表 2.7.6.25－143　鉄剤の投与を受けた被験者の割合（FAS）（続き）

		MT-6548(N=151)				darbepoetin(N=153)				Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Iron Route	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from S	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from S	Difference	95% CI	p value
Any Route	Screening period	151	36(23.8)	(17.29, 31.45)		153	28(18.3)	(12.52, 25.35)		5.5	(-5.7, 16.7)	0.262
	Baseline <= to < Week 2	151	31(20.5)	(14.40, 27.86)	0.059	153	27(17.6)	(11.96, 24.63)	0.655	2.9	(-8.3, 14.1)	0.561
	Week 2 <= to < Week 4	150	31(20.7)	(14.49, 28.03)	0.132	153	32(20.9)	(14.77, 28.22)	0.102	-0.2	(-11.5, 11.2)	1.000
	Week 4 <= to < Week 6	149	37(24.8)	(18.13, 32.57)	0.796	153	43(28.1)	(21.14, 35.93)	<0.001	-3.3	(-14.6, 8.2)	0.602
	Week 6 <= to < Week 8	147	44(29.9)	(22.66, 38.03)	0.074	152	40(26.3)	(19.51, 34.07)	0.002	3.6	(-7.8, 15.0)	0.521
	Week 8 <= to < Week 10	146	47(32.2)	(24.71, 40.42)	0.022	152	50(32.9)	(25.50, 40.97)	<0.001	-0.7	(-12.1, 10.7)	0.902
	Week 10 <= to < Week 12	146	51(34.9)	(27.24, 43.25)	0.003	151	51(33.8)	(26.29, 41.91)	<0.001	1.2	(-10.2, 12.6)	0.903
	Week 12 <= to < Week 16	144	56(38.9)	(30.88, 47.36)	<0.001	149	65(43.6)	(35.53, 51.98)	<0.001	-4.7	(-16.2, 6.8)	0.477
	Week 16 <= to < Week 20	141	54(38.3)	(30.24, 46.85)	<0.001	147	59(40.1)	(32.15, 48.53)	<0.001	-1.8	(-13.4, 9.8)	0.809
	Week 20 <= to < Week 24	136	56(41.2)	(32.81, 49.93)	<0.001	145	52(35.9)	(28.07, 44.24)	<0.001	5.3	(-6.4, 17.0)	0.391
	Week 24 <= to < Week 28	129	54(41.9)	(33.24, 50.87)	<0.001	140	47(33.6)	(25.82, 42.04)	<0.001	8.3	(-3.7, 20.1)	0.168
	Week 28 <= to < Week 32	124	47(37.9)	(29.35, 47.05)	0.002	137	42(30.7)	(23.07, 39.10)	0.001	7.2	(-4.9, 19.3)	0.241
	Week 32 <= to < Week 36	122	46(37.7)	(29.09, 46.93)	0.004	132	39(29.5)	(21.93, 38.11)	0.002	8.2	(-4.1, 20.3)	0.185
	Week 36 <= to < Week 40	119	44(37.0)	(28.31, 46.31)	0.009	130	39(30.0)	(22.28, 38.66)	0.001	7.0	(-5.5, 19.3)	0.282
	Week 40 <= to < Week 44	117	39(33.3)	(24.89, 42.64)	0.102	129	37(28.7)	(21.07, 37.30)	0.001	4.7	(-7.9, 17.0)	0.490
	Week 44 <= to < Week 48	115	42(36.5)	(27.74, 46.01)	0.034	125	37(29.6)	(21.77, 38.42)	0.001	6.9	(-5.8, 19.5)	0.274
	Week 48 <= to < Week 52	113	38(33.6)	(25.01, 43.12)	0.144	124	37(29.8)	(21.96, 38.71)	0.001	3.8	(-9.0, 16.4)	0.577
	Baseline <= to < Week 52	151	84(55.6)	(47.33, 63.70)	<0.001	153	85(55.6)	(47.31, 63.58)	<0.001	0.1	(-11.2, 11.5)	1.000

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value from S: p value from screening period.
Note(s): p value from S is analyzed by McNemar test.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.4.2
Source: t_14_2_3_7_1.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—8 より引用

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

血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合を表 2.7.6.25－144 に示した．血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合は，全集団を対象に記載した．

血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合は，MT-6548 群においてベースラインで 94.7%に対し，52 週後では 93.6%であり，darbepoetin 群においてベースラインで 90.8%に対し，52 週後では 96.7%であった．

表 2.7.6.25－144　血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合（FAS）

	MT-6548(N=151)				darbepoetin(N=153)				Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	Difference	95% CI	p value
Baseline	151	143(94.7)	(89.83, 97.69)		153	139(90.8)	(85.12, 94.91)		3.9	(-7.6, 15.0)	0.268
Week 2	151	131(86.8)	(80.29, 91.72)	0.005	153	130(85.0)	(78.30, 90.23)	0.072	1.8	(-9.6, 12.8)	0.743
Week 4	149	122(81.9)	(74.74, 87.71)	<0.001	152	137(90.1)	(84.25, 94.37)	0.819	-8.3	(-19.5, 3.2)	0.046
Week 6	148	116(78.4)	(70.87, 84.72)	<0.001	152	129(84.9)	(78.17, 90.16)	0.072	-6.5	(-17.7, 5.0)	0.179
Week 8	145	117(80.7)	(73.31, 86.77)	<0.001	151	126(83.4)	(76.54, 88.99)	0.041	-2.8	(-14.2, 8.7)	0.548
Week 10	145	113(77.9)	(70.30, 84.39)	<0.001	150	120(80.0)	(72.70, 86.08)	0.003	-2.1	(-13.5, 9.4)	0.671
Week 12	145	114(78.6)	(71.05, 84.99)	<0.001	148	127(85.8)	(79.13, 91.00)	0.162	-7.2	(-18.7, 4.4)	0.127
Week 16	143	119(83.2)	(76.06, 88.94)	0.003	148	139(93.9)	(88.77, 97.18)	0.197	-10.7	(-22.1, 0.9)	0.005
Week 20	139	119(85.6)	(78.66, 90.98)	0.019	144	138(95.8)	(91.15, 98.46)	0.071	-10.2	(-21.8, 1.6)	0.003
Week 24	132	117(88.6)	(81.95, 93.50)	0.108	140	132(94.3)	(89.05, 97.60)	0.275	-5.6	(-17.4, 6.3)	0.126
Week 28	125	107(85.6)	(78.20, 91.24)	0.025	137	132(96.4)	(91.69, 98.80)	0.071	-10.8	(-22.7, 1.3)	0.004
Week 32	120	108(90.0)	(83.18, 94.73)	0.197	132	130(98.5)	(94.63, 99.82)	0.013	-8.5	(-20.7, 3.9)	0.004
Week 36	119	111(93.3)	(87.18, 97.05)	1.000	129	125(96.9)	(92.25, 99.15)	0.052	-3.6	(-16.0, 8.8)	0.240
Week 40	114	107(93.9)	(87.76, 97.50)	0.782	127	125(98.4)	(94.43, 99.81)	0.013	-4.6	(-17.1, 8.1)	0.089
Week 44	114	106(93.0)	(86.64, 96.92)	1.000	124	122(98.4)	(94.30, 99.80)	0.003	-5.4	(-18.0, 7.3)	0.052
Week 48	110	92(83.6)	(75.36, 90.00)	0.028	124	121(97.6)	(93.09, 99.60)	0.033	-13.9	(-26.5, -1.2)	<0.001
Week 52	109	102(93.6)	(87.22, 97.38)	1.000	122	118(96.7)	(91.82, 99.10)	0.052	-3.1	(-16.0, 9.7)	0.357

Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_8_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.2.3.8.1 より引用

(9)　血球関連評価項目

MMRM を用いた MCV，MCH，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び網状赤血球率のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－145，表 2.7.6.25－146，表 2.7.6.25－147，表 2.7.6.25－148，表 2.7.6.25－149 及び表 2.7.6.25－150 に示した．血球関連評価項目は，全集団を対象に記載した．

MMRM を用いた MCV の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 2.7 fL 及び 2.2～3.2 fL，darbepoetin 群で 0.1 fL 及び -0.3～0.6 fL であった．MMRM を用いた MCV の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，2.6 fL 及び 1.9～3.3 fL であり，統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．

MMRM を用いた MCH の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 1.06 pg 及び 0.86～1.26 pg，darbepoetin 群で 0.01 pg 及び -0.19～0.20 pg であった．MMRM を用いた MCH の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，1.05 pg 及び 0.77～1.34 pg であり，統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．

MMRM を用いたヘマトクリットの 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 2.87%及び 2.37%～3.37%，darbepoetin 群で 3.24%及び 2.76%～3.72%であった．MMRM を用いたヘマトクリットの 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-0.37 %及び -1.06%～0.32%であり，統計学的に有意な差は認められなかった．

MMRM を用いた RBC の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 20.7×10^4/μL 及び 14.9×10^4/μL～26.6×10^4/μL，darbepoetin 群で 34.1×10^4/μL 及び 28.5×10^4/μL～39.8×10^4/μL であった．MMRM を用いたヘマトクリットの 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-13.4×10^4/μL 及び -21.5×10^4/μL～ -5.3×10^4/μL であり，統計学的に有意な差が認められた（p=0.001）．

MMRM を用いた網状赤血球数の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.99×10^4/μL 及び 0.66×10^4/μL～1.31×10^4/μL，darbepoetin 群で -0.54×10^4/μL 及び -0.85×10^4/μL～ -0.23×10^4/μL であった．MMRM を用いた網状赤血球数の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，1.53×10^4/μL 及び 1.08×10^4/μL～1.98×10^4/μL であり，統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．

MMRM を用いた網状赤血球率の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 2.0‰及び 1.1‰～2.9‰，darbepoetin 群で -2.6‰及び -3.5‰～ -1.8‰であった．MMRM を用いた網状赤血球率の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，4.6‰及び 3.4‰～5.9‰であり，統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．

表 2.7.6.25－145　平均赤血球容積のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	93.6 (5.2)	0.6	0.2	(0.2, 1.1)	
	Week 4	149	93.5 (5.3)	1.0	0.2	(0.6, 1.5)	
	Week 6	148	93.5 (5.3)	1.6	0.2	(1.2, 2.1)	
	Week 8	145	93.5 (5.2)	2.0	0.2	(1.5, 2.4)	
	Week 10	145	93.4 (5.2)	2.2	0.2	(1.7, 2.7)	
	Week 12	145	93.5 (5.2)	2.3	0.2	(1.9, 2.8)	
	Week 16	143	93.5 (5.3)	2.3	0.2	(1.9, 2.8)	
	Week 20	139	93.6 (5.2)	2.3	0.2	(1.8, 2.8)	
	Week 24	132	93.6 (5.3)	2.2	0.2	(1.7, 2.7)	
	Week 28	125	93.6 (5.3)	2.5	0.2	(2.0, 3.0)	
	Week 32	120	93.6 (5.3)	2.5	0.2	(2.1, 3.0)	
	Week 36	119	93.7 (5.3)	2.6	0.2	(2.2, 3.1)	
	Week 40	114	93.7 (5.3)	2.5	0.2	(2.0, 3.0)	
	Week 44	114	93.7 (5.3)	2.7	0.2	(2.2, 3.2)	
	Week 48	110	93.7 (5.3)	2.9	0.2	(2.5, 3.4)	
	Week 52	109	93.7 (5.3)	2.7	0.3	(2.2, 3.2)	
darbepoetin	Week 2	153	93.5 (5.6)	0.5	0.2	(0.0, 0.9)	
	Week 4	152	93.5 (5.6)	0.3	0.2	(-0.1, 0.8)	
	Week 6	152	93.5 (5.6)	0.5	0.2	(0.0, 0.9)	
	Week 8	151	93.5 (5.7)	0.0	0.2	(-0.4, 0.5)	
	Week 10	150	93.6 (5.6)	0.0	0.2	(-0.5, 0.4)	
	Week 12	148	93.7 (5.6)	-0.5	0.2	(-0.9, 0.0)	
	Week 16	148	93.6 (5.6)	-0.8	0.2	(-1.3, -0.4)	
	Week 20	144	93.8 (5.5)	-1.2	0.2	(-1.7, -0.8)	
	Week 24	140	93.6 (5.4)	-0.7	0.2	(-1.2, -0.2)	
	Week 28	137	93.7 (5.2)	-0.1	0.2	(-0.6, 0.4)	
	Week 32	132	93.8 (5.1)	0.2	0.2	(-0.3, 0.6)	
	Week 36	129	93.7 (5.1)	0.3	0.2	(-0.1, 0.8)	
	Week 40	127	93.6 (5.1)	0.2	0.2	(-0.3, 0.6)	
	Week 44	124	93.7 (5.0)	0.3	0.2	(-0.2, 0.8)	
	Week 48	124	93.7 (5.0)	0.2	0.2	(-0.3, 0.7)	
	Week 52	122	93.7 (5.1)	0.1	0.2	(-0.3, 0.6)	

表 2.7.6.25－145　平均赤血球容積のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			0.1	0.3	(-0.5, 0.8)	0.647
	Week 4			0.7	0.3	(0.1, 1.4)	0.026
	Week 6			1.2	0.3	(0.5, 1.8)	<0.001
	Week 8			2.0	0.3	(1.3, 2.6)	<0.001
	Week 10			2.2	0.3	(1.6, 2.9)	<0.001
	Week 12			2.8	0.3	(2.1, 3.4)	<0.001
	Week 16			3.2	0.3	(2.5, 3.8)	<0.001
	Week 20			3.5	0.3	(2.9, 4.2)	<0.001
	Week 24			2.9	0.3	(2.2, 3.6)	<0.001
	Week 28			2.6	0.3	(1.9, 3.2)	<0.001
	Week 32			2.4	0.3	(1.7, 3.0)	<0.001
	Week 36			2.3	0.3	(1.6, 3.0)	<0.001
	Week 40			2.3	0.3	(1.7, 3.0)	<0.001
	Week 44			2.4	0.3	(1.7, 3.1)	<0.001
	Week 48			2.7	0.3	(2.0, 3.4)	<0.001
	Week 52			2.6	0.3	(1.9, 3.3)	<0.001

Note(s): Mean Corpuscular Volume (fL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_3_11_1_21.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—9 より引用

表 2.7.6.25－146　平均赤血球ヘモグロビン量のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	31.07 (1.89)	0.14	0.10	(-0.05, 0.32)	
	Week 4	149	31.05 (1.89)	0.34	0.10	(0.15, 0.53)	
	Week 6	148	31.05 (1.90)	0.49	0.10	(0.30, 0.68)	
	Week 8	145	31.03 (1.88)	0.51	0.10	(0.32, 0.70)	
	Week 10	145	31.02 (1.88)	0.63	0.10	(0.44, 0.82)	
	Week 12	145	31.03 (1.88)	0.63	0.10	(0.44, 0.82)	
	Week 16	143	31.02 (1.89)	0.66	0.10	(0.47, 0.85)	
	Week 20	139	31.08 (1.89)	0.72	0.10	(0.53, 0.91)	
	Week 24	132	31.08 (1.91)	0.75	0.10	(0.56, 0.95)	
	Week 28	125	31.10 (1.89)	0.90	0.10	(0.70, 1.09)	
	Week 32	120	31.12 (1.91)	0.97	0.10	(0.77, 1.16)	
	Week 36	119	31.14 (1.91)	1.01	0.10	(0.81, 1.21)	
	Week 40	114	31.15 (1.90)	0.98	0.10	(0.78, 1.18)	
	Week 44	114	31.14 (1.91)	1.07	0.10	(0.87, 1.27)	
	Week 48	110	31.15 (1.91)	1.19	0.10	(0.98, 1.39)	
	Week 52	109	31.13 (1.91)	1.06	0.10	(0.86, 1.26)	
darbepoetin	Week 2	153	31.10 (2.11)	0.06	0.09	(-0.12, 0.25)	
	Week 4	152	31.11 (2.11)	-0.11	0.10	(-0.29, 0.08)	
	Week 6	152	31.11 (2.11)	-0.15	0.10	(-0.34, 0.04)	
	Week 8	151	31.11 (2.12)	-0.27	0.10	(-0.45, -0.08)	
	Week 10	150	31.15 (2.10)	-0.43	0.10	(-0.62, -0.25)	
	Week 12	148	31.16 (2.11)	-0.55	0.10	(-0.74, -0.37)	
	Week 16	148	31.15 (2.10)	-0.65	0.10	(-0.84, -0.46)	
	Week 20	144	31.19 (2.07)	-0.67	0.10	(-0.86, -0.48)	
	Week 24	140	31.17 (2.04)	-0.40	0.10	(-0.59, -0.21)	
	Week 28	137	31.22 (2.00)	-0.16	0.10	(-0.35, 0.03)	
	Week 32	132	31.25 (1.96)	-0.03	0.10	(-0.22, 0.17)	
	Week 36	129	31.21 (1.97)	0.05	0.10	(-0.15, 0.24)	
	Week 40	127	31.19 (1.97)	0.02	0.10	(-0.17, 0.22)	
	Week 44	124	31.22 (1.94)	0.13	0.10	(-0.07, 0.32)	
	Week 48	124	31.22 (1.94)	0.12	0.10	(-0.08, 0.31)	
	Week 52	122	31.22 (1.96)	0.01	0.10	(-0.19, 0.20)	

表 2.7.6.25－146　平均赤血球ヘモグロビン量のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			0.08	0.13	(-0.19, 0.34)	0.577
	Week 4			0.45	0.13	(0.18, 0.71)	<0.001
	Week 6			0.64	0.14	(0.37, 0.90)	<0.001
	Week 8			0.78	0.14	(0.51, 1.04)	<0.001
	Week 10			1.06	0.14	(0.80, 1.33)	<0.001
	Week 12			1.19	0.14	(0.92, 1.45)	<0.001
	Week 16			1.31	0.14	(1.04, 1.58)	<0.001
	Week 20			1.39	0.14	(1.12, 1.66)	<0.001
	Week 24			1.16	0.14	(0.89, 1.43)	<0.001
	Week 28			1.06	0.14	(0.78, 1.33)	<0.001
	Week 32			0.99	0.14	(0.72, 1.27)	<0.001
	Week 36			0.97	0.14	(0.69, 1.25)	<0.001
	Week 40			0.96	0.14	(0.68, 1.24)	<0.001
	Week 44			0.94	0.14	(0.66, 1.22)	<0.001
	Week 48			1.07	0.14	(0.79, 1.35)	<0.001
	Week 52			1.05	0.14	(0.77, 1.34)	<0.001

Note(s): Mean Corpuscular Hemoglobin (pg).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_3_11_1_26.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—10 より引用

