at least one adverse event		2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	6(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
Colon adenoma	大腸腺腫	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	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)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	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)
Keratoacanthoma	ケラトアカントーマ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Renal cancer	腎癌	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)
Renal cancer metastatic	遠隔転移を伴う腎癌	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)

表 2.7.4.8－80　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／52 週）（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 (Retinal Disorder)							
Subjects with at least one adverse event		4(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	12(7.9)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.3)	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)
Scintillating scotoma	閃輝暗点	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	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)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 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 2.7.4.8－81 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，接触皮膚炎及び冠動脈硬化症の注目すべき有害事象の発現が認められた.

表 2.7.4.8－81　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／52 週）

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 (%)
N1		161	1	0	161	0	0
Subjects with at least one adverse event		153(95.0)	1(100.0)	0(0.0)	158(98.1)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)							
Subjects with at least one adverse event		40(24.8)	0(0.0)	0(0.0)	40(24.8)	0(0.0)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	25(15.5)	0(0.0)	0(0.0)	24(14.9)	0(0.0)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	10(6.2)	0(0.0)	0(0.0)	17(10.6)	0(0.0)	0(0.0)
Nausea	悪心	10(6.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)							
Subjects with at least one adverse event		13(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)	0(0.0)
Headache	頭痛	13(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)							
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)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	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)	2(1.2)	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)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.8－81　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／52 週）（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		25(15.5)	1(100.0)	0(0.0)	23(14.3)	0(0.0)	0(0.0)
Eczema	湿疹	9(5.6)	1(100.0)	0(0.0)	8(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	4(2.5)	1(100.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	5(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	5(3.1)	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)
Dermatitis	皮膚炎	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	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)
Urticaria	蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Allergic bronchitis	アレルギー性気管支炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Hand dermatitis	手皮膚炎	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)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.8－81　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／52 週）（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 (Hypertension)							
Subjects with at least one adverse event		10(6.2)	0(0.0)	0(0.0)	12(7.5)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	6(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	6(3.7)	0(0.0)	0(0.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	6(3.7)	0(0.0)	0(0.0)
Procedural hypertension	処置による高血圧	2(1.2)	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		12(7.5)	0(0.0)	0(0.0)	14(8.7)	0(0.0)	0(0.0)
Shunt occlusion	シャント閉塞	4(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	4(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.1)	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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	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)

表 2.7.4.8－81　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／52 週）（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 (Cardiovascular Event)							
Subjects with at least one adverse event		8(5.0)	1(100.0)	0(0.0)	14(8.7)	0(0.0)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	5(3.1)	0(0.0)	0(0.0)
Angina pectoris	狭心症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	0(0.0)	0(0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	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)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Angina unstable	不安定狭心症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	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 2.7.4.8－81　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／52 週）（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		7(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	9(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
Breast cancer	乳癌	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Gastric cancer	胃癌	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	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)
Cholesteatoma	真珠腫	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)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Thymoma	胸腺腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
Prostate cancer	前立腺癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	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)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	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 2.7.4.8－81　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／52 週）（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		21(13.0)	0(0.0)	0(0.0)	16(9.9)	0(0.0)	0(0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	16(9.9)	0(0.0)	0(0.0)	10(6.2)	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)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.9)	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)
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	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)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	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)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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_2.sas

5.3.5.3—4 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 2.7.4.8－82 に示した．

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．ベースラインの AST 又は ALT が「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，下痢，湿疹，接触皮膚炎，冠動脈硬化症及び網膜出血の注目すべき有害事象の発現が認められた．「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」に該当する被験者では，注目すべき有害事象の発現は認められなかった．