表 2.7.6.25－147　ヘマトクリットのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	31.45 (2.87)	0.55	0.22	(0.11, 0.99)	
	Week 4	149	31.47 (2.89)	0.77	0.23	(0.33, 1.21)	
	Week 6	148	31.49 (2.88)	1.27	0.23	(0.82, 1.71)	
	Week 8	145	31.49 (2.91)	2.13	0.23	(1.69, 2.58)	
	Week 10	145	31.50 (2.91)	2.73	0.23	(2.28, 3.18)	
	Week 12	145	31.47 (2.89)	3.31	0.23	(2.86, 3.75)	
	Week 16	143	31.53 (2.87)	3.40	0.23	(2.95, 3.85)	
	Week 20	139	31.51 (2.89)	3.54	0.23	(3.08, 3.99)	
	Week 24	132	31.54 (2.78)	3.50	0.24	(3.04, 3.96)	
	Week 28	125	31.54 (2.73)	3.41	0.24	(2.94, 3.88)	
	Week 32	120	31.58 (2.78)	3.37	0.24	(2.89, 3.85)	
	Week 36	119	31.58 (2.77)	3.36	0.25	(2.88, 3.85)	
	Week 40	114	31.59 (2.79)	2.90	0.25	(2.41, 3.39)	
	Week 44	114	31.63 (2.80)	2.57	0.25	(2.08, 3.06)	
	Week 48	110	31.62 (2.83)	3.06	0.25	(2.56, 3.56)	
	Week 52	109	31.63 (2.85)	2.87	0.25	(2.37, 3.37)	
darbepoetin	Week 2	153	31.65 (2.78)	0.80	0.22	(0.37, 1.24)	
	Week 4	152	31.67 (2.78)	1.40	0.22	(0.96, 1.84)	
	Week 6	152	31.67 (2.78)	2.50	0.22	(2.07, 2.94)	
	Week 8	151	31.63 (2.74)	3.11	0.22	(2.67, 3.55)	
	Week 10	150	31.69 (2.79)	4.11	0.22	(3.67, 4.55)	
	Week 12	148	31.68 (2.79)	4.62	0.23	(4.18, 5.06)	
	Week 16	148	31.70 (2.80)	4.99	0.23	(4.54, 5.43)	
	Week 20	144	31.71 (2.83)	4.56	0.23	(4.11, 5.01)	
	Week 24	140	31.68 (2.87)	4.48	0.23	(4.03, 4.93)	
	Week 28	137	31.65 (2.89)	4.25	0.23	(3.79, 4.70)	
	Week 32	132	31.68 (2.83)	3.84	0.24	(3.38, 4.30)	
	Week 36	129	31.70 (2.84)	4.40	0.24	(3.94, 4.87)	
	Week 40	127	31.71 (2.84)	3.71	0.24	(3.24, 4.17)	
	Week 44	124	31.78 (2.82)	3.32	0.24	(2.85, 3.80)	
	Week 48	124	31.78 (2.82)	3.45	0.24	(2.98, 3.93)	
	Week 52	122	31.79 (2.70)	3.24	0.24	(2.76, 3.72)	

表 2.7.6.25－147　ヘマトクリットのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-0.25	0.32	(-0.87, 0.37)	0.427
	Week 4			-0.63	0.32	(-1.25, -0.01)	0.047
	Week 6			-1.24	0.32	(-1.86, -0.61)	<0.001
	Week 8			-0.98	0.32	(-1.60, -0.35)	0.002
	Week 10			-1.38	0.32	(-2.00, -0.75)	<0.001
	Week 12			-1.32	0.32	(-1.94, -0.69)	<0.001
	Week 16			-1.59	0.32	(-2.22, -0.96)	<0.001
	Week 20			-1.02	0.32	(-1.66, -0.39)	0.002
	Week 24			-0.98	0.33	(-1.63, -0.33)	0.003
	Week 28			-0.84	0.33	(-1.49, -0.18)	0.013
	Week 32			-0.47	0.34	(-1.14, 0.20)	0.168
	Week 36			-1.04	0.34	(-1.71, -0.37)	0.002
	Week 40			-0.81	0.35	(-1.48, -0.13)	0.020
	Week 44			-0.76	0.35	(-1.44, -0.08)	0.029
	Week 48			-0.40	0.35	(-1.08, 0.29)	0.257
	Week 52			-0.37	0.35	(-1.06, 0.32)	0.289

Note(s): Hematocrit (%).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_3_11_1_1.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—11 より引用

表 2.7.6.25－148　RBC のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	337.4 (38.3)	4.4	2.7	(-0.8, 9.7)	
	Week 4	149	337.7 (38.5)	4.9	2.7	(-0.4, 10.2)	
	Week 6	148	338.0 (38.4)	8.2	2.7	(2.9, 13.5)	
	Week 8	145	338.3 (38.7)	16.2	2.7	(10.9, 21.6)	
	Week 10	145	338.4 (38.7)	21.5	2.7	(16.1, 26.8)	
	Week 12	145	338.0 (38.5)	27.2	2.7	(21.8, 32.5)	
	Week 16	143	338.7 (38.4)	28.5	2.7	(23.1, 33.8)	
	Week 20	139	338.1 (38.8)	30.3	2.8	(24.9, 35.7)	
	Week 24	132	338.5 (38.5)	30.0	2.8	(24.5, 35.5)	
	Week 28	125	338.3 (37.4)	28.1	2.9	(22.5, 33.7)	
	Week 32	120	338.7 (37.9)	27.1	2.9	(21.4, 32.8)	
	Week 36	119	338.3 (37.9)	26.4	2.9	(20.7, 32.1)	
	Week 40	114	338.4 (37.8)	21.8	2.9	(16.0, 27.6)	
	Week 44	114	338.9 (38.0)	17.8	2.9	(12.0, 23.5)	
	Week 48	110	338.7 (38.2)	21.8	3.0	(15.9, 27.6)	
	Week 52	109	338.9 (38.3)	20.7	3.0	(14.9, 26.6)	
darbepoetin	Week 2	153	340.0 (37.9)	7.3	2.7	(2.1, 12.6)	
	Week 4	152	340.0 (38.1)	14.0	2.7	(8.8, 19.2)	
	Week 6	152	340.0 (38.1)	25.2	2.7	(20.0, 30.4)	
	Week 8	151	339.6 (37.9)	33.2	2.7	(28.0, 38.4)	
	Week 10	150	339.9 (38.2)	44.2	2.7	(39.0, 49.5)	
	Week 12	148	339.6 (38.1)	51.4	2.7	(46.1, 56.7)	
	Week 16	148	340.0 (38.4)	56.8	2.7	(51.5, 62.1)	
	Week 20	144	339.7 (38.6)	53.7	2.7	(48.4, 59.1)	
	Week 24	140	339.9 (38.9)	50.9	2.7	(45.6, 56.3)	
	Week 28	137	339.0 (38.5)	46.1	2.8	(40.6, 51.5)	
	Week 32	132	338.8 (37.3)	40.7	2.8	(35.2, 46.2)	
	Week 36	129	339.4 (37.3)	45.5	2.8	(40.0, 51.0)	
	Week 40	127	339.9 (37.2)	39.1	2.8	(33.6, 44.7)	
	Week 44	124	340.3 (37.2)	34.5	2.8	(29.0, 40.1)	
	Week 48	124	340.3 (37.2)	36.0	2.8	(30.4, 41.6)	
	Week 52	122	340.5 (36.5)	34.1	2.9	(28.5, 39.8)	

表 2.7.6.25－148　RBC のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-2.9	3.8	(-10.3, 4.5)	0.438
	Week 4			-9.1	3.8	(-16.6, -1.7)	0.016
	Week 6			-17.0	3.8	(-24.5, -9.6)	<0.001
	Week 8			-17.0	3.8	(-24.4, -9.5)	<0.001
	Week 10			-22.8	3.8	(-30.2, -15.3)	<0.001
	Week 12			-24.2	3.8	(-31.7, -16.8)	<0.001
	Week 16			-28.4	3.8	(-35.9, -20.8)	<0.001
	Week 20			-23.5	3.9	(-31.0, -15.9)	<0.001
	Week 24			-20.9	3.9	(-28.6, -13.3)	<0.001
	Week 28			-18.0	4.0	(-25.8, -10.2)	<0.001
	Week 32			-13.6	4.0	(-21.5, -5.7)	<0.001
	Week 36			-19.1	4.0	(-27.0, -11.2)	<0.001
	Week 40			-17.3	4.1	(-25.4, -9.3)	<0.001
	Week 44			-16.8	4.1	(-24.8, -8.7)	<0.001
	Week 48			-14.2	4.1	(-22.3, -6.2)	<0.001
	Week 52			-13.4	4.1	(-21.5, -5.3)	0.001

Note(s): Red Blood Cell Count (10^4/uL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_3_11_1_6.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—12 より引用

表 2.7.6.25－149　網状赤血球数のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	4.05 (2.11)	2.22	0.15	(1.94, 2.51)	
	Week 4	149	4.05 (2.12)	1.43	0.15	(1.14, 1.71)	
	Week 6	148	4.04 (2.12)	1.62	0.15	(1.33, 1.91)	
	Week 8	145	4.04 (2.13)	1.36	0.15	(1.07, 1.66)	
	Week 10	145	4.01 (2.13)	1.35	0.15	(1.06, 1.64)	
	Week 12	145	4.03 (2.14)	1.08	0.15	(0.79, 1.37)	
	Week 16	143	4.03 (2.15)	1.01	0.15	(0.72, 1.31)	
	Week 20	139	4.03 (2.11)	1.08	0.15	(0.78, 1.37)	
	Week 24	132	4.07 (2.12)	1.37	0.15	(1.07, 1.68)	
	Week 28	125	4.17 (2.13)	1.21	0.16	(0.90, 1.52)	
	Week 32	120	4.14 (2.09)	1.35	0.16	(1.03, 1.66)	
	Week 36	119	4.12 (2.10)	1.10	0.16	(0.79, 1.42)	
	Week 40	114	4.07 (2.02)	1.36	0.16	(1.04, 1.68)	
	Week 44	114	4.09 (2.03)	1.11	0.16	(0.80, 1.43)	
	Week 48	110	4.09 (2.02)	1.33	0.16	(1.00, 1.65)	
	Week 52	109	4.08 (2.02)	0.99	0.17	(0.66, 1.31)	
darbepoetin	Week 2	153	4.00 (1.98)	0.82	0.15	(0.54, 1.11)	
	Week 4	152	3.99 (1.99)	0.41	0.15	(0.12, 0.70)	
	Week 6	152	3.99 (1.99)	1.16	0.15	(0.87, 1.44)	
	Week 8	151	4.01 (1.99)	0.34	0.15	(0.05, 0.62)	
	Week 10	150	3.95 (1.93)	1.04	0.15	(0.75, 1.33)	
	Week 12	148	4.02 (1.99)	0.04	0.15	(-0.25, 0.33)	
	Week 16	148	4.00 (2.00)	-0.49	0.15	(-0.77, -0.20)	
	Week 20	144	3.97 (1.93)	-0.30	0.15	(-0.59, -0.01)	
	Week 24	140	3.96 (1.93)	-0.19	0.15	(-0.49, 0.10)	
	Week 28	137	3.92 (1.91)	-0.12	0.15	(-0.42, 0.18)	
	Week 32	132	3.93 (1.94)	-0.17	0.15	(-0.47, 0.13)	
	Week 36	129	3.94 (1.92)	-0.37	0.15	(-0.67, -0.06)	
	Week 40	127	3.96 (1.91)	-0.34	0.16	(-0.65, -0.04)	
	Week 44	124	3.94 (1.92)	-0.29	0.16	(-0.60, 0.02)	
	Week 48	124	3.94 (1.92)	-0.54	0.16	(-0.85, -0.23)	
	Week 52	122	3.96 (1.92)	-0.54	0.16	(-0.85, -0.23)	

表 2.7.6.25－149　網状赤血球数のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			1.40	0.21	(1.00, 1.81)	<0.001
	Week 4			1.01	0.21	(0.61, 1.42)	<0.001
	Week 6			0.47	0.21	(0.06, 0.87)	0.025
	Week 8			1.03	0.21	(0.62, 1.44)	<0.001
	Week 10			0.31	0.21	(-0.10, 0.72)	0.139
	Week 12			1.04	0.21	(0.63, 1.45)	<0.001
	Week 16			1.50	0.21	(1.09, 1.91)	<0.001
	Week 20			1.38	0.21	(0.96, 1.79)	<0.001
	Week 24			1.57	0.22	(1.15, 1.99)	<0.001
	Week 28			1.33	0.22	(0.90, 1.75)	<0.001
	Week 32			1.52	0.22	(1.08, 1.95)	<0.001
	Week 36			1.47	0.22	(1.03, 1.91)	<0.001
	Week 40			1.70	0.23	(1.26, 2.14)	<0.001
	Week 44			1.40	0.23	(0.96, 1.85)	<0.001
	Week 48			1.87	0.23	(1.42, 2.31)	<0.001
	Week 52			1.53	0.23	(1.08, 1.98)	<0.001

Note(s): Reticulocyte Count (10^4/uL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_3_11_1_11.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—13 より引用

表 2.7.6.25－150　網状赤血球率のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	12.2 (6.6)	6.3	0.4	(5.5, 7.1)	
	Week 4	149	12.2 (6.6)	3.9	0.4	(3.1, 4.8)	
	Week 6	148	12.2 (6.6)	4.6	0.4	(3.7, 5.4)	
	Week 8	145	12.2 (6.6)	3.3	0.4	(2.5, 4.1)	
	Week 10	145	12.1 (6.6)	3.1	0.4	(2.3, 3.9)	
	Week 12	145	12.2 (6.7)	2.1	0.4	(1.3, 2.9)	
	Week 16	143	12.1 (6.7)	1.9	0.4	(1.1, 2.7)	
	Week 20	139	12.2 (6.6)	1.9	0.4	(1.1, 2.8)	
	Week 24	132	12.3 (6.7)	2.8	0.4	(2.0, 3.7)	
	Week 28	125	12.6 (6.7)	2.4	0.4	(1.5, 3.3)	
	Week 32	120	12.5 (6.6)	2.8	0.4	(1.9, 3.6)	
	Week 36	119	12.4 (6.6)	2.0	0.4	(1.1, 2.9)	
	Week 40	114	12.3 (6.5)	2.9	0.5	(2.0, 3.8)	
	Week 44	114	12.3 (6.5)	2.4	0.5	(1.5, 3.3)	
	Week 48	110	12.3 (6.5)	2.9	0.5	(2.0, 3.8)	
	Week 52	109	12.3 (6.4)	2.0	0.5	(1.1, 2.9)	
darbepoetin	Week 2	153	11.9 (5.9)	2.1	0.4	(1.3, 2.9)	
	Week 4	152	11.8 (5.9)	0.6	0.4	(-0.2, 1.4)	
	Week 6	152	11.8 (5.9)	2.2	0.4	(1.4, 3.0)	
	Week 8	151	11.9 (5.9)	-0.2	0.4	(-1.0, 0.6)	
	Week 10	150	11.7 (5.8)	1.3	0.4	(0.5, 2.1)	
	Week 12	148	11.9 (5.9)	-1.6	0.4	(-2.4, -0.8)	
	Week 16	148	11.8 (5.9)	-3.0	0.4	(-3.8, -2.2)	
	Week 20	144	11.8 (5.8)	-2.5	0.4	(-3.3, -1.7)	
	Week 24	140	11.8 (5.8)	-2.1	0.4	(-3.0, -1.3)	
	Week 28	137	11.7 (5.8)	-1.8	0.4	(-2.7, -1.0)	
	Week 32	132	11.7 (5.8)	-1.8	0.4	(-2.7, -1.0)	
	Week 36	129	11.7 (5.8)	-2.5	0.4	(-3.3, -1.7)	
	Week 40	127	11.8 (5.7)	-2.2	0.4	(-3.1, -1.4)	
	Week 44	124	11.7 (5.7)	-2.0	0.4	(-2.9, -1.2)	
	Week 48	124	11.7 (5.7)	-2.7	0.4	(-3.6, -1.9)	
	Week 52	122	11.8 (5.7)	-2.6	0.4	(-3.5, -1.8)	

表 2.7.6.25－150　網状赤血球率のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			4.2	0.6	(3.1, 5.3)	<0.001
	Week 4			3.3	0.6	(2.2, 4.4)	<0.001
	Week 6			2.3	0.6	(1.2, 3.5)	<0.001
	Week 8			3.5	0.6	(2.4, 4.7)	<0.001
	Week 10			1.8	0.6	(0.6, 2.9)	0.002
	Week 12			3.7	0.6	(2.5, 4.8)	<0.001
	Week 16			4.9	0.6	(3.8, 6.1)	<0.001
	Week 20			4.4	0.6	(3.3, 5.6)	<0.001
	Week 24			4.9	0.6	(3.8, 6.1)	<0.001
	Week 28			4.2	0.6	(3.1, 5.4)	<0.001
	Week 32			4.6	0.6	(3.4, 5.8)	<0.001
	Week 36			4.5	0.6	(3.3, 5.7)	<0.001
	Week 40			5.2	0.6	(4.0, 6.4)	<0.001
	Week 44			4.4	0.6	(3.2, 5.7)	<0.001
	Week 48			5.6	0.6	(4.4, 6.9)	<0.001
	Week 52			4.6	0.6	(3.4, 5.9)	<0.001

Note(s): Reticulocyte Ratio (%).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_3_11_1_16.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—14 より引用

(10)　EPO

MMRM を用いた MT-6548 群の EPO のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－151，MT-6548 群の EPO の記述統計量を表 2.7.6.25－152 に示した．EPO は，全集団を対象に記載した．

MMRM を用いた EPO の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -3.42 mIU/mL 及び -5.95～ -0.90 mIU/mL であった．MT-6548 群の EPO の平均値±SD は，ベースラインで 15.37±16.02 mIU/mL であり，52 週後は 10.88±12.52 mIU/mL であった．また，2 週～52 週後の EPO の最大値は 216.0 mIU/mL であった．

表 2.7.6.25－151　エリスロポエチンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	149	15.37 (16.02)	0.90	1.12	(-1.30, 3.09)
	Week 4	147	15.40 (16.13)	-0.52	1.13	(-2.73, 1.69)
	Week 6	146	15.40 (16.18)	1.11	1.13	(-1.11, 3.33)
	Week 12	143	14.58 (13.35)	1.17	1.14	(-1.06, 3.41)
	Week 24	130	14.16 (13.03)	-0.09	1.18	(-2.42, 2.23)
	Week 36	117	13.92 (12.93)	-2.44	1.24	(-4.86, -0.01)
	Week 52	107	13.29 (11.37)	-3.42	1.28	(-5.95, -0.90)

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_3_11_1_31.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—15 より引用

表 2.7.6.25－152　エリスロポエチンの記述統計量（FAS）

		Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	149	15.37	16.02	11.10	(2.8, 126.0)	(12.78, 17.97)							
	Week 2	151	15.77	12.67	12.40	(3.6, 99.0)	(13.73, 17.81)	149	0.51	11.58	0.60	(-48.1, 45.4)	(-1.36, 2.39)	0.589
	Week 4	149	14.24	12.31	10.90	(3.6, 90.4)	(12.25, 16.24)	147	-1.06	11.44	-0.10	(-66.3, 25.4)	(-2.92, 0.81)	0.265
	Week 6	148	15.80	19.98	11.05	(3.0, 216.0)	(12.56, 19.05)	146	0.54	23.03	0.65	(-107.1, 206.4)	(-3.23, 4.31)	0.777
	Week 12	145	15.49	22.58	10.40	(2.8, 205.0)	(11.78, 19.19)	143	1.02	19.36	0.20	(-61.9, 131.0)	(-2.18, 4.22)	0.531
	Week 24	132	14.30	13.95	10.75	(2.7, 94.1)	(11.90, 16.70)	130	0.25	11.27	0.00	(-59.3, 65.5)	(-1.70, 2.21)	0.797
	Week 36	119	11.93	13.07	8.80	(2.7, 116.0)	(9.56, 14.31)	117	-1.88	10.42	-1.80	(-71.4, 42.0)	(-3.78, 0.03)	0.054
	Week 52	109	10.88	12.52	8.00	(1.8, 109.0)	(8.50, 13.25)	107	-2.32	9.86	-1.70	(-41.6, 55.0)	(-4.21, -0.43)	0.017
	Week 52 (LOCF)	151	12.69	13.79	8.70	(1.8, 109.0)	(10.48, 14.91)	149	-2.59	16.61	-1.40	(-107.1, 65.5)	(-5.28, 0.10)	0.059

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_3_10_1_31.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—16 より引用

(11)　脂質関連評価項目

MMRM を用いた総コレステロール，LDL-C，HDL-C，LDL-C／HDL-C 比及び中性脂肪のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－153，表 2.7.6.25－154，表 2.7.6.25－155，表 2.7.6.25－156 及び表 2.7.6.25－157 に示した．脂質関連評価項目は，全集団を対象に記載した．

MMRM を用いた総コレステロールの 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 5.8 mg/dL 及び 1.5～10.1 mg/dL，darbepoetin 群で 5.1 mg/dL 及び 0.9～9.3 mg/dL であった．MMRM を用いた総コレステロールの 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，0.7 mg/dL 及び -5.3～6.7 mg/dL であり，統計学的に有意な差は認められなかった．

MMRM を用いた LDL-C の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 3.6 mg/dL 及び 0.2～7.1 mg/dL，darbepoetin 群で 1.5 mg/dL 及び -1.8～4.8 mg/dL であった．MMRM を用いた LDL-C の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，2.2 mg/dL 及び -2.6～7.0 mg/dL であり，統計学的に有意な差は認められなかった．

MMRM を用いた HDL-C の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -2.6 mg/dL 及び -4.2～ -1.0 mg/dL，darbepoetin 群で 2.6 mg/dL 及び 1.1～4.1 mg/dL であった．MMRM を用いた HDL-C の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-5.2 mg/dL 及び -7.4～ -3.0 mg/dL であり，統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．

MMRM を用いた LDL-C／HDL-C 比の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.13 及び 0.05～0.22，darbepoetin 群で -0.07 及び -0.15～0.01 であった．MMRM を用いた LDL-C／HDL-C 比の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，0.20 及び 0.08～0.32 であり，統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．

MMRM を用いた中性脂肪の 52 週後ベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 13.0 mg/dL 及び 1.3～24.8 mg/dL，darbepoetin 群で -3.7 mg/dL 及び -15.0～7.5 mg/dL であった．MMRM を用いた中性脂肪の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，16.8 mg/dL 及び 0.5～33.0 mg/dL であり，統計学的に有意な差が認められた（p=0.043）．

表 2.7.6.25－153　総コレステロールのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	179.9 (37.1)	0.0	2.0	(-3.9, 3.9)		151	0.0	1.1	(-2.2, 2.2)	
	Week 4	149	179.6 (37.0)	-3.5	2.0	(-7.4, 0.5)		149	-1.8	1.1	(-4.1, 0.4)	
	Week 6	148	179.6 (37.1)	-4.2	2.0	(-8.1, -0.2)		148	-2.1	1.1	(-4.3, 0.2)	
	Week 8	145	179.2 (37.3)	-1.7	2.0	(-5.6, 2.3)		145	-0.7	1.1	(-2.9, 1.5)	
	Week 10	145	179.0 (37.2)	-2.2	2.0	(-6.2, 1.7)		145	-0.8	1.1	(-3.1, 1.4)	
	Week 12	145	179.0 (37.2)	0.1	2.0	(-3.8, 4.1)		145	0.6	1.1	(-1.7, 2.8)	
	Week 16	143	179.3 (37.4)	2.3	2.0	(-1.6, 6.3)		143	2.0	1.1	(-0.3, 4.2)	
	Week 20	139	179.8 (37.2)	2.2	2.0	(-1.8, 6.2)		139	2.1	1.2	(-0.2, 4.3)	
	Week 24	132	180.0 (36.2)	5.1	2.1	(1.1, 9.2)		132	3.5	1.2	(1.2, 5.8)	
	Week 28	125	180.0 (35.4)	7.3	2.1	(3.1, 11.4)		125	4.8	1.2	(2.5, 7.2)	
	Week 32	120	180.2 (34.8)	7.1	2.1	(2.9, 11.3)		120	4.7	1.2	(2.3, 7.0)	
	Week 36	119	180.8 (35.4)	9.5	2.1	(5.3, 13.7)		119	6.1	1.2	(3.7, 8.4)	
	Week 40	114	181.3 (34.1)	9.5	2.2	(5.3, 13.8)		114	6.2	1.2	(3.8, 8.6)	
	Week 44	114	181.4 (34.0)	8.5	2.2	(4.2, 12.7)		114	5.3	1.2	(2.9, 7.7)	
	Week 48	110	180.8 (33.8)	8.7	2.2	(4.4, 13.0)		110	5.4	1.2	(3.0, 7.8)	
	Week 52	109	180.7 (33.8)	5.8	2.2	(1.5, 10.1)		109	3.8	1.2	(1.4, 6.3)	
darbepoetin												
	Week 2	153	175.9 (36.9)	0.0	2.0	(-3.9, 3.8)		153	0.3	1.1	(-1.9, 2.5)	
	Week 4	152	176.0 (37.0)	-2.6	2.0	(-6.4, 1.3)		152	-1.3	1.1	(-3.5, 0.9)	
	Week 6	152	176.0 (37.0)	-1.5	2.0	(-5.4, 2.4)		152	-0.5	1.1	(-2.7, 1.7)	
	Week 8	151	176.3 (37.0)	-1.6	2.0	(-5.5, 2.3)		151	-0.4	1.1	(-2.6, 1.8)	
	Week 10	150	175.3 (36.5)	-1.8	2.0	(-5.7, 2.1)		150	-0.4	1.1	(-2.7, 1.8)	
	Week 12	148	175.9 (37.3)	-0.6	2.0	(-4.5, 3.4)		148	0.1	1.1	(-2.1, 2.4)	
	Week 16	148	176.0 (37.2)	-0.5	2.0	(-4.4, 3.5)		148	0.4	1.1	(-1.8, 2.6)	
	Week 20	144	174.1 (35.8)	5.5	2.0	(1.5, 9.4)		144	3.9	1.1	(1.6, 6.1)	
	Week 24	140	175.4 (35.8)	6.2	2.0	(2.2, 10.2)		140	4.0	1.1	(1.7, 6.2)	
	Week 28	137	175.4 (35.9)	5.7	2.0	(1.7, 9.7)		137	4.0	1.2	(1.7, 6.3)	
	Week 32	132	175.3 (36.2)	8.9	2.1	(4.9, 13.0)		132	5.9	1.2	(3.6, 8.2)	
	Week 36	129	176.0 (36.2)	11.0	2.1	(6.9, 15.1)		129	7.1	1.2	(4.8, 9.4)	
	Week 40	127	175.6 (36.1)	10.6	2.1	(6.5, 14.7)		127	7.4	1.2	(5.0, 9.7)	
	Week 44	124	175.0 (36.2)	10.0	2.1	(5.9, 14.2)		124	6.6	1.2	(4.2, 8.9)	
	Week 48	124	175.0 (36.2)	6.5	2.1	(2.4, 10.6)		124	4.7	1.2	(2.4, 7.0)	
	Week 52	122	175.0 (36.1)	5.1	2.1	(0.9, 9.3)		122	3.8	1.2	(1.5, 6.2)	

表 2.7.6.25－153 総コレステロールのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	Change from Baseline LSMean	SE	95% CI	p value	N	Percent Change from Baseline LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			0.0	2.8	(-5.5, 5.5)	0.990		-0.3	1.6	(-3.4, 2.8)	0.867
	Week 4			-0.9	2.8	(-6.4, 4.6)	0.746		-0.6	1.6	(-3.7, 2.5)	0.717
	Week 6			-2.7	2.8	(-8.2, 2.8)	0.341		-1.5	1.6	(-4.6, 1.6)	0.335
	Week 8			-0.1	2.8	(-5.7, 5.4)	0.964		-0.3	1.6	(-3.4, 2.8)	0.842
	Week 10			-0.5	2.8	(-6.0, 5.1)	0.870		-0.4	1.6	(-3.5, 2.7)	0.802
	Week 12			0.7	2.8	(-4.9, 6.2)	0.812		0.4	1.6	(-2.7, 3.6)	0.786
	Week 16			2.8	2.8	(-2.8, 8.4)	0.326		1.6	1.6	(-1.5, 4.8)	0.316
	Week 20			-3.3	2.9	(-8.9, 2.4)	0.254		-1.8	1.6	(-5.0, 1.4)	0.263
	Week 24			-1.0	2.9	(-6.7, 4.7)	0.719		-0.5	1.6	(-3.7, 2.7)	0.771
	Week 28			1.6	2.9	(-4.2, 7.3)	0.592		0.8	1.7	(-2.4, 4.1)	0.614
	Week 32			-1.9	3.0	(-7.7, 4.0)	0.530		-1.2	1.7	(-4.5, 2.1)	0.468
	Week 36			-1.5	3.0	(-7.4, 4.4)	0.616		-1.1	1.7	(-4.4, 2.2)	0.528
	Week 40			-1.1	3.0	(-7.0, 4.9)	0.722		-1.2	1.7	(-4.5, 2.2)	0.498
	Week 44			-1.6	3.0	(-7.5, 4.4)	0.608		-1.2	1.7	(-4.6, 2.1)	0.470
	Week 48			2.2	3.0	(-3.8, 8.2)	0.473		0.7	1.7	(-2.7, 4.1)	0.690
	Week 52			0.7	3.1	(-5.3, 6.7)	0.825		0.0	1.7	(-3.4, 3.4)	0.992

Note(s): Total Cholesterol (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_12_3_12.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—17 より引用

表 2.7.6.25－154　LDL-C のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	100.4 (29.7)	-0.6	1.6	(-3.7, 2.5)		151	-0.2	1.7	(-3.4, 3.0)	
	Week 4	149	100.3 (29.6)	-2.6	1.6	(-5.7, 0.5)		149	-2.1	1.7	(-5.3, 1.2)	
	Week 6	148	100.3 (29.7)	-3.6	1.6	(-6.7, -0.5)		148	-3.1	1.7	(-6.3, 0.2)	
	Week 8	145	100.1 (29.8)	-1.3	1.6	(-4.4, 1.9)		145	-0.6	1.7	(-3.9, 2.7)	
	Week 10	145	100.4 (30.0)	-1.7	1.6	(-4.9, 1.4)		145	-0.8	1.7	(-4.1, 2.5)	
	Week 12	145	100.2 (29.9)	-0.2	1.6	(-3.4, 2.9)		145	0.8	1.7	(-2.5, 4.0)	
	Week 16	143	100.3 (30.1)	1.1	1.6	(-2.1, 4.2)		143	1.8	1.7	(-1.5, 5.1)	
	Week 20	139	100.8 (30.2)	-0.1	1.6	(-3.3, 3.1)		139	1.2	1.7	(-2.1, 4.5)	
	Week 24	132	100.8 (29.5)	1.0	1.7	(-2.2, 4.3)		132	2.0	1.7	(-1.4, 5.4)	
	Week 28	125	100.2 (28.3)	1.8	1.7	(-1.5, 5.1)		125	2.9	1.8	(-0.5, 6.4)	
	Week 32	120	100.2 (27.9)	0.7	1.7	(-2.6, 4.1)		120	1.7	1.8	(-1.8, 5.2)	
	Week 36	119	100.9 (28.8)	3.1	1.7	(-0.2, 6.5)		119	4.1	1.8	(0.6, 7.6)	
	Week 40	114	100.6 (27.6)	2.6	1.7	(-0.8, 6.0)		114	4.2	1.8	(0.7, 7.7)	
	Week 44	114	100.6 (27.7)	4.7	1.7	(1.3, 8.1)		114	5.7	1.8	(2.2, 9.3)	
	Week 48	110	100.0 (27.6)	4.9	1.8	(1.5, 8.4)		110	6.0	1.8	(2.4, 9.6)	
	Week 52	109	99.9 (27.7)	3.6	1.8	(0.2, 7.1)		109	5.1	1.8	(1.5, 8.7)	
darbepoetin												
	Week 2	153	95.0 (29.2)	-0.3	1.6	(-3.3, 2.8)		153	0.7	1.6	(-2.6, 3.9)	
	Week 4	152	95.0 (29.3)	-1.3	1.6	(-4.4, 1.8)		152	-0.7	1.6	(-3.9, 2.6)	
	Week 6	152	95.0 (29.3)	-0.3	1.6	(-3.4, 2.8)		152	0.6	1.6	(-2.6, 3.8)	
	Week 8	151	95.2 (29.3)	-1.5	1.6	(-4.6, 1.6)		151	-0.3	1.6	(-3.6, 2.9)	
	Week 10	150	94.5 (29.0)	-0.6	1.6	(-3.8, 2.5)		150	0.5	1.7	(-2.8, 3.7)	
	Week 12	148	94.8 (29.4)	-0.5	1.6	(-3.6, 2.6)		148	0.7	1.7	(-2.6, 3.9)	
	Week 16	148	94.9 (29.3)	-1.0	1.6	(-4.2, 2.1)		148	0.3	1.7	(-2.9, 3.6)	
	Week 20	144	94.0 (28.7)	1.8	1.6	(-1.4, 4.9)		144	3.3	1.7	(0.0, 6.6)	
	Week 24	140	94.6 (28.7)	1.3	1.6	(-1.8, 4.5)		140	2.6	1.7	(-0.7, 6.0)	
	Week 28	137	94.9 (28.7)	0.7	1.6	(-2.5, 3.9)		137	2.3	1.7	(-1.0, 5.6)	
	Week 32	132	94.7 (29.1)	2.6	1.6	(-0.7, 5.8)		132	4.2	1.7	(0.9, 7.6)	
	Week 36	129	95.3 (29.1)	4.1	1.7	(0.9, 7.4)		129	6.1	1.7	(2.7, 9.5)	
	Week 40	127	95.4 (29.2)	3.9	1.7	(0.6, 7.2)		127	6.8	1.7	(3.4, 10.2)	
	Week 44	124	94.3 (29.1)	4.5	1.7	(1.2, 7.8)		124	6.9	1.7	(3.5, 10.3)	
	Week 48	124	94.3 (29.1)	1.4	1.7	(-1.9, 4.7)		124	4.2	1.7	(0.8, 7.7)	
	Week 52	122	94.0 (28.8)	1.5	1.7	(-1.8, 4.8)		122	4.0	1.8	(0.6, 7.5)	

表 2.7.6.25－154　LDL-C のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	Change from Baseline LSMean	SE	95% CI	p value	N	Percent Change from Baseline LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			-0.3	2.2	(-4.7, 4.1)	0.888		-0.9	2.3	(-5.4, 3.7)	0.712
	Week 4			-1.3	2.2	(-5.7, 3.1)	0.565		-1.4	2.3	(-6.0, 3.2)	0.554
	Week 6			-3.3	2.2	(-7.7, 1.1)	0.145		-3.7	2.3	(-8.3, 0.9)	0.117
	Week 8			0.3	2.3	(-4.1, 4.7)	0.904		-0.3	2.3	(-4.9, 4.3)	0.899
	Week 10			-1.1	2.3	(-5.5, 3.3)	0.634		-1.3	2.4	(-5.9, 3.4)	0.594
	Week 12			0.3	2.3	(-4.1, 4.7)	0.891		0.1	2.4	(-4.5, 4.7)	0.965
	Week 16			2.1	2.3	(-2.3, 6.6)	0.350		1.4	2.4	(-3.2, 6.1)	0.542
	Week 20			-1.9	2.3	(-6.4, 2.6)	0.407		-2.1	2.4	(-6.7, 2.6)	0.385
	Week 24			-0.3	2.3	(-4.8, 4.2)	0.898		-0.6	2.4	(-5.4, 4.1)	0.797
	Week 28			1.0	2.3	(-3.6, 5.6)	0.656		0.6	2.4	(-4.2, 5.4)	0.799
	Week 32			-1.8	2.4	(-6.5, 2.8)	0.446		-2.5	2.5	(-7.4, 2.3)	0.305
	Week 36			-1.0	2.4	(-5.7, 3.7)	0.671		-2.0	2.5	(-6.8, 2.9)	0.427
	Week 40			-1.3	2.4	(-6.0, 3.4)	0.582		-2.6	2.5	(-7.5, 2.3)	0.296
	Week 44			0.2	2.4	(-4.5, 5.0)	0.926		-1.2	2.5	(-6.1, 3.8)	0.642
	Week 48			3.5	2.4	(-1.2, 8.3)	0.146		1.8	2.5	(-3.2, 6.7)	0.486
	Week 52			2.2	2.4	(-2.6, 7.0)	0.372		1.1	2.5	(-3.9, 6.0)	0.676

Note(s): LDL-C (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_12_3_13.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—18 より引用

表 2.7.6.25－155 HDL-C のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	54.5 (16.8)	-4.4	0.7	(-5.9, -3.0)		151	-8.0	1.3	(-10.5, -5.4)	
	Week 4	149	54.2 (16.7)	-4.4	0.7	(-5.8, -3.0)		149	-7.7	1.3	(-10.2, -5.1)	
	Week 6	148	54.3 (16.7)	-5.3	0.7	(-6.8, -3.9)		148	-9.4	1.3	(-12.0, -6.9)	
	Week 8	145	54.3 (16.8)	-5.3	0.7	(-6.7, -3.8)		145	-8.5	1.3	(-11.1, -5.9)	
	Week 10	145	53.9 (16.6)	-5.1	0.7	(-6.6, -3.7)		145	-7.9	1.3	(-10.5, -5.4)	
	Week 12	145	53.9 (16.5)	-4.8	0.7	(-6.3, -3.4)		145	-7.4	1.3	(-10.0, -4.8)	
	Week 16	143	54.1 (16.5)	-4.5	0.7	(-6.0, -3.1)		143	-6.2	1.3	(-8.8, -3.6)	
	Week 20	139	54.1 (15.7)	-2.8	0.7	(-4.3, -1.4)		139	-3.7	1.3	(-6.3, -1.1)	
	Week 24	132	54.4 (15.5)	-1.6	0.8	(-3.1, -0.1)		132	-1.2	1.3	(-3.9, 1.4)	
	Week 28	125	55.0 (15.5)	-0.8	0.8	(-2.3, 0.7)		125	0.1	1.4	(-2.6, 2.8)	
	Week 32	120	55.0 (15.6)	1.1	0.8	(-0.5, 2.6)		120	3.2	1.4	(0.5, 5.9)	
	Week 36	119	55.6 (15.7)	1.6	0.8	(0.1, 3.1)		119	4.6	1.4	(1.9, 7.4)	
	Week 40	114	56.1 (15.3)	1.3	0.8	(-0.2, 2.9)		114	3.9	1.4	(1.2, 6.7)	
	Week 44	114	56.1 (15.2)	0.2	0.8	(-1.3, 1.8)		114	1.9	1.4	(-0.9, 4.7)	
	Week 48	110	56.0 (15.3)	-0.5	0.8	(-2.1, 1.1)		110	0.8	1.4	(-2.0, 3.6)	
	Week 52	109	56.0 (15.3)	-2.6	0.8	(-4.2, -1.0)		109	-2.5	1.4	(-5.3, 0.3)	
darbepoetin												
	Week 2	153	56.4 (18.7)	-0.6	0.7	(-2.1, 0.8)		153	-0.8	1.3	(-3.3, 1.8)	
	Week 4	152	56.5 (18.7)	-0.8	0.7	(-2.2, 0.6)		152	-1.0	1.3	(-3.5, 1.5)	
	Week 6	152	56.5 (18.7)	-0.8	0.7	(-2.2, 0.6)		152	-0.7	1.3	(-3.2, 1.8)	
	Week 8	151	56.6 (18.8)	-0.6	0.7	(-2.1, 0.8)		151	-0.1	1.3	(-2.7, 2.4)	
	Week 10	150	56.7 (18.8)	-0.3	0.7	(-1.7, 1.1)		150	0.8	1.3	(-1.8, 3.3)	
	Week 12	148	56.6 (18.8)	0.2	0.7	(-1.2, 1.7)		148	1.9	1.3	(-0.7, 4.4)	
	Week 16	148	56.6 (18.7)	0.1	0.7	(-1.3, 1.6)		148	1.9	1.3	(-0.6, 4.5)	
	Week 20	144	55.8 (16.7)	1.9	0.7	(0.4, 3.3)		144	4.8	1.3	(2.3, 7.4)	
	Week 24	140	56.4 (18.9)	3.3	0.7	(1.9, 4.8)		140	7.6	1.3	(5.0, 10.2)	
	Week 28	137	56.4 (18.7)	3.4	0.7	(2.0, 4.9)		137	7.8	1.3	(5.2, 10.4)	
	Week 32	132	56.5 (18.8)	4.6	0.8	(3.2, 6.1)		132	9.8	1.3	(7.1, 12.4)	
	Week 36	129	56.5 (19.0)	5.4	0.8	(3.9, 6.8)		129	11.1	1.3	(8.4, 13.7)	
	Week 40	127	55.7 (16.7)	3.4	0.8	(2.0, 4.9)		127	7.5	1.4	(4.8, 10.1)	
	Week 44	124	56.5 (19.3)	2.9	0.8	(1.4, 4.4)		124	6.2	1.4	(3.5, 8.9)	
	Week 48	124	56.5 (19.3)	2.3	0.8	(0.8, 3.8)		124	5.2	1.4	(2.5, 7.9)	
	Week 52	122	56.7 (19.4)	2.6	0.8	(1.1, 4.1)		122	6.1	1.4	(3.5, 8.8)	