表 2.7.4.8－82　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-1／52 週）

Preferred Term (MedDRA)	Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548 AST and ALT <=ULN				MT-6548 AST or ALT >ULN, and AST and ALT 2 times of ULN				MT-6548 AST or ALT> 2 times of ULN			
		NDD	HD	PD	Total	NDD	HD	PD	Total	NDD	HD	PD	Total
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N1		197	236	40	473	4	1	2	7	1	0	0	1
Subjects with at least one adverse event		173(87.8)	217(91.9)	36(90.0)	426(90.1)	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		35(17.8)	56(23.7)	10(25.0)	101(21.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Diarrhoea	下痢	21(10.7)	36(15.3)	7(17.5)	64(13.5)	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	11(5.6)	13(5.5)	4(10.0)	28(5.9)	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	9(4.6)	12(5.1)	3(7.5)	24(5.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	4(2.0)	4(1.7)	0(0.0)	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)
Adverse Event of Special Interest (Headache)													
Subjects with at least one adverse event		6(3.0)	20(8.5)	0(0.0)	26(5.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Headache	頭痛	6(3.0)	20(8.5)	0(0.0)	26(5.5)	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 (Blood Uric Acid Increased)													
Subjects with at least one adverse event		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)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	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)

表 2.7.4.8－82　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-1／52 週）（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		8(4.1)	3(1.3)	1(2.5)	12(2.5)	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	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)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	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)
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)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.8－82　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-1／52 週）（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 (Hypersensitivity)													
Subjects with at least one adverse event		17(8.6)	30(12.7)	5(12.5)	52(11.0)	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	6(3.0)	10(4.2)	0(0.0)	16(3.4)	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	4(2.0)	4(1.7)	2(5.0)	10(2.1)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Rash	発疹	3(1.5)	6(2.5)	1(2.5)	10(2.1)	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	2(1.0)	6(2.5)	0(0.0)	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)
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)
Dermatitis	皮膚炎	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)
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)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	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)
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)
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	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)
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		5(2.5)	1(0.4)	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)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5(2.5)	1(0.4)	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)

表 2.7.4.8－82　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-1／52 週）（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		10(5.1)	11(4.7)	0(0.0)	21(4.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	7(3.6)	6(2.5)	0(0.0)	13(2.7)	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 pressure increased	血圧上昇	2(1.0)	4(1.7)	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)
Procedural hypertension	処置による高血圧	0(0.0)	2(0.8)	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)
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)
Adverse Event of Special Interest (Thrombotic Events)													
Subjects with at least one adverse event		1(0.5)	14(5.9)	5(12.5)	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)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0(0.0)	4(1.7)	2(5.0)	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)
Shunt occlusion	シャント閉塞	0(0.0)	4(1.7)	1(2.5)	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)
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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	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)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	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)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	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)

表 2.7.4.8－82　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-1／52 週）（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		3(1.5)	9(3.8)	2(5.0)	14(3.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	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)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	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)
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)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	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)
Angina pectoris	狭心症	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)
Angina unstable	不安定狭心症	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)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Carotid artery stenosis	頸動脈狭窄	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)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	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)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	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)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	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)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	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)

表 2.7.4.8－82　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-1／52 週）（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 (Malignancy)													
Subjects with at least one adverse event		2(1.0)	8(3.4)	0(0.0)	10(2.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Colon adenoma	大腸腺腫	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)
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)
Cholesteatoma	真珠腫	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)
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)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	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)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	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 2.7.4.8－82　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-1／52 週）（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 (Retinal Disorder)													
Subjects with at least one adverse event		4(2.0)	22(9.3)	3(7.5)	29(6.1)	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)	16(6.8)	1(2.5)	19(4.0)	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)	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)
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)
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	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)
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 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Table 14.3.1.17.2 より引用

2.7.4.8.5.1.4　高齢者

(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 2.7.4.8－83 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 93.9%（31／33 名）及び 89.0%（105／118 名）であり，darbepoetin 群でそれぞれ 85.7%（24／28 名）及び 93.6%（117／125 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に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 2.7.4.8－84 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 91.4%（74／81 名）及び 88.6%（62／70 名）であり，darbepoetin 群でそれぞれ 91.1%（72／79 名）及び 93.2%（69／74 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に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 2.7.4.8－83　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／52 週）