表 2.7.6.25－155　HDL-C のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			-3.8	1.0	(-5.8, -1.8)	<0.001		-7.2	1.8	(-10.8, -3.6)	<0.001
	Week 4			-3.6	1.0	(-5.6, -1.6)	<0.001		-6.7	1.8	(-10.2, -3.1)	<0.001
	Week 6			-4.6	1.0	(-6.6, -2.6)	<0.001		-8.7	1.8	(-12.3, -5.2)	<0.001
	Week 8			-4.6	1.0	(-6.7, -2.6)	<0.001		-8.4	1.8	(-12.0, -4.8)	<0.001
	Week 10			-4.9	1.0	(-6.9, -2.8)	<0.001		-8.7	1.8	(-12.3, -5.1)	<0.001
	Week 12			-5.1	1.0	(-7.1, -3.0)	<0.001		-9.3	1.8	(-12.9, -5.6)	<0.001
	Week 16			-4.7	1.0	(-6.7, -2.6)	<0.001		-8.1	1.8	(-11.7, -4.5)	<0.001
	Week 20			-4.7	1.0	(-6.8, -2.7)	<0.001		-8.5	1.9	(-12.2, -4.9)	<0.001
	Week 24			-4.9	1.1	(-7.0, -2.8)	<0.001		-8.8	1.9	(-12.5, -5.1)	<0.001
	Week 28			-4.3	1.1	(-6.4, -2.2)	<0.001		-7.7	1.9	(-11.5, -4.0)	<0.001
	Week 32			-3.6	1.1	(-5.7, -1.4)	0.001		-6.5	1.9	(-10.3, -2.8)	<0.001
	Week 36			-3.8	1.1	(-5.9, -1.6)	<0.001		-6.4	1.9	(-10.2, -2.6)	<0.001
	Week 40			-2.1	1.1	(-4.3, 0.0)	0.054		-3.5	2.0	(-7.4, 0.3)	0.070
	Week 44			-2.7	1.1	(-4.8, -0.5)	0.016		-4.3	2.0	(-8.2, -0.5)	0.028
	Week 48			-2.8	1.1	(-4.9, -0.6)	0.013		-4.4	2.0	(-8.3, -0.5)	0.026
	Week 52			-5.2	1.1	(-7.4, -3.0)	<0.001		-8.6	2.0	(-12.5, -4.7)	<0.001

Note(s): HDL-C (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_12_3_14.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—19 より引用

表 2.7.6.25－156　LDL-C／HDL-C 比のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	2.00 (0.82)	0.17	0.04	(0.09, 0.24)		151	9.09	1.94	(5.28, 12.90)	
	Week 4	149	2.01 (0.82)	0.12	0.04	(0.05, 0.20)		149	6.74	1.95	(2.91, 10.57)	
	Week 6	148	2.01 (0.82)	0.12	0.04	(0.05, 0.20)		148	8.06	1.96	(4.22, 11.89)	
	Week 8	145	2.00 (0.82)	0.16	0.04	(0.08, 0.23)		145	10.40	1.97	(6.54, 14.26)	
	Week 10	145	2.02 (0.83)	0.15	0.04	(0.07, 0.23)		145	10.25	1.97	(6.39, 14.11)	
	Week 12	145	2.02 (0.83)	0.17	0.04	(0.09, 0.24)		145	11.10	1.97	(7.24, 14.96)	
	Week 16	143	2.01 (0.83)	0.17	0.04	(0.10, 0.25)		143	11.38	1.97	(7.51, 15.26)	
	Week 20	139	2.01 (0.81)	0.10	0.04	(0.03, 0.18)		139	7.40	1.99	(3.50, 11.31)	
	Week 24	132	2.00 (0.82)	0.08	0.04	(0.00, 0.16)		132	6.32	2.02	(2.36, 10.28)	
	Week 28	125	1.96 (0.79)	0.07	0.04	(-0.01, 0.15)		125	5.58	2.05	(1.56, 9.60)	
	Week 32	120	1.97 (0.80)	-0.01	0.04	(-0.09, 0.07)		120	1.64	2.07	(-2.42, 5.71)	
	Week 36	119	1.96 (0.80)	0.01	0.04	(-0.07, 0.09)		119	2.52	2.08	(-1.56, 6.60)	
	Week 40	114	1.93 (0.76)	0.01	0.04	(-0.07, 0.09)		114	3.48	2.10	(-0.64, 7.61)	
	Week 44	114	1.93 (0.76)	0.09	0.04	(0.01, 0.18)		114	6.77	2.10	(2.64, 10.89)	
	Week 48	110	1.93 (0.77)	0.11	0.04	(0.03, 0.19)		110	8.55	2.12	(4.38, 12.71)	
	Week 52	109	1.92 (0.77)	0.13	0.04	(0.05, 0.22)		109	10.77	2.13	(6.59, 14.95)	
darbepoetin												
	Week 2	153	1.83 (0.74)	0.02	0.04	(-0.06, 0.10)		153	1.84	1.93	(-1.94, 5.62)	
	Week 4	152	1.83 (0.74)	0.00	0.04	(-0.07, 0.08)		152	0.94	1.93	(-2.85, 4.73)	
	Week 6	152	1.83 (0.74)	0.01	0.04	(-0.06, 0.09)		152	1.88	1.93	(-1.91, 5.67)	
	Week 8	151	1.83 (0.75)	-0.02	0.04	(-0.09, 0.06)		151	0.79	1.93	(-3.00, 4.59)	
	Week 10	150	1.81 (0.73)	-0.01	0.04	(-0.09, 0.07)		150	0.98	1.94	(-2.82, 4.79)	
	Week 12	148	1.81 (0.73)	-0.02	0.04	(-0.10, 0.05)		148	-0.01	1.95	(-3.83, 3.81)	
	Week 16	148	1.82 (0.73)	-0.04	0.04	(-0.11, 0.04)		148	0.33	1.95	(-3.49, 4.15)	
	Week 20	144	1.81 (0.72)	-0.03	0.04	(-0.10, 0.05)		144	0.58	1.96	(-3.27, 4.43)	
	Week 24	140	1.82 (0.73)	-0.08	0.04	(-0.16, 0.00)		140	-2.52	1.98	(-6.40, 1.35)	
	Week 28	137	1.82 (0.73)	-0.08	0.04	(-0.16, 0.00)		137	-2.61	1.99	(-6.51, 1.29)	
	Week 32	132	1.82 (0.74)	-0.08	0.04	(-0.16, -0.01)		132	-2.59	2.01	(-6.53, 1.34)	
	Week 36	129	1.83 (0.74)	-0.08	0.04	(-0.16, 0.00)		129	-2.93	2.02	(-6.90, 1.03)	
	Week 40	127	1.84 (0.74)	-0.01	0.04	(-0.09, 0.07)		127	1.83	2.03	(-2.15, 5.81)	
	Week 44	124	1.82 (0.75)	0.02	0.04	(-0.06, 0.10)		124	2.48	2.04	(-1.53, 6.49)	
	Week 48	124	1.82 (0.75)	-0.05	0.04	(-0.13, 0.02)		124	0.67	2.04	(-3.34, 4.68)	
	Week 52	122	1.81 (0.74)	-0.07	0.04	(-0.15, 0.01)		122	-0.15	2.05	(-4.18, 3.87)	

表 2.7.6.25－156　LDL-C／HDL-C 比のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			0.15	0.05	(0.04, 0.25)	0.008		7.25	2.74	(1.88, 12.62)	0.008
	Week 4			0.12	0.05	(0.01, 0.23)	0.029		5.80	2.75	(0.41, 11.19)	0.035
	Week 6			0.11	0.05	(0.00, 0.22)	0.048		6.17	2.75	(0.78, 11.57)	0.025
	Week 8			0.17	0.05	(0.07, 0.28)	0.002		9.61	2.76	(4.19, 15.02)	<0.001
	Week 10			0.16	0.05	(0.05, 0.27)	0.003		9.27	2.76	(3.85, 14.69)	<0.001
	Week 12			0.19	0.06	(0.08, 0.30)	<0.001		11.11	2.77	(5.68, 16.54)	<0.001
	Week 16			0.21	0.06	(0.10, 0.32)	<0.001		11.05	2.77	(5.61, 16.50)	<0.001
	Week 20			0.13	0.06	(0.02, 0.24)	0.020		6.82	2.80	(1.33, 12.30)	0.015
	Week 24			0.16	0.06	(0.05, 0.27)	0.006		8.84	2.83	(3.30, 14.39)	0.002
	Week 28			0.15	0.06	(0.04, 0.26)	0.009		8.19	2.86	(2.58, 13.80)	0.004
	Week 32			0.07	0.06	(-0.04, 0.19)	0.208		4.24	2.89	(-1.43, 9.91)	0.143
	Week 36			0.09	0.06	(-0.03, 0.20)	0.132		5.46	2.90	(-0.24, 11.15)	0.060
	Week 40			0.02	0.06	(-0.10, 0.13)	0.750		1.66	2.93	(-4.06, 7.40)	0.571
	Week 44			0.08	0.06	(-0.04, 0.19)	0.191		4.29	2.93	(-1.47, 10.05)	0.144
	Week 48			0.17	0.06	(0.05, 0.28)	0.005		7.98	2.95	(2.09, 13.66)	0.009
	Week 52			0.20	0.06	(0.08, 0.32)	<0.001		10.92	2.96	(5.11, 16.73)	<0.001

Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_12_3_15.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—20 より引用

表 2.7.6.25－157　中性脂肪のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	142.4 (78.3)	23.1	5.3	(12.6, 33.5)		151	23.5	3.5	(16.6, 30.4)	
	Week 4	149	142.9 (78.7)	17.0	5.4	(6.5, 27.5)		149	17.2	3.5	(10.3, 24.2)	
	Week 6	148	142.8 (78.9)	26.9	5.4	(16.3, 37.4)		148	24.5	3.5	(17.5, 31.4)	
	Week 8	145	142.2 (79.6)	28.7	5.4	(18.1, 39.3)		145	25.8	3.6	(18.8, 32.8)	
	Week 10	145	141.7 (79.2)	25.6	5.4	(15.0, 36.2)		145	25.2	3.6	(18.2, 32.2)	
	Week 12	145	142.6 (79.6)	22.6	5.4	(12.0, 33.2)		145	22.3	3.6	(15.3, 29.3)	
	Week 16	143	142.5 (79.9)	30.4	5.4	(19.8, 41.1)		143	31.1	3.6	(24.1, 38.1)	
	Week 20	139	143.6 (80.7)	19.4	5.5	(8.6, 30.1)		139	21.4	3.6	(14.3, 28.5)	
	Week 24	132	143.4 (82.1)	26.9	5.6	(15.9, 37.8)		132	25.1	3.7	(17.9, 32.3)	
	Week 28	125	143.7 (83.8)	24.8	5.7	(13.6, 35.9)		125	27.6	3.7	(20.3, 34.9)	
	Week 32	120	145.0 (85.2)	19.4	5.8	(8.1, 30.8)		120	24.8	3.8	(17.4, 32.3)	
	Week 36	119	142.0 (81.0)	11.5	5.8	(0.1, 22.8)		119	17.8	3.8	(10.3, 25.2)	
	Week 40	114	142.1 (83.8)	15.9	5.9	(4.3, 27.4)		114	21.6	3.9	(14.0, 29.1)	
	Week 44	114	141.4 (82.8)	9.6	5.9	(-1.9, 21.2)		114	17.7	3.9	(10.2, 25.3)	
	Week 48	110	142.2 (84.0)	14.5	6.0	(2.8, 26.2)		110	18.2	3.9	(10.5, 25.8)	
	Week 52	109	141.7 (84.6)	13.0	6.0	(1.3, 24.8)		109	20.5	3.9	(12.8, 28.1)	
darbepoetin												
	Week 2	153	143.2 (81.5)	-0.5	5.3	(-10.9, 9.8)		153	6.3	3.5	(-0.6, 13.1)	
	Week 4	152	143.0 (81.7)	-4.7	5.3	(-15.1, 5.7)		152	3.3	3.5	(-3.6, 10.2)	
	Week 6	152	143.0 (81.7)	-1.1	5.3	(-11.5, 9.3)		152	2.8	3.5	(-4.0, 9.7)	
	Week 8	151	143.4 (81.8)	5.2	5.3	(-5.3, 15.6)		151	9.6	3.5	(2.7, 16.5)	
	Week 10	150	140.0 (73.8)	-0.4	5.3	(-10.9, 10.0)		150	3.6	3.5	(-3.3, 10.5)	
	Week 12	148	143.7 (82.6)	-5.6	5.4	(-16.1, 4.9)		148	3.5	3.5	(-3.4, 10.4)	
	Week 16	148	143.7 (82.6)	2.2	5.4	(-8.3, 12.8)		148	8.4	3.5	(1.5, 15.3)	
	Week 20	144	141.2 (73.9)	0.4	5.4	(-10.2, 11.1)		144	7.7	3.6	(0.7, 14.7)	
	Week 24	140	142.2 (74.3)	-0.8	5.5	(-11.6, 9.9)		140	4.9	3.6	(-2.1, 12.0)	
	Week 28	137	140.3 (72.6)	2.2	5.5	(-8.6, 13.0)		137	11.4	3.6	(4.3, 18.5)	
	Week 32	132	140.4 (73.6)	1.4	5.6	(-9.5, 12.4)		132	8.4	3.7	(1.2, 15.5)	
	Week 36	129	141.7 (73.3)	-5.9	5.6	(-16.9, 5.1)		129	3.2	3.7	(-4.0, 10.5)	
	Week 40	127	143.1 (73.0)	10.2	5.6	(-0.9, 21.3)		127	11.3	3.7	(4.0, 18.5)	
	Week 44	124	141.2 (71.9)	5.7	5.7	(-5.5, 16.9)		124	10.4	3.7	(3.1, 17.8)	
	Week 48	124	141.2 (71.9)	3.7	5.7	(-7.5, 14.9)		124	9.6	3.7	(2.2, 16.9)	
	Week 52	122	141.5 (72.3)	-3.7	5.7	(-15.0, 7.5)		122	5.8	3.8	(-1.5, 13.2)	

表 2.7.6.25－157　中性脂肪のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			23.6	7.5	(8.9, 38.3)	0.002		17.2	4.9	(7.5, 26.9)	<0.001
	Week 4			21.8	7.5	(7.0, 36.5)	0.004		13.9	5.0	(4.2, 23.7)	0.005
	Week 6			27.9	7.5	(13.1, 42.7)	<0.001		21.6	5.0	(11.9, 31.4)	<0.001
	Week 8			23.6	7.6	(8.7, 38.4)	0.002		16.2	5.0	(6.4, 26.0)	0.001
	Week 10			26.0	7.6	(11.2, 40.9)	<0.001		21.7	5.0	(11.9, 31.5)	<0.001
	Week 12			28.2	7.6	(13.3, 43.1)	<0.001		18.8	5.0	(8.9, 28.6)	<0.001
	Week 16			28.2	7.6	(13.2, 43.1)	<0.001		22.7	5.0	(12.9, 32.6)	<0.001
	Week 20			18.9	7.7	(3.8, 34.0)	0.014		13.7	5.1	(3.7, 23.6)	0.007
	Week 24			27.7	7.8	(12.4, 43.0)	<0.001		20.1	5.1	(10.1, 30.2)	<0.001
	Week 28			22.6	7.9	(7.0, 38.1)	0.004		16.2	5.2	(6.0, 26.4)	0.002
	Week 32			18.0	8.0	(2.2, 33.8)	0.025		16.5	5.3	(6.1, 26.8)	0.002
	Week 36			17.3	8.1	(1.5, 33.2)	0.032		14.5	5.3	(4.1, 24.9)	0.006
	Week 40			5.6	8.2	(-10.4, 21.6)	0.490		10.3	5.3	(-0.2, 20.8)	0.054
	Week 44			3.9	8.2	(-12.2, 20.0)	0.634		7.3	5.4	(-3.2, 17.8)	0.173
	Week 48			10.8	8.2	(-5.4, 26.9)	0.192		8.6	5.4	(-2.0, 19.2)	0.111
	Week 52			16.8	8.3	(0.5, 33.0)	0.043		14.6	5.4	(4.0, 25.3)	0.007

Note(s): Triglyceride (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_12_3_16.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—21 より引用

(12)　随時血糖

MMRM を用いた随時血糖のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－158 に示した．随時血糖は，全集団を対象に記載した．

MMRM を用いた随時血糖の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -9.6 mg/dL 及び -15.5～ -3.7 mg/dL，darbepoetin 群で -2.7 mg/dL 及び -8.3～2.9 mg/dL であった．MMRM を用いた随時血糖の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-6.9 mg/dL 及び -15.0～1.2 mg/dL であり，統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.25－158　随時血糖のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	120.2 (38.9)	-3.7	2.7	(-9.0, 1.5)	
	Week 4	149	120.3 (39.1)	-1.6	2.7	(-6.9, 3.7)	
	Week 6	148	120.5 (39.2)	-1.7	2.7	(-7.0, 3.6)	
	Week 8	145	120.2 (39.1)	-1.3	2.7	(-6.7, 4.0)	
	Week 10	145	120.3 (39.2)	-1.4	2.7	(-6.7, 4.0)	
	Week 12	145	120.8 (39.4)	1.3	2.7	(-4.0, 6.7)	
	Week 16	143	121.0 (39.5)	-1.1	2.7	(-6.5, 4.3)	
	Week 20	139	120.8 (40.0)	-1.0	2.8	(-6.5, 4.4)	
	Week 24	132	119.0 (38.0)	-9.3	2.8	(-14.8, -3.8)	
	Week 28	125	119.8 (39.3)	-2.1	2.9	(-7.7, 3.5)	
	Week 32	120	119.5 (39.7)	-3.4	2.9	(-9.1, 2.3)	
	Week 36	119	118.2 (35.9)	-5.8	2.9	(-11.5, -0.1)	
	Week 40	114	117.7 (34.6)	-7.8	2.9	(-13.6, -2.0)	
	Week 44	114	118.7 (36.2)	-4.9	2.9	(-10.7, 0.9)	
	Week 48	110	119.1 (36.6)	-4.2	3.0	(-10.1, 1.6)	
	Week 52	109	118.0 (35.9)	-9.6	3.0	(-15.5, -3.7)	
darbepoetin	Week 2	153	122.0 (33.2)	-0.4	2.7	(-5.7, 4.8)	
	Week 4	152	121.9 (33.3)	3.0	2.7	(-2.3, 8.2)	
	Week 6	152	121.9 (33.3)	3.2	2.7	(-2.0, 8.5)	
	Week 8	151	122.0 (33.4)	7.4	2.7	(2.1, 12.6)	
	Week 10	150	122.0 (33.5)	4.6	2.7	(-0.7, 9.8)	
	Week 12	148	121.4 (32.8)	4.0	2.7	(-1.3, 9.3)	
	Week 16	148	121.0 (32.3)	5.5	2.7	(0.2, 10.8)	
	Week 20	144	121.5 (32.5)	2.8	2.7	(-2.5, 8.1)	
	Week 24	140	121.5 (32.9)	-4.4	2.7	(-9.8, 0.9)	
	Week 28	137	121.2 (32.7)	1.6	2.8	(-3.8, 7.0)	
	Week 32	132	121.4 (33.1)	0.7	2.8	(-4.7, 6.2)	
	Week 36	129	121.7 (33.3)	1.6	2.8	(-3.9, 7.1)	
	Week 40	127	121.9 (33.3)	5.4	2.8	(-0.1, 11.0)	
	Week 44	124	121.3 (32.6)	0.1	2.9	(-5.5, 5.7)	
	Week 48	124	121.3 (32.6)	2.9	2.9	(-2.7, 8.5)	
	Week 52	122	120.8 (32.1)	-2.7	2.9	(-8.3, 2.9)	

表 2.7.6.25－158　随時血糖のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-3.3	3.8	(-10.7, 4.1)	0.384
	Week 4			-4.6	3.8	(-12.0, 2.8)	0.226
	Week 6			-4.9	3.8	(-12.4, 2.5)	0.195
	Week 8			-8.7	3.8	(-16.2, -1.2)	0.022
	Week 10			-5.9	3.8	(-13.4, 1.6)	0.121
	Week 12			-2.7	3.8	(-10.2, 4.8)	0.485
	Week 16			-6.6	3.8	(-14.1, 0.9)	0.086
	Week 20			-3.8	3.9	(-11.4, 3.8)	0.321
	Week 24			-4.9	3.9	(-12.6, 2.8)	0.213
	Week 28			-3.6	4.0	(-11.4, 4.2)	0.359
	Week 32			-4.1	4.0	(-12.0, 3.7)	0.303
	Week 36			-7.4	4.0	(-15.4, 0.5)	0.067
	Week 40			-13.2	4.1	(-21.2, -5.2)	0.001
	Week 44			-5.0	4.1	(-13.1, 3.0)	0.222
	Week 48			-7.2	4.1	(-15.3, 0.9)	0.082
	Week 52			-6.9	4.1	(-15.0, 1.2)	0.097

Note(s): Blood Glucose (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_12_2_3.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—22 より引用

(13)　血圧

MMRM を用いた収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－159 及び表 2.7.6.25－160 に示した．血圧は全集団を対象に記載した．

MMRM を用いた収縮期血圧の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -2.2 mmHg 及び -4.8～0.5 mmHg，darbepoetin 群で 0.1 mmHg 及び -2.4～2.6 mmHg であった．MMRM を用いた収縮期血圧の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-2.2 mmHg 及び -5.9～1.4 mmHg であり，統計学的に有意な差は認められなかった．

MMRM を用いた拡張期血圧の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -0.6 mmHg 及び -2.3～1.0 mmHg，darbepoetin 群で 1.3 mmHg 及び -0.2～2.9 mmHg であった．MMRM を用いた拡張期血圧の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-1.9 mmHg 及び -4.2～0.3 mmHg であり，統計学的に有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.25－159　収縮期血圧のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	132.6 (15.6)	-3.6	1.2	(-6.0, -1.3)	
	Week 4	149	132.8 (15.6)	-3.1	1.2	(-5.4, -0.7)	
	Week 6	148	132.9 (15.6)	-4.9	1.2	(-7.3, -2.6)	
	Week 8	145	133.0 (15.6)	-3.6	1.2	(-6.0, -1.2)	
	Week 10	145	133.0 (15.5)	-4.2	1.2	(-6.6, -1.8)	
	Week 12	145	133.2 (15.6)	-3.7	1.2	(-6.0, -1.3)	
	Week 16	143	133.0 (15.6)	-2.9	1.2	(-5.3, -0.5)	
	Week 20	139	132.9 (15.4)	-1.4	1.2	(-3.8, 1.0)	
	Week 24	132	133.2 (14.8)	1.0	1.3	(-1.5, 3.4)	
	Week 28	125	132.4 (14.8)	-0.4	1.3	(-2.9, 2.1)	
	Week 32	120	131.7 (14.5)	0.1	1.3	(-2.5, 2.6)	
	Week 36	119	131.9 (14.6)	1.4	1.3	(-1.2, 3.9)	
	Week 40	114	132.5 (14.4)	-0.5	1.3	(-3.0, 2.1)	
	Week 44	114	132.0 (14.5)	0.3	1.3	(-2.3, 2.9)	
	Week 48	110	131.8 (14.6)	0.6	1.3	(-2.1, 3.2)	
	Week 52	109	132.2 (14.5)	-2.2	1.3	(-4.8, 0.5)	
darbepoetin	Week 2	153	133.3 (17.9)	-0.4	1.2	(-2.8, 1.9)	
	Week 4	152	133.0 (17.7)	0.2	1.2	(-2.2, 2.5)	
	Week 6	152	133.0 (17.7)	-2.5	1.2	(-4.9, -0.2)	
	Week 8	151	133.0 (17.7)	-0.1	1.2	(-2.5, 2.2)	
	Week 10	150	132.9 (17.4)	-0.6	1.2	(-3.0, 1.7)	
	Week 12	148	133.0 (17.3)	-1.6	1.2	(-3.9, 0.8)	
	Week 16	148	132.6 (17.5)	0.1	1.2	(-2.2, 2.5)	
	Week 20	145	132.5 (17.5)	0.2	1.2	(-2.1, 2.6)	
	Week 24	140	132.4 (17.7)	1.8	1.2	(-0.6, 4.2)	
	Week 28	137	132.5 (17.4)	1.5	1.2	(-0.9, 4.0)	
	Week 32	132	131.9 (17.4)	3.1	1.2	(0.7, 5.6)	
	Week 36	129	131.5 (17.2)	2.2	1.3	(-0.3, 4.6)	
	Week 40	128	131.7 (17.2)	1.8	1.3	(-0.7, 4.3)	
	Week 44	124	131.3 (17.2)	1.0	1.3	(-1.5, 3.5)	
	Week 48	124	131.3 (17.2)	1.3	1.3	(-1.2, 3.8)	
	Week 52	122	131.0 (17.1)	0.1	1.3	(-2.4, 2.6)	

表 2.7.6.25－159　収縮期血圧のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-3.2	1.7	(-6.5, 0.1)	0.059
	Week 4			-3.2	1.7	(-6.5, 0.1)	0.055
	Week 6			-2.4	1.7	(-5.7, 0.9)	0.157
	Week 8			-3.5	1.7	(-6.8, -0.2)	0.041
	Week 10			-3.6	1.7	(-6.9, -0.2)	0.036
	Week 12			-2.1	1.7	(-5.4, 1.3)	0.221
	Week 16			-3.0	1.7	(-6.4, 0.3)	0.079
	Week 20			-1.6	1.7	(-5.0, 1.7)	0.344
	Week 24			-0.8	1.7	(-4.2, 2.6)	0.642
	Week 28			-2.0	1.8	(-5.5, 1.5)	0.265
	Week 32			-3.1	1.8	(-6.6, 0.5)	0.088
	Week 36			-0.8	1.8	(-4.3, 2.8)	0.669
	Week 40			-2.3	1.8	(-5.8, 1.3)	0.214
	Week 44			-0.8	1.8	(-4.3, 2.8)	0.681
	Week 48			-0.8	1.8	(-4.4, 2.9)	0.681
	Week 52			-2.2	1.8	(-5.9, 1.4)	0.229

Note(s): Systolic Blood Pressure (mmHg).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_12_2_1.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—23 より引用

表 2.7.6.25－160　拡張期血圧のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	71.0 (11.2)	-2.1	0.7	(-3.6, -0.7)	
	Week 4	149	71.0 (11.3)	-2.0	0.7	(-3.5, -0.6)	
	Week 6	148	71.1 (11.3)	-2.4	0.7	(-3.9, -1.0)	
	Week 8	145	71.1 (11.4)	-2.9	0.7	(-4.4, -1.5)	
	Week 10	145	71.1 (11.4)	-1.9	0.7	(-3.4, -0.5)	
	Week 12	145	71.1 (11.4)	-1.7	0.7	(-3.2, -0.3)	
	Week 16	143	71.1 (11.4)	-1.2	0.8	(-2.7, 0.2)	
	Week 20	139	71.2 (11.4)	-0.4	0.8	(-1.9, 1.1)	
	Week 24	132	71.5 (11.4)	0.1	0.8	(-1.4, 1.6)	
	Week 28	125	71.3 (11.6)	-1.4	0.8	(-2.9, 0.1)	
	Week 32	120	71.2 (11.7)	-0.8	0.8	(-2.4, 0.7)	
	Week 36	119	71.3 (11.5)	0.3	0.8	(-1.3, 1.8)	
	Week 40	114	71.3 (11.6)	-0.2	0.8	(-1.8, 1.4)	
	Week 44	114	71.2 (11.5)	-0.3	0.8	(-1.9, 1.3)	
	Week 48	110	71.1 (11.6)	-0.9	0.8	(-2.5, 0.7)	
	Week 52	109	71.4 (11.6)	-0.6	0.8	(-2.3, 1.0)	
darbepoetin	Week 2	153	71.1 (11.4)	-0.3	0.7	(-1.7, 1.2)	
	Week 4	152	70.9 (11.3)	-0.7	0.7	(-2.2, 0.7)	
	Week 6	152	70.9 (11.3)	-0.1	0.7	(-1.5, 1.3)	
	Week 8	151	70.9 (11.3)	1.1	0.7	(-0.3, 2.6)	
	Week 10	150	70.8 (11.3)	2.4	0.7	(1.0, 3.9)	
	Week 12	148	70.9 (11.3)	1.2	0.7	(-0.3, 2.6)	
	Week 16	148	70.8 (11.3)	1.0	0.7	(-0.5, 2.4)	
	Week 20	145	70.7 (11.4)	1.2	0.7	(-0.3, 2.6)	
	Week 24	140	70.7 (11.4)	1.4	0.8	(-0.1, 2.9)	
	Week 28	137	70.8 (11.3)	1.5	0.8	(0.0, 3.0)	
	Week 32	132	70.6 (11.3)	1.7	0.8	(0.2, 3.3)	
	Week 36	129	70.4 (11.3)	2.5	0.8	(1.0, 4.0)	
	Week 40	128	70.5 (11.4)	2.1	0.8	(0.6, 3.6)	
	Week 44	124	70.1 (11.3)	1.2	0.8	(-0.4, 2.7)	
	Week 48	124	70.1 (11.3)	0.9	0.8	(-0.6, 2.5)	
	Week 52	122	69.9 (11.3)	1.3	0.8	(-0.2, 2.9)	

表 2.7.6.25－160　拡張期血圧のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			-1.9	1.0	(-3.9, 0.2)	0.073
	Week 4			-1.3	1.0	(-3.3, 0.8)	0.218
	Week 6			-2.3	1.0	(-4.4, -0.3)	0.025
	Week 8			-4.0	1.0	(-6.1, -2.0)	<0.001
	Week 10			-4.3	1.0	(-6.4, -2.3)	<0.001
	Week 12			-2.9	1.0	(-5.0, -0.9)	0.005
	Week 16			-2.2	1.1	(-4.3, -0.2)	0.035
	Week 20			-1.6	1.1	(-3.7, 0.5)	0.130
	Week 24			-1.3	1.1	(-3.4, 0.8)	0.239
	Week 28			-2.9	1.1	(-5.0, -0.8)	0.008
	Week 32			-2.6	1.1	(-4.7, -0.4)	0.020
	Week 36			-2.2	1.1	(-4.4, 0.0)	0.045
	Week 40			-2.3	1.1	(-4.5, -0.1)	0.037
	Week 44			-1.5	1.1	(-3.7, 0.7)	0.192
	Week 48			-1.9	1.1	(-4.1, 0.4)	0.103
	Week 52			-1.9	1.1	(-4.2, 0.3)	0.089

Note(s): Diastolic Blood Pressure (mmHg).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_12_2_2.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—24 より引用

(14)　腎機能関連評価項目

MMRM を用いた eGFR，血清クレアチニン及び尿中アルブミン／クレアチニン比のベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.25－161, 表 2.7.6.25－162 及び表 2.7.6.25－163 に示した．また，52 週後に eGFR がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.25－164，52 週後に eGFR がベースラインから 40%以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.25－165，52 週後に血清クレアチニンがベースラインから 2 倍以上になった被験者の割合を表 2.7.6.25－166 に示した. 腎機能関連評価項目は, 全集団を対象に記載した.

MMRM を用いた eGFR の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は, MT-6548 群で -3.55 mL/min/1.73m^2 及び -4.19～ -2.90 mL/min/1.73m^2, darbepoetin 群で -2.75 mL/min/1.73m^2 及び -3.37～ -2.12 mL/min/1.73m^2 であった．MMRM を用いた eGFR の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-0.80 mL/min/1.73m^2 及び -1.70～0.09 mL/min/1.73m^2 であり，統計学的に有意な差は認められなかった.

MMRM を用いた血清クレアチニンの 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 0.703 mg/dL 及び 0.593～0.812 mg/dL, darbepoetin 群で 0.645 mg/dL 及び 0.540～0.751 mg/dL であった．MMRM を用いた血清クレアチニンの 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，0.057 mg/dL 及び -0.095～0.210 mg/dL であり，統計学的に有意な差は認められなかった.

MMRM を用いた尿中アルブミン／クレアチニン比の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 169.62 mg/g Cr 及び 17.87～321.37 mg/g Cr，darbepoetin 群で 350.20 mg/g Cr 及び 204.26～496.15 mg/g Cr であった．MMRM を用いた尿中アルブミン／クレアチニン比の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-180.58 mg/g Cr 及び -391.03～29.86 mg/g Cr であり，統計学的に有意な差は認められなかった.

52 週後に eGFR がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は，MT-6548 群で 18.3%，darbepoetin 群で 15.6%であった．52 週後に eGFR がベースラインから 30%以上減少した被験者の MT-6548 群と darbepoetin 群の差及びその 95%CI は，2.8%及び -10.1%～15.6%であり，統計学的に有意な差は認められなかった.

52 週後に eGFR がベースラインから 40%以上減少した被験者の割合は，MT-6548 群で 7.3%，darbepoetin 群で 10.7%であった．52 週後に eGFR がベースラインから 40%以上減少した被験者の MT-6548 群と darbepoetin 群の差及びその 95%CI は，-3.3%及び -16.2%～9.6%であり，統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.25－161　eGFR のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	151	21.28 (11.66)	-1.36	0.30	(-1.96, -0.76)		151	-4.95	1.31	(-7.52, -2.39)	
	Week 4	149	21.22 (11.60)	-0.68	0.30	(-1.28, -0.08)		149	-2.64	1.31	(-5.22, -0.07)	
	Week 6	148	21.28 (11.63)	-1.24	0.30	(-1.84, -0.64)		148	-4.36	1.31	(-6.94, -1.78)	
	Week 8	145	21.34 (11.59)	-1.33	0.31	(-1.93, -0.73)		145	-5.06	1.32	(-7.65, -2.46)	
	Week 10	145	21.25 (11.63)	-1.48	0.31	(-2.08, -0.88)		145	-5.30	1.32	(-7.90, -2.71)	
	Week 12	145	21.25 (11.63)	-1.42	0.31	(-2.03, -0.82)		145	-4.99	1.32	(-7.58, -2.39)	
	Week 16	143	21.35 (11.68)	-1.60	0.31	(-2.20, -0.99)		143	-6.81	1.33	(-9.41, -4.21)	
	Week 20	139	21.67 (11.67)	-1.47	0.31	(-2.07, -0.86)		139	-6.76	1.33	(-9.36, -4.13)	
	Week 24	132	21.96 (11.69)	-1.46	0.31	(-2.07, -0.84)		132	-6.86	1.35	(-9.51, -4.21)	
	Week 28	125	22.51 (11.86)	-1.51	0.32	(-2.14, -0.89)		125	-7.89	1.37	(-10.57, -5.21)	
	Week 32	120	22.37 (11.68)	-1.90	0.32	(-2.53, -1.27)		120	-9.43	1.38	(-12.13, -6.72)	
	Week 36	119	22.47 (11.61)	-2.02	0.32	(-2.65, -1.39)		119	-10.10	1.38	(-12.81, -7.39)	
	Week 40	114	22.53 (11.68)	-2.56	0.32	(-3.22, -1.95)		114	-12.89	1.40	(-15.63, -10.15)	
	Week 44	114	22.75 (11.72)	-2.87	0.32	(-3.50, -2.23)		114	-14.39	1.40	(-17.13, -11.65)	
	Week 48	110	22.94 (11.75)	-3.26	0.33	(-3.90, -2.62)		110	-16.15	1.41	(-18.91, -13.39)	
	Week 52	109	23.02 (11.78)	-3.55	0.33	(-4.19, -2.90)		109	-17.48	1.41	(-20.25, -14.71)	
darbepoetin												
	Week 2	153	22.60 (11.60)	-0.09	0.30	(-0.68, 0.50)		153	0.02	1.30	(-2.53, 2.56)	
	Week 4	152	22.69 (11.58)	-0.02	0.30	(-0.61, 0.57)		152	0.22	1.30	(-2.34, 2.77)	
	Week 6	152	22.69 (11.58)	-0.23	0.30	(-0.83, 0.36)		152	-0.52	1.30	(-3.07, 2.03)	
	Week 8	151	22.73 (11.61)	0.02	0.30	(-0.57, 0.62)		151	-0.42	1.30	(-2.97, 2.14)	
	Week 10	150	22.79 (11.63)	-0.02	0.30	(-0.61, 0.57)		150	-1.13	1.30	(-3.69, 1.43)	
	Week 12	148	22.75 (11.44)	-0.36	0.30	(-0.96, 0.23)		148	-2.67	1.31	(-5.24, -0.11)	
	Week 16	148	22.68 (11.60)	-0.18	0.30	(-0.78, 0.42)		148	-2.89	1.31	(-5.45, -0.32)	
	Week 20	144	22.72 (11.62)	-0.54	0.31	(-1.14, 0.06)		144	-4.88	1.32	(-7.47, -2.30)	
	Week 24	140	23.16 (11.52)	-0.93	0.31	(-1.53, -0.33)		140	-6.34	1.32	(-8.94, -3.75)	
	Week 28	137	23.17 (11.16)	-0.62	0.31	(-1.23, -0.01)		137	-5.91	1.33	(-8.52, -3.29)	
	Week 32	132	23.61 (11.09)	-0.67	0.31	(-1.28, -0.06)		132	-5.96	1.34	(-8.59, -3.33)	
	Week 36	129	23.94 (11.00)	-1.13	0.31	(-1.74, -0.51)		129	-7.68	1.35	(-10.32, -5.03)	
	Week 40	127	24.05 (11.02)	-1.54	0.31	(-2.16, -0.93)		127	-9.53	1.35	(-12.19, -6.88)	
	Week 44	124	24.28 (11.04)	-1.90	0.32	(-2.52, -1.26)		124	-10.92	1.36	(-13.59, -8.25)	
	Week 48	124	24.28 (11.04)	-2.42	0.32	(-3.04, -1.80)		124	-13.92	1.36	(-16.59, -11.25)	
	Week 52	122	24.48 (11.01)	-2.75	0.32	(-3.37, -2.12)		122	-15.19	1.37	(-17.87, -12.51)	