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		31(93.9)	105(89.0)	24(85.7)	117(93.6)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)					
Subjects with at least one adverse event		7(21.2)	22(18.6)	5(17.9)	9(7.2)
Diarrhoea	下痢	2(6.1)	16(13.6)	3(10.7)	5(4.0)
Vomiting	嘔吐	5(15.2)	5(4.2)	2(7.1)	1(0.8)
Nausea	悪心	2(6.1)	4(3.4)	1(3.6)	4(3.2)
Abdominal pain	腹痛	1(3.0)	2(1.7)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)					
Subjects with at least one adverse event		1(3.0)	4(3.4)	2(7.1)	5(4.0)
Headache	頭痛	1(3.0)	4(3.4)	2(7.1)	5(4.0)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)					
Subjects with at least one adverse event		1(3.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1(3.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)					
Subjects with at least one adverse event		2(6.1)	4(3.4)	0(0.0)	4(3.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0(0.0)	3(2.5)	0(0.0)	2(1.6)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	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)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	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 2.7.4.8－83　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／52 週）（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		4(12.1)	12(10.2)	3(10.7)	27(21.6)
Eczema	湿疹	2(6.1)	3(2.5)	3(10.7)	5(4.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1(3.0)	3(2.5)	0(0.0)	4(3.2)
Rash	発疹	0(0.0)	3(2.5)	0(0.0)	2(1.6)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)	3(2.4)
Urticaria	蕁麻疹	1(3.0)	1(0.8)	0(0.0)	2(1.6)
Drug eruption	薬疹	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)
Face oedema	顔面浮腫	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)	4(3.2)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	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)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Rash pustular	膿疱性皮疹	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		1(3.0)	0(0.0)	4(14.3)	1(0.8)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(3.0)	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)	4(3.4)	1(3.6)	11(8.8)
Hypertension	高血圧	0(0.0)	2(1.7)	1(3.6)	10(8.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)	1(0.8)

表 2.7.4.8－83　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／52 週）（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)	5 (4.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
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)	2 (1.7)	0 (0.0)	4 (3.2)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
Cerebral infarction	脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 2.7.4.8－83　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／52 週）（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 (Malignancy)					
Subjects with at least one adverse event		0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)	6(4.8)
Colon adenoma	大腸腺腫	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Keratoacanthoma	ケラトアカントーマ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Renal cancer	腎癌	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)
Renal cancer metastatic	遠隔転移を伴う腎癌	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)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)					
Subjects with at least one adverse event		1(3.0)	3(2.5)	1(3.6)	11(8.8)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(3.0)	1(0.8)	1(3.6)	4(3.2)
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)
Scintillating scotoma	閃輝暗点	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 Table 14.3.1.18.1.1.1 より引用

表 2.7.4.8－84　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／52 週）

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		74(91.4)	62(88.6)	72(91.1)	69(93.2)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)					
Subjects with at least one adverse event		12(14.8)	17(24.3)	11(13.9)	3(4.1)
Diarrhoea	下痢	7(8.6)	11(15.7)	6(7.6)	2(2.7)
Vomiting	嘔吐	5(6.2)	5(7.1)	3(3.8)	0(0.0)
Nausea	悪心	3(3.7)	3(4.3)	4(5.1)	1(1.4)
Abdominal pain	腹痛	2(2.5)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Headache)					
Subjects with at least one adverse event		2(2.5)	3(4.3)	4(5.1)	3(4.1)
Headache	頭痛	2(2.5)	3(4.3)	4(5.1)	3(4.1)
Adverse Event of Special Interest (Blood Uric Acid Increased)					
Subjects with at least one adverse event		2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)					
Subjects with at least one adverse event		4(4.9)	2(2.9)	2(2.5)	2(2.7)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(1.2)	2(2.9)	1(1.3)	1(1.4)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	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)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	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 2.7.4.8－84　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／52 週）（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		10(12.3)	6(8.6)	15(19.0)	15(20.3)
Eczema	湿疹	4(4.9)	1(1.4)	4(5.1)	4(5.4)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2(2.5)	2(2.9)	2(2.5)	2(2.7)
Rash	発疹	1(1.2)	2(2.9)	1(1.3)	1(1.4)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1(1.2)	1(1.4)	1(1.3)	2(2.7)
Urticaria	蕁麻疹	1(1.2)	1(1.4)	1(1.3)	1(1.4)
Drug eruption	薬疹	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Face oedema	顔面浮腫	1(1.2)	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)	2(2.5)	2(2.7)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
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)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Rash pustular	膿疱性皮疹	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		1(1.2)	0(0.0)	4(5.1)	1(1.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(1.2)	0(0.0)	4(5.1)	1(1.4)
Adverse Event of Special Interest (Hypertension)					
Subjects with at least one adverse event		2(2.5)	2(2.9)	4(5.1)	8(10.8)
Hypertension	高血圧	1(1.2)	1(1.4)	4(5.1)	7(9.5)
Blood pressure increased	血圧上昇	1(1.2)	1(1.4)	0(0.0)	1(1.4)