表 2.7.6.25－161　eGFR のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			-1.27	0.43	(-2.11, -0.43)	0.003		-4.97	1.84	(-8.59, -1.36)	0.007
	Week 4			-0.66	0.43	(-1.50, 0.18)	0.125		-2.86	1.85	(-6.48, 0.76)	0.122
	Week 6			-1.00	0.43	(-1.85, -0.16)	0.019		-3.84	1.85	(-7.47, -0.22)	0.038
	Week 8			-1.36	0.43	(-2.20, -0.51)	0.002		-4.64	1.85	(-8.28, -1.00)	0.012
	Week 10			-1.46	0.43	(-2.31, -0.62)	<0.001		-4.18	1.85	(-7.82, -0.54)	0.025
	Week 12			-1.06	0.43	(-1.91, -0.22)	0.014		-2.31	1.86	(-5.96, 1.33)	0.213
	Week 16			-1.42	0.43	(-2.26, -0.57)	0.001		-3.92	1.86	(-7.57, -0.27)	0.035
	Week 20			-0.93	0.43	(-1.78, -0.08)	0.033		-1.86	1.87	(-5.54, 1.81)	0.320
	Week 24			-0.53	0.44	(-1.39, 0.33)	0.226		-0.52	1.89	(-4.28, 3.19)	0.784
	Week 28			-0.89	0.44	(-1.76, -0.03)	0.044		-1.99	1.91	(-5.73, 1.76)	0.298
	Week 32			-1.23	0.45	(-2.11, -0.35)	0.006		-3.47	1.92	(-7.24, 0.31)	0.072
	Week 36			-0.89	0.45	(-1.77, -0.01)	0.047		-2.43	1.93	(-6.21, 1.36)	0.209
	Week 40			-1.04	0.45	(-1.93, -0.15)	0.021		-3.36	1.94	(-7.17, 0.46)	0.085
	Week 44			-0.96	0.45	(-1.85, -0.08)	0.033		-3.47	1.95	(-7.30, 0.35)	0.075
	Week 48			-0.84	0.45	(-1.73, 0.05)	0.066		-2.23	1.96	(-6.07, 1.61)	0.254
	Week 52			-0.80	0.46	(-1.70, 0.09)	0.079		-2.29	1.96	(-6.14, 1.57)	0.245

Note(s): eGFR (mL/min/1.73m2).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.6.2
Source: t_14_2_3_13_1_3.sas

5.3.5.1—8 表 14.2.3.13.1.3 より引用

表 2.7.6.25－162　血清クレアチニンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548	Week 2	151	2.830 (1.492)	0.119	0.051	(0.019, 0.219)	
	Week 4	149	2.839 (1.494)	0.075	0.051	(-0.025, 0.176)	
	Week 6	148	2.838 (1.498)	0.101	0.051	(0.000, 0.202)	
	Week 8	146	2.820 (1.497)	0.130	0.052	(0.029, 0.231)	
	Week 10	146	2.837 (1.505)	0.133	0.052	(0.031, 0.234)	
	Week 12	146	2.841 (1.504)	0.121	0.052	(0.020, 0.222)	
	Week 16	143	2.830 (1.510)	0.227	0.052	(0.126, 0.329)	
	Week 20	139	2.780 (1.494)	0.273	0.052	(0.170, 0.375)	
	Week 24	132	2.723 (1.407)	0.272	0.053	(0.169, 0.375)	
	Week 28	125	2.653 (1.398)	0.326	0.054	(0.221, 0.432)	
	Week 32	120	2.650 (1.376)	0.367	0.054	(0.260, 0.474)	
	Week 36	119	2.621 (1.361)	0.412	0.055	(0.305, 0.519)	
	Week 40	114	2.613 (1.348)	0.506	0.055	(0.398, 0.614)	
	Week 44	114	2.687 (1.349)	0.581	0.055	(0.472, 0.689)	
	Week 48	110	2.652 (1.326)	0.683	0.056	(0.524, 0.743)	
	Week 52	109	2.651 (1.336)	0.703	0.056	(0.593, 0.812)	
darbepoetin	Week 2	153	2.616 (1.441)	0.020	0.050	(-0.079, 0.119)	
	Week 4	152	2.698 (1.428)	0.025	0.051	(-0.074, 0.124)	
	Week 6	152	2.698 (1.428)	0.041	0.051	(-0.059, 0.140)	
	Week 8	151	2.696 (1.432)	0.063	0.051	(-0.036, 0.163)	
	Week 10	150	2.690 (1.433)	0.104	0.051	(0.005, 0.204)	
	Week 12	148	2.677 (1.413)	0.156	0.051	(0.056, 0.256)	
	Week 16	148	2.682 (1.413)	0.221	0.051	(0.121, 0.321)	
	Week 20	144	2.683 (1.430)	0.295	0.051	(0.194, 0.396)	
	Week 24	140	2.497 (1.323)	0.338	0.052	(0.236, 0.440)	
	Week 28	137	2.453 (1.244)	0.389	0.052	(0.287, 0.491)	
	Week 32	132	2.365 (1.140)	0.369	0.053	(0.266, 0.473)	
	Week 36	129	2.309 (1.081)	0.385	0.053	(0.281, 0.489)	
	Week 40	127	2.285 (1.067)	0.450	0.053	(0.346, 0.556)	
	Week 44	124	2.275 (1.068)	0.478	0.054	(0.373, 0.583)	
	Week 48	124	2.275 (1.068)	0.596	0.054	(0.491, 0.701)	
	Week 52	122	2.246 (1.049)	0.645	0.054	(0.540, 0.751)	

表 2.7.6.25－162　血清クレアチニンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 2			0.099	0.072	(-0.041, 0.240)	0.167
	Week 4			0.051	0.072	(-0.091, 0.192)	0.482
	Week 6			0.060	0.072	(-0.081, 0.202)	0.401
	Week 8			0.067	0.072	(-0.075, 0.209)	0.353
	Week 10			0.028	0.072	(-0.113, 0.170)	0.694
	Week 12			-0.035	0.072	(-0.177, 0.107)	0.628
	Week 16			0.007	0.073	(-0.136, 0.149)	0.927
	Week 20			-0.023	0.073	(-0.166, 0.121)	0.757
	Week 24			-0.066	0.074	(-0.212, 0.079)	0.371
	Week 28			-0.063	0.075	(-0.209, 0.084)	0.404
	Week 32			-0.002	0.076	(-0.151, 0.146)	0.974
	Week 36			0.026	0.076	(-0.123, 0.176)	0.728
	Week 40			0.055	0.077	(-0.095, 0.206)	0.470
	Week 44			0.102	0.077	(-0.049, 0.253)	0.184
	Week 48			0.037	0.077	(-0.115, 0.189)	0.632
	Week 52			0.067	0.078	(-0.085, 0.219)	0.389

Note(s): Serum Creatinine (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.6.2
Source: t_14_2_3_13_2_2.sas

5.3.5.1—8 表 14.2.3.13.2.2 より引用

表 2.7.6.25－163　尿中アルブミン／クレアチニン比のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 12	145	1018.25 (1236.06)	74.07	71.64	(-66.73, 214.87)		145	45.09	25.12	(-4.28, 94.45)	
	Week 24	132	901.30 (1057.88)	261.04	73.51	(116.59, 405.49)		132	72.10	25.89	(21.23, 122.97)	
	Week 36	118	793.52 (952.49)	347.44	75.71	(198.71, 496.17)		118	132.28	26.82	(79.61, 184.95)	
	Week 52	109	728.86 (874.34)	169.62	77.26	(17.87, 321.37)		109	80.10	27.47	(26.15, 134.05)	
darbepoetin												
	Week 12	148	932.58 (1323.58)	117.12	70.51	(-21.45, 255.70)		148	56.64	24.75	(8.01, 105.27)	
	Week 24	140	877.61 (1298.36)	310.79	71.74	(169.83, 451.75)		140	85.99	25.25	(36.40, 135.59)	
	Week 36	129	746.41 (1064.15)	417.06	73.25	(273.15, 560.97)		129	180.11	25.88	(129.27, 230.95)	
	Week 52	122	708.28 (1039.58)	350.20	74.29	(204.26, 496.15)		122	152.37	26.33	(100.67, 204.06)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 12			-43.05	100.25	(-240.06, 153.96)	0.668		-11.55	35.17	(-80.66, 57.55)	0.743
	Week 24			-49.75	102.58	(-251.32, 151.82)	0.628		-13.90	36.13	(-84.87, 57.08)	0.701
	Week 36			-69.62	105.28	(-276.45, 137.21)	0.509		-47.83	37.26	(-121.01, 25.36)	0.200
	Week 52			-180.58	107.14	(-391.03, 29.86)	0.092		-72.27	38.04	(-146.99, 2.44)	0.068

Note(s): Urin Albumin/Creatinine Ratio (mg/g Cr).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.6.4
Source: t_14_2_3_13_1_4.sas

5.3.5.1—8 表 14.2.3.13.1.4 より引用

表 2.7.6.25－164　52 週後に eGFR がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合（FAS）

	MT-6548(N=151)			darbepoetin(N=153)			Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion	Difference	95% CI	p value
Week 52	109	20 (18.3)	(11.58, 26.91)	122	19 (15.6)	(9.64, 23.25)	2.8	(-10.1, 15.6)	0.601

Note(s): N*: number of subjects at Week 52.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.6.2
Source: t_14_2_3_13_3_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.2.3.13.3.1 より引用

表 2.7.6.25－165　52 週後に eGFR がベースラインから 40%以上減少した被験者の割合（FAS）

	MT-6548(N=151)			darbepoetin(N=153)			Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion	Difference	95% CI	p value
Week 52	109	8 (7.3)	(3.22, 13.96)	122	13 (10.7)	(5.80, 17.63)	-3.3	(-16.2, 9.6)	0.493

Note(s): N*: number of subjects at Week 52.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.6.2
Source: t_14_2_3_13_3_2.sas

5.3.5.1—8 表 14.2.3.13.3.2 より引用

表 2.7.6.25－166　52 週後に血清クレアチニンがベースラインから 2 倍以上になった被験者の割合（FAS）

	MT-6548(N=151)			darbepoetin(N=153)			Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
Visit	N^	n (%)	95% CI of proportion	N^	n (%)	95% CI of proportion	Difference	95% CI	p value
Week 52	109	3 (2.8)	(0.57, 7.83)	122	3 (2.5)	(0.51, 7.02)	0.3	(-12.6, 13.2)	1.000

Note(s): N^: number of subjects at Week 52.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analysed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analysed by Exact method.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analysed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.6.2
Source: t_14_2_3_13_3_3.sas

5.3.5.1—8 表 14.2.3.13.3.3 より引用

(15)　救済治療

ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合を表 2.7.6.25－167，赤血球輸血による救済治療を受けた被験者の割合を表 2.7.6.25－168，瀉血による救済治療を受けた被験者の割合を表 2.7.6.25－169 に示した．救済治療は，全集団を対象に記載した．

治療期間中に ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合は，MT-6548 群で 4.0%，darbepoetin 群で 1.3%であった．治療期間中に赤血球輸血による救済治療を受けた被験者の割合は MT-6548 群で 2.0%，darbepoetin 群で 1.3%であった．治療期間中に瀉血による救済治療を受けた被験者は両群で認められなかった．なお，後観察期間に初めて救済治療を受けた被験者は，両群で認められなかった．

表 2.7.6.25－167　ESA 製剤による救済治療を受けた被験者数とその割合（FAS）

Period	MT-6548(N=151) N*	MT-6548(N=151) n (%)	MT-6548(N=151) 95% CI of proportion	darbepoetin(N=153) N*	darbepoetin(N=153) n (%)	darbepoetin(N=153) 95% CI of proportion	Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) Difference	95% CI	p value
Baseline <= to < Week 2	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)	-	(-, -)	-
Week 2 <= to < Week 4	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)	-	(-, -)	-
Week 4 <= to < Week 6	150	1 (0.7)	(0.02, 3.66)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)	0.7	(-10.6, 11.9)	0.495
Week 6 <= to < Week 8	147	0 (0.0)	(0.00, 2.48)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)	-	(-, -)	-
Week 8 <= to < Week 10	146	0 (0.0)	(0.00, 2.49)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)	-	(-, -)	-
Week 10 <= to < Week 12	146	0 (0.0)	(0.00, 2.49)	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	-	(-, -)	-
Week 12 <= to < Week 16	145	0 (0.0)	(0.00, 2.51)	150	0 (0.0)	(0.00, 2.43)	-	(-, -)	-
Week 16 <= to < Week 20	143	1 (0.7)	(0.02, 3.83)	149	0 (0.0)	(0.00, 2.45)	0.7	(-10.8, 12.2)	0.490
Week 20 <= to < Week 24	138	1 (0.7)	(0.02, 3.97)	145	0 (0.0)	(0.00, 2.51)	0.7	(-11.0, 12.4)	0.488
Week 24 <= to < Week 28	130	1 (0.8)	(0.02, 4.21)	140	0 (0.0)	(0.00, 2.60)	0.8	(-11.2, 12.7)	0.481
Week 28 <= to < Week 32	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)	138	1 (0.7)	(0.02, 3.97)	-0.7	(-12.8, 11.3)	1.000
Week 32 <= to < Week 36	122	2 (1.6)	(0.20, 5.80)	132	1 (0.8)	(0.02, 4.15)	0.9	(-11.4, 13.2)	0.609
Week 36 <= to < Week 40	119	1 (0.8)	(0.02, 4.59)	130	0 (0.0)	(0.00, 2.80)	0.8	(-11.6, 13.2)	0.478
Week 40 <= to < Week 44	118	0 (0.0)	(0.00, 3.08)	130	0 (0.0)	(0.00, 2.80)	-	(-, -)	-
Week 44 <= to < Week 48	115	1 (0.9)	(0.02, 4.75)	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)	0.9	(-11.8, 13.5)	0.479
Week 48 <= to <= Week 52	113	0 (0.0)	(0.00, 3.21)	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)	-	(-, -)	-
Baseline <= to <= Week 52	151	6 (4.0)	(1.47, 8.45)	153	2 (1.3)	(0.16, 4.64)	2.7	(-8.7, 14.1)	0.172

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.2.6
Source: t_14_2_3_3_1_1.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1－25 より引用

表 2.7.6.25－168　赤血球輸血による救済治療を受けた被験者数とその割合（FAS）

Period	MT-6548(N=151) N*	MT-6548(N=151) n (%)	MT-6548(N=151) 95% CI of proportion	darbepoetin(N=153) N*	darbepoetin(N=153) n (%)	darbepoetin(N=153) 95% CI of proportion	Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) Difference	95% CI	p value
Baseline <= to < Week 2	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)	-	(-, -)	-
Week 2 <= to < Week 4	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	153	1 (0.7)	(0.02, 3.59)	-0.7	(-12.0, 10.7)	1.000
Week 4 <= to < Week 6	150	0 (0.0)	(0.00, 2.43)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)	-	(-, -)	-
Week 6 <= to < Week 8	147	0 (0.0)	(0.00, 2.48)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)	-	(-, -)	-
Week 8 <= to < Week 10	146	0 (0.0)	(0.00, 2.49)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)	-	(-, -)	-
Week 10 <= to < Week 12	146	0 (0.0)	(0.00, 2.49)	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	-	(-, -)	-
Week 12 <= to < Week 16	145	0 (0.0)	(0.00, 2.51)	150	0 (0.0)	(0.00, 2.43)	-	(-, -)	-
Week 16 <= to < Week 20	143	0 (0.0)	(0.00, 2.55)	149	0 (0.0)	(0.00, 2.45)	-	(-, -)	-
Week 20 <= to < Week 24	138	2 (1.4)	(0.18, 5.14)	145	0 (0.0)	(0.00, 2.51)	1.4	(-10.2, 13.1)	0.237
Week 24 <= to < Week 28	130	0 (0.0)	(0.00, 2.80)	140	0 (0.0)	(0.00, 2.60)	-	(-, -)	-
Week 28 <= to < Week 32	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)	138	0 (0.0)	(0.00, 2.64)	-	(-, -)	-
Week 32 <= to < Week 36	122	0 (0.0)	(0.00, 2.98)	132	1 (0.8)	(0.02, 4.15)	-0.8	(-13.1, 11.6)	1.000
Week 36 <= to < Week 40	119	0 (0.0)	(0.00, 3.05)	130	0 (0.0)	(0.00, 2.80)	-	(-, -)	-
Week 40 <= to < Week 44	118	0 (0.0)	(0.00, 3.08)	130	0 (0.0)	(0.00, 2.80)	-	(-, -)	-
Week 44 <= to < Week 48	115	1 (0.9)	(0.02, 4.75)	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)	0.9	(-11.8, 13.5)	0.479
Week 48 <= to <= Week 52	113	0 (0.0)	(0.00, 3.21)	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)	-	(-, -)	-
Baseline <= to <= Week 52	151	3 (2.0)	(0.41, 5.70)	153	2 (1.3)	(0.16, 4.64)	0.7	(-10.7, 12.1)	0.683

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.2.7
Source: t_14_2_3_3_2_1.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1－26 より引用

表 2.7.6.25－169　瀉血による救済治療を受けた被験者数とその割合（FAS）

Period	MT-6548(N=151)			darbepoetin(N=153)			Difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin)		
	N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion	Difference	95% CI	p value
Baseline <= to < Week 2	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)	-	(-, -)	-
Week 2 <= to < Week 4	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)	-	(-, -)	-
Week 4 <= to < Week 6	150	0 (0.0)	(0.00, 2.43)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)	-	(-, -)	-
Week 6 <= to < Week 8	147	0 (0.0)	(0.00, 2.48)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)	-	(-, -)	-
Week 8 <= to < Week 10	146	0 (0.0)	(0.00, 2.49)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)	-	(-, -)	-
Week 10 <= to < Week 12	146	0 (0.0)	(0.00, 2.49)	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	-	(-, -)	-
Week 12 <= to < Week 16	145	0 (0.0)	(0.00, 2.51)	150	0 (0.0)	(0.00, 2.43)	-	(-, -)	-
Week 16 <= to < Week 20	143	0 (0.0)	(0.00, 2.55)	149	0 (0.0)	(0.00, 2.45)	-	(-, -)	-
Week 20 <= to < Week 24	138	0 (0.0)	(0.00, 2.64)	145	0 (0.0)	(0.00, 2.51)	-	(-, -)	-
Week 24 <= to < Week 28	130	0 (0.0)	(0.00, 2.80)	140	0 (0.0)	(0.00, 2.60)	-	(-, -)	-
Week 28 <= to < Week 32	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)	138	0 (0.0)	(0.00, 2.64)	-	(-, -)	-
Week 32 <= to < Week 36	122	0 (0.0)	(0.00, 2.98)	132	0 (0.0)	(0.00, 2.76)	-	(-, -)	-
Week 36 <= to < Week 40	119	0 (0.0)	(0.00, 3.05)	130	0 (0.0)	(0.00, 2.80)	-	(-, -)	-
Week 40 <= to < Week 44	118	0 (0.0)	(0.00, 3.08)	130	0 (0.0)	(0.00, 2.80)	-	(-, -)	-
Week 44 <= to < Week 48	115	0 (0.0)	(0.00, 3.16)	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)	-	(-, -)	-
Week 48 <= to <= Week 52	113	0 (0.0)	(0.00, 3.21)	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)	-	(-, -)	-
Baseline <= to <= Week 52	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)	-	(-, -)	-

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): 95%CI: 95% confidence interval of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Exact method.
Note(s): p value of difference of proportion (MT-6548 - darbepoetin) is analyzed by Fisher's exact test.
Data Source: Listing 16.2.2.8
Source: t_14_2_3_3_3_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.2.3.3.3.1 より引用

(16)　QOL 指標

QOL 指標は，全集団を対象に記載した.

1)　QOL 指標（EQ-5D-5L）

MMRM を用いた EQ-5D-5L の Index Value 及び VAS スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－170 に示した.

MMRM を用いた Index value の 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -0.0204 及び -0.0407～ -0.0001，darbepoetin 群で -0.0158 及び -0.0353～0.0036 であった．MMRM を用いた Index value の 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は，-0.0045 及び -0.0326～0.0235 であり，統計学的に有意な差は認められなかった.