表 2.7.4.8－84　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／52 週）（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)	5(6.3)	1(1.4)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	0(0.0)	2(2.5)	0(0.0)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
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		3(3.7)	0(0.0)	3(3.8)	1(1.4)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	0(0.0)	2(2.5)	0(0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)

表 2.7.4.8－84　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／52 週）（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 (Malignancy)					
Subjects with at least one adverse event		1(1.2)	1(1.4)	2(2.5)	4(5.4)
Colon adenoma	大腸腺腫	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Gastric cancer	胃癌	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Keratoacanthoma	ケラトアカントーマ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)
Renal cancer	腎癌	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)
Renal cancer metastatic	遠隔転移を伴う腎癌	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)
Adverse Event of Special Interest (Retinal Disorder)					
Subjects with at least one adverse event		2(2.5)	2(2.9)	7(8.9)	5(6.8)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(1.2)	1(1.4)	3(3.8)	2(2.7)
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)
Scintillating scotoma	閃輝暗点	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	0(0.0)	1(1.3)	0(0.0)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.4)

Note(s): MedDRA Version 22.0 and MedDRA/J Version 22.0.
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—4 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 2.7.4.8－85 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 96.7%（59／61 名）及び 94.1%（95／101 名）であり，darbepoetin 群でそれぞれ 98.5%（67／68 名）及び 97.8%（91／93 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に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 2.7.4.8－86 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 96.0%（119／124 名）及び 92.1%（35／38 名）であり，darbepoetin 群でそれぞれ 97.7%（126／129 名）及び 100.0%（32／32 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に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 2.7.4.8－85　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／52 週）

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		59(96.7)	95(94.1)	67(98.5)	91(97.8)
Adverse Event of Special Interest (Gastrointestinal Disorders)					
Subjects with at least one adverse event		19(31.1)	21(20.8)	16(23.5)	24(25.8)
Diarrhoea	下痢	11(18.0)	14(13.9)	9(13.2)	15(16.1)
Vomiting	嘔吐	5(8.2)	5(5.0)	5(7.4)	12(12.9)
Nausea	悪心	5(8.2)	5(5.0)	1(1.5)	1(1.1)
Abdominal pain	腹痛	0(0.0)	2(2.0)	1(1.5)	2(2.2)
Adverse Event of Special Interest (Headache)					
Subjects with at least one adverse event		4(6.6)	9(8.9)	3(4.4)	2(2.2)
Headache	頭痛	4(6.6)	9(8.9)	3(4.4)	2(2.2)
Adverse Event of Special Interest (Hepatotoxicity)					
Subjects with at least one adverse event		1(1.6)	2(2.0)	2(2.9)	4(4.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0(0.0)	1(1.0)	1(1.5)	1(1.1)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1(1.6)	0(0.0)	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)	1(1.5)	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)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)