MMRM を用いた VAS スコアの 52 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -1.8 及び -4.2～0.6，darbepoetin 群で -1.4 及び -3.7～0.9 であった．MMRM を用いた VAS スコアの 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は, -0.4 及び -3.8～3.0 であり，統計学的に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.25－170　EQ-5D-5L の Index Value 及び VAS スコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Parameter	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Index value	MT-6548	Week 12	145	0.8995 (0.1138)	-0.0015	0.0094	(-0.0200, 0.0169)	
		Week 24	132	0.9052 (0.1095)	-0.0167	0.0097	(-0.0358, 0.0023)	
		Week 52	109	0.9016 (0.1046)	-0.0204	0.0103	(-0.0407, -0.0001)	
	darbepoetin	Week 12	148	0.8967 (0.1122)	-0.0115	0.0093	(-0.0298, 0.0067)	
		Week 24	140	0.9041 (0.1019)	-0.0290	0.0095	(-0.0476, -0.0104)	
		Week 52	122	0.9109 (0.0935)	-0.0158	0.0099	(-0.0353, 0.0036)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			0.0100	0.0132	(-0.0159, 0.0359)	0.448
		Week 24			0.0123	0.0135	(-0.0143, 0.0389)	0.366
		Week 52			-0.0045	0.0143	(-0.0326, 0.0235)	0.751
VAS score	MT-6548	Week 12	145	76.9 (14.0)	-1.2	1.1	(-3.4, 1.0)	
		Week 24	132	76.9 (13.8)	-2.7	1.1	(-4.9, -0.4)	
		Week 52	109	77.4 (13.5)	-1.8	1.2	(-4.2, 0.6)	
	darbepoetin	Week 12	148	77.2 (14.3)	-1.2	1.1	(-3.4, 0.9)	
		Week 24	140	77.1 (14.4)	-0.8	1.1	(-2.9, 1.4)	
		Week 52	122	77.6 (14.2)	-1.4	1.2	(-3.7, 0.9)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			0.0	1.5	(-3.0, 3.1)	0.990
		Week 24			-1.9	1.6	(-5.1, 1.2)	0.230
		Week 52			-0.4	1.7	(-3.8, 3.0)	0.819

Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_14_2_1.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—27 より引用

2)　QOL 指標（KDQOL）

MMRM を用いた KDQOL のスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.25－171 に示した.

MMRM を用いた KDQOL のスコアの 52 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差について, 特筆すべき差を認めたサブスケールはなかった.

表 2.7.6.25－171　KDQOL のスコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Parameter	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Physical Functioning	MT-6548	Week 12	145	77.61 (20.64)	-1.77	1.15	(-4.02, 0.48)	
		Week 24	131	79.61 (18.11)	-1.02	1.19	(-3.36, 1.32)	
		Week 52	109	78.93 (18.97)	-1.15	1.27	(-3.65, 1.35)	
	darbepoetin	Week 12	148	77.47 (19.42)	-2.85	1.13	(-5.07, -0.63)	
		Week 24	140	78.61 (18.74)	-1.35	1.16	(-3.62, 0.92)	
		Week 52	122	79.27 (17.94)	-3.85	1.21	(-6.24, -1.47)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			1.08	1.61	(-2.08, 4.23)	0.503
		Week 24			0.33	1.66	(-2.93, 3.59)	0.844
		Week 52			2.71	1.76	(-0.75, 6.16)	0.124
Role Functioning Physical	MT-6548	Week 12	145	82.59 (31.09)	-4.10	2.55	(-9.11, 0.91)	
		Week 24	131	83.21 (31.08)	-5.79	2.67	(-11.03, -0.55)	
		Week 52	109	84.86 (29.66)	-1.77	2.89	(-7.45, 3.91)	
	darbepoetin	Week 12	148	78.38 (34.71)	-11.09	2.53	(-16.05, -6.12)	
		Week 24	140	79.29 (34.18)	-4.11	2.59	(-9.20, 0.98)	
		Week 52	122	79.92 (33.50)	-8.66	2.75	(-14.05, -3.26)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			6.99	3.59	(-0.06, 14.04)	0.052
		Week 24			-1.68	3.72	(-8.99, 5.63)	0.652
		Week 52			6.89	3.99	(-0.95, 14.73)	0.085
Bodily Pain	MT-6548	Week 12	145	80.97 (20.23)	-3.81	1.56	(-6.87, -0.75)	
		Week 24	131	81.41 (19.94)	-1.21	1.63	(-4.41, 2.00)	
		Week 52	109	80.83 (19.99)	-1.92	1.76	(-5.38, 1.54)	
	darbepoetin	Week 12	148	77.52 (20.67)	-2.00	1.54	(-5.03, 1.03)	
		Week 24	140	77.79 (19.91)	-1.59	1.58	(-4.69, 1.52)	
		Week 52	122	77.58 (19.97)	-2.75	1.68	(-6.04, 0.54)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			-1.81	2.19	(-6.12, 2.49)	0.409
		Week 24			0.38	2.27	(-4.08, 4.85)	0.966
		Week 52			0.83	2.43	(-3.95, 5.61)	0.734

表 2.7.6.25－171　KDQOL のスコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Parameter	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
General Health Perceptions	MT-6548	Week 12	145	52.83 (14.37)	-1.50	1.06	(-3.57, 0.58)	
		Week 24	131	53.40 (13.98)	-2.12	1.10	(-4.28, 0.04)	
		Week 52	109	58.49 (13.29)	-1.21	1.18	(-3.52, 1.10)	
	darbepoetin	Week 12	148	51.08 (17.66)	0.33	1.05	(-1.72, 2.39)	
		Week 24	140	51.50 (17.95)	0.54	1.07	(-1.56, 2.64)	
		Week 52	122	51.60 (18.42)	-1.81	1.12	(-4.01, 0.40)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			-1.83	1.49	(-4.75, 1.09)	0.219
		Week 24			-2.66	1.53	(-5.67, 0.35)	0.083
		Week 52			0.60	1.63	(-2.59, 3.80)	0.712
Vitality	MT-6548	Week 12	145	66.23 (18.69)	-1.45	1.44	(-4.27, 1.37)	
		Week 24	131	67.35 (18.26)	-0.72	1.50	(-3.65, 2.22)	
		Week 52	109	67.32 (19.09)	-0.42	1.60	(-3.56, 2.72)	
	darbepoetin	Week 12	148	63.92 (19.83)	-0.96	1.42	(-3.75, 1.83)	
		Week 24	140	63.64 (19.83)	-1.09	1.45	(-3.94, 1.77)	
		Week 52	122	63.77 (19.99)	-3.17	1.53	(-6.16, -0.17)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			-0.49	2.02	(-4.46, 3.48)	0.809
		Week 24			0.37	2.09	(-3.73, 4.47)	0.860
		Week 52			2.74	2.21	(-1.60, 7.09)	0.215
Social Functioning	MT-6548	Week 12	145	90.26 (16.96)	-1.06	1.48	(-3.97, 1.86)	
		Week 24	131	91.13 (15.46)	0.59	1.55	(-2.46, 3.64)	
		Week 52	109	91.06 (15.97)	-3.19	1.68	(-6.49, 0.11)	
	darbepoetin	Week 12	148	89.70 (16.67)	-3.67	1.47	(-6.55, -0.78)	
		Week 24	140	89.91 (16.49)	-2.98	1.51	(-5.94, -0.02)	
		Week 52	122	89.75 (16.70)	-4.20	1.60	(-7.33, -1.06)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			2.61	2.08	(-1.48, 6.70)	0.211
		Week 24			3.57	2.16	(-0.67, 7.82)	0.099
		Week 52			1.01	2.32	(-3.54, 5.56)	0.663

表 2.7.6.25－171　KDQOL のスコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Parameter	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Role Functioning Emotional	MT-6548	Week 12	145	85.06 (32.85)	-0.35	2.55	(-5.36, 4.66)	
		Week 24	131	85.75 (32.30)	-2.86	2.68	(-8.12, 2.39)	
		Week 52	109	87.46 (30.36)	1.38	2.92	(-4.34, 7.10)	
	darbepoetin	Week 12	148	82.21 (34.87)	-11.03	2.53	(-16.00, -6.07)	
		Week 24	140	82.62 (34.27)	-5.48	2.60	(-10.57, -0.38)	
		Week 52	122	82.79 (34.88)	-4.99	2.76	(-10.41, 0.44)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			10.68	3.59	(3.64, 17.73)	0.003
		Week 24			2.61	3.73	(-4.71, 9.93)	0.484
		Week 52			6.37	4.02	(-1.52, 14.26)	0.113
Mental Health	MT-6548	Week 12	145	81.13 (14.55)	-0.87	1.22	(-3.27, 1.52)	
		Week 24	131	81.86 (13.77)	-4.32	1.27	(-6.82, -1.82)	
		Week 52	109	82.20 (13.68)	-2.25	1.37	(-4.94, 0.44)	
	darbepoetin	Week 12	148	78.32 (16.13)	-2.31	1.21	(-4.68, 0.06)	
		Week 24	140	78.80 (15.94)	-4.16	1.24	(-6.59, -1.74)	
		Week 52	122	79.48 (16.18)	-4.23	1.30	(-6.79, -1.67)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			1.44	1.71	(-1.93, 4.81)	0.402
		Week 24			-0.16	1.78	(-3.65, 3.33)	0.928
		Week 52			1.98	1.89	(-1.74, 5.70)	0.297
Symptoms/Problems	MT-6548	Week 12	145	87.51 (10.47)	0.05	0.64	(-1.22, 1.31)	
		Week 24	131	87.84 (10.33)	-0.36	0.67	(-1.68, 0.95)	
		Week 52	109	88.23 (10.49)	-0.59	0.72	(-2.00, 0.82)	
	darbepoetin	Week 12	148	87.38 (9.65)	0.15	0.64	(-1.10, 1.40)	
		Week 24	140	87.70 (9.25)	0.65	0.65	(-0.63, 1.93)	
		Week 52	122	87.75 (9.41)	-0.95	0.69	(-2.30, 0.39)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			-0.11	0.91	(-1.89, 1.67)	0.906
		Week 24			-1.01	0.94	(-2.85, 0.83)	0.280
		Week 52			0.37	0.99	(-1.58, 2.31)	0.713

表 2.7.6.25－171　KDQOL のスコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Parameter	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Effect of kidney disease	MT-6548	Week 12	145	93.28 (7.93)	-1.36	0.67	(-2.68, -0.04)	
		Week 24	131	93.50 (7.85)	-1.27	0.70	(-2.65, 0.10)	
		Week 52	109	94.03 (7.40)	-0.86	0.75	(-2.33, 0.62)	
	darbepoetin	Week 12	148	92.81 (9.08)	-1.96	0.67	(-3.26, -0.65)	
		Week 24	140	93.26 (8.49)	-0.74	0.68	(-2.08, 0.60)	
		Week 52	122	93.03 (8.92)	-1.98	0.72	(-3.39, -0.58)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			0.60	0.95	(-1.26, 2.46)	0.527
		Week 24			-0.54	0.98	(-2.45, 1.38)	0.583
		Week 52			1.12	1.04	(-0.92, 3.16)	0.280
Burden of kidney disease	MT-6548	Week 12	145	67.61 (23.95)	0.42	1.51	(-2.56, 3.40)	
		Week 24	131	69.12 (23.33)	-1.15	1.57	(-4.24, 1.93)	
		Week 52	109	69.48 (22.83)	-0.12	1.67	(-3.41, 3.16)	
	darbepoetin	Week 12	148	67.31 (23.11)	-3.72	1.50	(-6.66, -0.78)	
		Week 24	140	67.68 (23.31)	-1.77	1.53	(-4.78, 1.23)	
		Week 52	122	68.19 (23.69)	-2.60	1.60	(-5.74, 0.54)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			4.14	2.13	(-0.03, 8.32)	0.052
		Week 24			0.62	2.19	(-3.68, 4.92)	0.777
		Week 52			2.48	2.31	(-2.07, 7.02)	0.285
Work status	MT-6548	Week 12	140	65.36 (31.10)	-1.22	1.60	(-4.36, 1.93)	
		Week 24	128	64.84 (30.97)	-2.61	1.66	(-5.87, 0.65)	
		Week 52	105	63.81 (30.61)	-4.59	1.79	(-8.11, -1.07)	
	darbepoetin	Week 12	138	59.78 (29.51)	-1.99	1.61	(-5.16, 1.17)	
		Week 24	132	60.23 (28.13)	-3.58	1.64	(-6.80, -0.36)	
		Week 52	113	61.06 (27.33)	-1.53	1.74	(-4.95, 1.89)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			0.78	2.27	(-3.68, 5.24)	0.732
		Week 24			0.97	2.34	(-3.62, 5.57)	0.677
		Week 52			-3.05	2.50	(-7.97, 1.86)	0.223

表 2.7.6.25－171　KDQOL のスコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Parameter	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Cognitive function	MT-6548	Week 12	145	91.72 (12.23)	1.34	0.84	(-0.31, 2.99)	
		Week 24	131	92.42 (10.15)	1.23	0.87	(-0.48, 2.95)	
		Week 52	108	92.16 (10.54)	-0.71	0.94	(-2.56, 1.14)	
	darbepoetin	Week 12	148	92.48 (11.25)	-1.65	0.83	(-3.28, -0.01)	
		Week 24	140	92.81 (11.02)	-1.01	0.85	(-2.68, 0.66)	
		Week 52	122	93.06 (11.51)	-1.17	0.89	(-2.93, 0.59)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			2.98	1.18	(0.66, 5.30)	0.012
		Week 24			2.24	1.22	(-0.15, 4.64)	0.066
		Week 52			0.46	1.30	(-2.09, 3.02)	0.721
Quality of social interaction	MT-6548	Week 12	145	93.75 (8.93)	0.03	0.76	(-1.47, 1.52)	
		Week 24	131	93.94 (8.85)	-0.39	0.79	(-1.94, 1.17)	
		Week 52	108	93.95 (8.96)	-0.02	0.85	(-1.69, 1.65)	
	darbepoetin	Week 12	148	94.59 (8.42)	-1.50	0.75	(-2.98, -0.03)	
		Week 24	140	94.95 (8.27)	0.15	0.77	(-1.36, 1.66)	
		Week 52	122	95.19 (8.32)	-1.64	0.81	(-3.23, -0.05)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			1.53	1.07	(-0.57, 3.63)	0.153
		Week 24			-0.54	1.10	(-2.71, 1.63)	0.625
		Week 52			1.62	1.17	(-0.69, 3.93)	0.168
Sexual function	MT-6548	Week 12	9	79.17 (26.52)	-1.05	9.28	(-20.75, 18.65)	
		Week 24	6	83.33 (20.41)	2.92	10.60	(-19.33, 25.16)	
		Week 52	3	95.83 (7.22)	-3.85	13.79	(-32.88, 25.19)	
	darbepoetin	Week 12	5	70.00 (40.12)	-4.73	13.08	(-32.75, 23.28)	
		Week 24	4	68.75 (46.21)	-5.91	14.40	(-36.20, 24.57)	
		Week 52	2	43.75 (61.87)	1.84	16.67	(-33.05, 36.73)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			3.69	16.13	(-30.75, 38.12)	0.823
		Week 24			8.73	18.30	(-29.78, 47.24)	0.639
		Week 52			-5.69	22.09	(-52.00, 40.62)	0.800

表 2.7.6.25－171　KDQOL のスコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Parameter	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Sleep	MT-6548	Week 12	145	71.03 (16.73)	-2.29	1.10	(-4.46, -0.13)	
		Week 24	131	70.90 (16.57)	-3.05	1.15	(-5.31, -0.79)	
		Week 52	109	71.65 (16.86)	-1.89	1.25	(-4.33, 0.56)	
	darbepoetin	Week 12	148	69.24 (17.22)	-0.45	1.09	(-2.59, 1.69)	
		Week 24	140	69.55 (17.22)	-0.27	1.12	(-2.46, 1.92)	
		Week 52	122	69.73 (17.32)	-1.93	1.18	(-4.25, 0.39)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			-1.85	1.55	(-4.89, 1.19)	0.233
		Week 24			-2.78	1.60	(-5.93, 0.37)	0.084
		Week 52			0.04	1.72	(-3.33, 3.42)	0.979
Social support	MT-6548	Week 12	145	81.15 (21.72)	0.52	1.56	(-2.55, 3.59)	
		Week 24	131	80.28 (22.25)	-0.58	1.63	(-3.78, 2.63)	
		Week 52	109	79.20 (21.89)	3.65	1.77	(0.18, 7.11)	
	darbepoetin	Week 12	148	80.29 (19.83)	-0.66	1.55	(-3.69, 2.38)	
		Week 24	140	81.19 (19.06)	0.09	1.58	(-3.02, 3.20)	
		Week 52	122	80.32 (19.41)	-1.04	1.68	(-4.34, 2.26)	
	Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 12			1.17	2.20	(-3.14, 5.49)	0.593
		Week 24			-0.67	2.28	(-5.14, 3.80)	0.769
		Week 52			4.69	2.44	(-0.10, 9.47)	0.055

Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.10
Source: t_14_2_3_14_6_1.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.1—28 より引用

(17)　部分集団の検討

部分集団の検討で用いた評価項目及びその結果を示した図表の一覧を表 2.7.6.25－172 に示した.

表 2.7.6.25－172　部分集団解析の評価項目

評価項目	結果を示した図表
被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）	表 2.7.6.25－173
前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）	表 2.7.6.25－174
前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion 集団）	表 2.7.6.25－175
MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の推移（FAS）（Conversion 集団）	図 2.7.6.25－62
MT-6548 群の前治療 ESA 製剤｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝の用量別の Hb 値の推移（FAS）（Conversion 集団）	図 2.7.6.25－63
MT-6548 群の前治療 ESA 製剤｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝の用量別の Hb 値の推移（FAS）（Conversion 集団）	図 2.7.6.25－64
前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）	表 2.7.6.25－176
前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion 集団）	表 2.7.6.25－177
鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の記述統計量（FAS）	表 2.7.6.25－178
鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値（MMRM，FAS）	表 2.7.6.25－179
MT-6548 群の鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の推移（FAS）	図 2.7.6.25－65
MT-6548 群のベースラインの CRP と 52 週後の Hb 値の散布図（FAS）	図 2.7.6.25－66
被験者背景別の 48 週～52 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）	表 2.7.6.25－180
前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（Conversion 集団）	表 2.7.6.25－181
前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（Conversion 集団）	図 2.7.6.25－67
前治療 ESA 製剤｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（Conversion 集団）	図 2.7.6.25－68
前治療 ESA 製剤｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（Conversion 集団）	図 2.7.6.25－69
前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（Conversion 集団）	表 2.7.6.25－182
鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）	表 2.7.6.25－183
鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）	図 2.7.6.25－70
ベースラインの CRP と 48 週から 52 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量の散布図（FAS）	図 2.7.6.25－71

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Sex	Male	MT-6548	75	10.44 (0.92)	11.51	0.13	(11.26, 11.77)	
		darbepoetin	73	10.48 (0.85)	11.65	0.13	(11.40, 11.90)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.14	0.18	(-0.49, 0.22)	0.457
	Female	MT-6548	76	10.44 (0.91)	11.52	0.10	(11.32, 11.72)	
		darbepoetin	80	10.56 (0.91)	11.56	0.10	(11.37, 11.75)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.04	0.14	(-0.31, 0.24)	0.795
Age at Informed Consent (years)	<65	MT-6548	33	10.42 (0.94)	11.36	0.17	(11.03, 11.69)	
		darbepoetin	28	10.68 (0.92)	11.30	0.19	(10.94, 11.67)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.05	0.25	(-0.44, 0.55)	0.836
	>=65	MT-6548	118	10.44 (0.91)	11.56	0.09	(11.38, 11.74)	
		darbepoetin	125	10.49 (0.87)	11.63	0.09	(11.46, 11.80)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.07	0.13	(-0.32, 0.18)	0.582
	<75	MT-6548	81	10.46 (0.86)	11.57	0.11	(11.36, 11.77)	
		darbepoetin	79	10.60 (0.77)	11.49	0.11	(11.28, 11.70)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.08	0.15	(-0.21, 0.37)	0.597
	>=75	MT-6548	70	10.41 (0.98)	11.44	0.13	(11.19, 11.69)	
		darbepoetin	74	10.44 (0.99)	11.68	0.11	(11.46, 11.90)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.24	0.17	(-0.57, 0.10)	0.163

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Weight (kg)	<60	MT-6548	95	10.46 (0.91)	11.56	0.10	(11.36, 11.75)	
		darbepoetin	92	10.56 (0.88)	11.58	0.10	(11.38, 11.77)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.02	0.14	(-0.29, 0.26)	0.912
	>=60	MT-6548	56	10.40 (0.92)	11.44	0.14	(11.17, 11.72)	
		darbepoetin	61	10.46 (0.89)	11.60	0.13	(11.35, 11.85)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.16	0.19	(-0.53, 0.22)	0.409
BMI (kg/m^2)	<25	MT-6548	100	10.41 (0.88)	11.56	0.10	(11.37, 11.76)	
		darbepoetin	111	10.53 (0.88)	11.61	0.09	(11.44, 11.79)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.05	0.13	(-0.31, 0.21)	0.710
	>=25	MT-6548	51	10.50 (0.98)	11.41	0.15	(11.12, 11.70)	
		darbepoetin	42	10.50 (0.90)	11.50	0.15	(11.20, 11.80)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.09	0.21	(-0.51, 0.33)	0.669

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Etiology of CKD	Diabetes	MT-6548	43	10.42 (0.79)	11.83	0.16	(11.52, 12.14)	
		darbepoetin	48	10.46 (0.92)	11.68	0.15	(11.38, 11.98)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.15	0.22	(-0.28, 0.58)	0.496
	Hypertension	MT-6548	52	10.49 (1.00)	11.40	0.14	(11.13, 11.67)	
		darbepoetin	60	10.48 (0.92)	11.55	0.13	(11.30, 11.79)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.15	0.19	(-0.51, 0.22)	0.428
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	MT-6548	20	10.38 (0.88)	11.24	0.23	(10.79, 11.69)	
		darbepoetin	31	10.70 (0.79)	11.44	0.15	(11.13, 11.74)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.20	0.28	(-0.74, 0.35)	0.475
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	MT-6548	4	10.48 (0.46)	11.54	0.47	(10.58, 12.51)	
		darbepoetin	2	10.75 (0.92)	11.33	1.02	(9.25, 13.42)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.21	1.22	(-2.27, 2.68)	0.865
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	MT-6548	13	10.29 (0.74)	11.36	0.32	(10.72, 12.01)	
		darbepoetin	9	10.93 (0.85)	11.17	0.36	(10.41, 11.93)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.19	0.50	(-0.81, 1.19)	0.703
	Neoplasms/Tumors	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Duration of Anemia from CKD (years)	<1	MT-6548	50	10.50 (0.90)	11.57	0.15	(11.27, 11.86)	
		darbepoetin	51	10.51 (0.84)	11.62	0.14	(11.35, 11.89)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.05	0.20	(-0.45, 0.35)	0.789
	1<= to <5	MT-6548	78	10.44 (0.95)	11.54	0.11	(11.33, 11.76)	
		darbepoetin	80	10.54 (0.96)	11.50	0.10	(11.29, 11.70)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.05	0.15	(-0.24, 0.34)	0.741
	>=5	MT-6548	23	10.30 (0.82)	11.24	0.22	(10.81, 11.67)	
		darbepoetin	22	10.48 (0.65)	11.88	0.22	(11.44, 12.32)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.64	0.31	(-1.26, -0.02)	0.042
Complications	Hypertension	MT-6548	147	10.44 (0.91)	11.51	0.08	(11.34, 11.67)	
		darbepoetin	145	10.51 (0.89)	11.59	0.08	(11.43, 11.75)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.08	0.12	(-0.31, 0.14)	0.472
	Diabetes	MT-6548	57	10.38 (0.84)	11.71	0.14	(11.42, 11.99)	
		darbepoetin	62	10.47 (0.86)	11.72	0.13	(11.46, 11.98)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.01	0.20	(-0.40, 0.38)	0.959
	Dyslipidaemia	MT-6548	94	10.44 (0.97)	11.51	0.10	(11.31, 11.70)	
		darbepoetin	100	10.55 (0.87)	11.61	0.09	(11.43, 11.79)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.10	0.13	(-0.37, 0.16)	0.439

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Baseline Hb (g/dL)	<9	MT-6548	8	8.44 (0.50)	11.69	0.54	(10.61, 12.76)	
		darbepoetin	7	8.37 (0.19)	11.33	0.70	(9.95, 12.71)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.36	0.64	(-0.91, 1.62)	0.577
	9<= to <11	MT-6548	96	10.10 (0.49)	11.44	0.11	(11.22, 11.66)	
		darbepoetin	96	10.19 (0.49)	11.65	0.10	(11.45, 11.86)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.22	0.15	(-0.51, 0.08)	0.147
	>=11	MT-6548	47	11.48 (0.36)	11.73	0.12	(11.48, 11.97)	
		darbepoetin	50	11.45 (0.42)	11.60	0.13	(11.34, 11.86)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.12	0.16	(-0.19, 0.43)	0.435
Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2)	<15	MT-6548	60	10.25 (0.82)	11.15	0.15	(10.87, 11.44)	
		darbepoetin	50	10.48 (0.96)	11.42	0.16	(11.11, 11.73)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.27	0.21	(-0.69, 0.15)	0.212
	15<= to <30	MT-6548	54	10.57 (1.01)	11.75	0.13	(11.50, 12.01)	
		darbepoetin	70	10.57 (0.90)	11.58	0.11	(11.36, 11.80)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.17	0.17	(-0.16, 0.51)	0.311
	30<= to <60	MT-6548	37	10.55 (0.88)	11.63	0.15	(11.33, 11.93)	
		darbepoetin	32	10.46 (0.73)	11.86	0.16	(11.55, 12.17)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.23	0.22	(-0.65, 0.19)	0.286
	>=60	MT-6548	0					
		darbepoetin	1	11.20 (-)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	MT-6548	146	10.46 (0.92)	11.51	0.08	(11.35, 11.67)	
		darbepoetin	151	10.52 (0.88)	11.59	0.08	(11.44, 11.74)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.08	0.11	(-0.30, 0.14)	0.488
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	MT-6548	4	9.95 (0.68)				
		darbepoetin	1	10.10 (-)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	AST >80 or ALT >90	MT-6548	1	9.80 (-)				
		darbepoetin	1	11.10 (-)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
Baseline CRP (mg/dL)	<0.31	MT-6548	128	10.48 (0.90)	11.45	0.09	(11.28, 11.62)	
		darbepoetin	133	10.58 (0.84)	11.59	0.08	(11.43, 11.75)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.14	0.12	(-0.37, 0.09)	0.228
	>=0.31	MT-6548	23	10.18 (0.98)	11.90	0.25	(11.41, 12.39)	
		darbepoetin	20	10.16 (1.06)	11.54	0.25	(11.04, 12.04)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.36	0.35	(-0.34, 1.05)	0.313

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)	<82	MT-6548	48	10.39 (0.66)	11.56	0.15	(11.27, 11.84)	
		darbepoetin	53	10.61 (0.81)	11.62	0.13	(11.37, 11.87)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.06	0.19	(-0.44, 0.32)	0.751
	82<= to <155	MT-6548	49	10.73 (0.86)	11.52	0.14	(11.24, 11.81)	
		darbepoetin	52	10.62 (0.88)	11.64	0.13	(11.37, 11.90)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.11	0.20	(-0.50, 0.27)	0.564
	>=155	MT-6548	54	10.22 (1.08)	11.50	0.14	(11.23, 11.77)	
		darbepoetin	48	10.32 (0.93)	11.48	0.14	(11.20, 11.76)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.03	0.20	(-0.36, 0.41)	0.898
Baseline TSAT (%)	<25	MT-6548	44	10.41 (0.93)	11.54	0.16	(11.23, 11.84)	
		darbepoetin	53	10.44 (0.89)	11.54	0.14	(11.27, 11.81)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.00	0.20	(-0.40, 0.39)	0.985
	25<= to <34	MT-6548	53	10.47 (0.86)	11.51	0.13	(11.25, 11.77)	
		darbepoetin	47	10.54 (0.96)	11.72	0.13	(11.46, 11.98)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.21	0.19	(-0.57, 0.16)	0.272
	>=34	MT-6548	54	10.44 (0.96)	11.34	0.14	(11.06, 11.63)	
		darbepoetin	53	10.59 (0.81)	11.40	0.14	(11.13, 11.67)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.06	0.20	(-0.44, 0.33)	0.774

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Smoking Status	Never Smoked	MT-6548	87	10.46 (0.92)	11.61	0.10	(11.42, 11.80)	
		darbepoetin	86	10.55 (0.91)	11.60	0.09	(11.42, 11.78)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.01	0.14	(-0.26, 0.27)	0.943
	Ex-Smoker	MT-6548	53	10.39 (0.94)	11.32	0.15	(11.02, 11.62)	
		darbepoetin	49	10.50 (0.81)	11.66	0.16	(11.35, 11.96)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.33	0.22	(-0.76, 0.10)	0.129
	Current Smoker	MT-6548	11	10.50 (0.76)	11.48	0.41	(10.67, 12.29)	
		darbepoetin	18	10.47 (0.96)	11.34	0.26	(10.83, 11.86)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.14	0.50	(-0.84, 1.12)	0.778
Concomitant Medications of Oral Iron at Baseline	Yes	MT-6548	34	10.67 (0.94)	11.65	0.15	(11.35, 11.95)	
		darbepoetin	29	10.40 (0.90)	11.78	0.19	(11.42, 12.15)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.13	0.24	(-0.61, 0.34)	0.583
	No	MT-6548	117	10.37 (0.90)	11.48	0.09	(11.29, 11.66)	
		darbepoetin	124	10.55 (0.88)	11.54	0.09	(11.37, 11.71)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.06	0.13	(-0.31, 0.19)	0.643
Concomitant Medications of Oral Iron at Week 52	Yes	MT-6548	41	10.59 (1.00)	11.49	0.15	(11.18, 11.79)	
		darbepoetin	40	10.23 (0.82)	11.73	0.16	(11.42, 12.05)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.25	0.22	(-0.69, 0.19)	0.270
	No	MT-6548	110	10.38 (0.88)	11.53	0.10	(11.35, 11.72)	
		darbepoetin	113	10.63 (0.88)	11.53	0.09	(11.35, 11.70)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.01	0.13	(-0.25, 0.26)	0.966

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	MT-6548	1	9.60 (-)				
		darbepoetin	2	11.05 (0.35)	10.01	44.23	(-94.57, 114.59)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	No	MT-6548	150	10.44 (0.91)	11.52	0.08	(11.36, 11.67)	
		darbepoetin	151	10.52 (0.88)	11.59	0.08	(11.44, 11.75)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.08	0.11	(-0.30, 0.14)	0.489
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Week 52	Yes	MT-6548	1	9.60 (-)				
		darbepoetin	2	11.05 (0.35)	10.01	44.23	(-94.57, 114.59)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	No	MT-6548	150	10.44 (0.91)	11.52	0.08	(11.36, 11.67)	
		darbepoetin	151	10.52 (0.88)	11.59	0.08	(11.44, 11.75)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.08	0.11	(-0.30, 0.14)	0.489

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Prior ESA Treatment: Medication	Epoetin	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	Darbepoetin alfa	MT-6548	47	10.61 (0.82)	11.58	0.14	(11.30, 11.85)	
		darbepoetin	45	10.92 (0.89)	11.63	0.13	(11.37, 11.90)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.06	0.19	(-0.44, 0.32)	0.765
	Epoetin beta pegol	MT-6548	33	10.77 (0.99)	11.11	0.20	(10.73, 11.50)	
		darbepoetin	37	10.85 (0.69)	11.34	0.17	(11.01, 11.67)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.23	0.26	(-0.73, 0.28)	0.382
	Other	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Darbepoetin alfa, <10	MT-6548	15	10.82 (0.91)	11.63	0.21	(11.23, 12.04)	
		darbepoetin	15	11.20 (0.78)	11.39	0.21	(10.99, 11.80)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.24	0.29	(-0.34, 0.82)	0.412
	Darbepoetin alfa, 10<= to <15	MT-6548	5	10.46 (0.65)	12.29	0.35	(11.53, 13.06)	
		darbepoetin	1	10.00 (-)	12.43	0.75	(10.71, 14.14)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.13	0.83	(-2.03, 1.77)	0.877
	Darbepoetin alfa, >=15	MT-6548	27	10.51 (0.80)	11.43	0.21	(11.03, 11.83)	
		darbepoetin	29	10.81 (0.93)	11.76	0.18	(11.41, 12.12)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.33	0.27	(-0.87, 0.20)	0.222

表 2.7.6.25－173　被験者背景別の 52 週後の Hb 値（MMRM，FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Epoetin beta pegol, <6.25	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	Epoetin beta pegol, 6.25<= to <12.5	MT-6548	9	10.66 (0.87)	11.46	0.29	(10.88, 12.04)	
		darbepoetin	16	11.06 (0.64)	11.30	0.21	(10.89, 11.71)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			0.16	0.36	(-0.55, 0.88)	0.649
	Epoetin beta pegol, >=12.5	MT-6548	24	10.82 (1.05)	10.96	0.26	(10.46, 11.47)	
		darbepoetin	21	10.69 (0.71)	11.38	0.24	(10.90, 11.86)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.42	0.35	(-1.11, 0.28)	0.241
Concomitant Medications of CYP2B6 Substrates	Yes	MT-6548	11	10.05 (0.63)				
		darbepoetin	6	10.87 (0.92)				
		Difference MT-6548 - darbepoetin						
	No	MT-6548	140	10.47 (0.93)	11.52	0.08	(11.36, 11.68)	
		darbepoetin	147	10.51 (0.88)	11.58	0.08	(11.43, 11.73)	
		Difference MT-6548 - darbepoetin			-0.06	0.11	(-0.28, 0.16)	0.608

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): Baseline Serum Ferritin, Baseline TSAT and each Prior ESA Treatment Total Weekly Dose are divided into three categories by the 3-quantiles.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Note(s): Subjects only in conversion group are included in analysis of 'Prior ESA Treatment'.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: c_001_1_1_2.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.2—4 より引用

表 2.7.6.25－174 前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Prior ESA Treatment	Visit	Absolute N	Absolute Mean	Absolute SD	Absolute Median	Absolute Minimum, Maximum	Absolute 95% CI	Change from Baseline N	Change from Baseline Mean	Change from Baseline SD	Change from Baseline Median	Change from Baseline Minimum, Maximum	Change from Baseline 95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa	Baseline	47	10.61	0.82	10.60	(8.9, 12.1)	(10.37, 10.85)							
		Week 2	47	10.66	1.03	10.70	(8.5, 13.8)	(10.36, 10.96)	47	0.05	0.55	0.10	(-1.1, 1.7)	(-0.11, 0.22)	0.512
		Week 4	47	10.70	1.06	11.00	(8.0, 12.8)	(10.39, 11.02)	47	0.10	0.69	0.10	(-1.5, 1.6)	(-0.11, 0.30)	0.337
		Week 6	46	10.77	1.09	10.85	(8.2, 13.5)	(10.44, 11.09)	46	0.13	0.83	0.05	(-1.8, 1.6)	(-0.12, 0.38)	0.292
		Week 8	46	11.10	1.09	11.25	(8.4, 13.7)	(10.77, 11.42)	46	0.46	0.92	0.55	(-1.6, 2.6)	(0.19, 0.74)	0.001
		Week 10	46	11.17	1.03	11.35	(9.2, 13.6)	(10.86, 11.48)	46	0.53	0.93	0.55	(-1.6, 2.5)	(0.26, 0.81)	<0.001
		Week 12	46	11.30	1.01	11.40	(9.1, 13.4)	(11.00, 11.60)	46	0.67	1.04	0.75	(-1.5, 3.2)	(0.36, 0.98)	<0.001
		Week 16	45	11.46	1.01	11.50	(9.1, 13.4)	(11.16, 11.77)	45	0.81	1.12	0.90	(-1.3, 3.1)	(0.47, 1.14)	<0.001
		Week 20	43	11.61	0.95	11.70	(8.3, 13.6)	(11.32, 11.91)	43	0.93	1.14	0.90	(-1.7, 3.4)	(0.58, 1.28)	<0.001
		Week 24	41	11.52	1.03	11.70	(7.4, 13.2)	(11.19, 11.85)	41	0.85	1.13	0.90	(-2.6, 3.2)	(0.49, 1.21)	<0.001
		Week 28	39	11.71	0.80	11.70	(10.1, 14.4)	(11.45, 11.96)	39	0.95	0.90	0.70	(-0.4, 2.8)	(0.66, 1.25)	<0.001
		Week 32	38	11.66	0.77	11.75	(9.5, 13.1)	(11.41, 11.91)	38	0.90	0.83	0.80	(-0.7, 2.9)	(0.63, 1.18)	<0.001
		Week 36	36	11.76	0.70	11.75	(9.6, 13.1)	(11.52, 11.99)	36	0.99	0.85	0.85	(-0.6, 2.7)	(0.70, 1.28)	<0.001
		Week 40	36	11.62	0.71	11.40	(10.2, 13.4)	(11.38, 11.86)	36	0.86	0.80	0.90	(-0.6, 2.4)	(0.59, 1.13)	<0.001
		Week 44	37	11.48	0.67	11.60	(10.0, 12.8)	(11.25, 11.70)	37	0.70	1.01	0.80	(-1.3, 2.6)	(0.36, 1.04)	<0.001
		Week 48	36	11.66	0.82	11.60	(10.1, 13.3)	(11.39, 11.94)	36	0.89	1.13	0.90	(-1.4, 2.9)	(0.50, 1.27)	<0.001
		Week 52	35	11.76	0.63	11.80	(10.5, 12.9)	(11.54, 11.97)	35	0.97	0.98	0.80	(-0.7, 3.3)	(0.64, 1.31)	<0.001
		Week 52(LOCF)	47	11.29	1.22	11.70	(7.4, 12.9)	(10.93, 11.64)	47	0.68	1.22	0.60	(-2.6, 3.3)	(0.32, 1.04)	<0.001

表 2.7.6.25－174　前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Epoetinbeta pegol	Baseline	33	10.77	0.99	10.90	(9.1, 12.6)	(10.42, 11.12)							
		Week 2	33	10.78	1.03	10.90	(8.4, 12.6)	(10.41, 11.15)	33	0.01	0.59	-0.20	(-0.8, 1.3)	(-0.20, 0.22)	0.953
		Week 4	33	10.67	1.16	10.80	(8.0, 12.6)	(10.25, 11.08)	33	-0.11	0.87	-0.10	(-1.7, 1.6)	(-0.42, 0.20)	0.491
		Week 6	33	10.80	1.08	10.70	(8.3, 12.2)	(10.41, 11.18)	33	0.02	1.00	-0.10	(-1.8, 2.4)	(-0.33, 0.38)	0.890
		Week 8	31	10.94	1.15	11.00	(9.1, 12.9)	(10.52, 11.36)	31	0.14	1.17	0.30	(-2.4, 2.6)	(-0.29, 0.57)	0.513
		Week 10	32	11.13	0.97	11.20	(9.4, 13.0)	(10.78, 11.48)	32	0.32	1.22	0.45	(-2.4, 3.0)	(-0.12, 0.76)	0.147
		Week 12	31	11.19	1.12	11.40	(9.0, 13.1)	(10.78, 11.60)	31	0.42	1.30	0.40	(-2.2, 2.9)	(-0.06, 0.89)	0.084
		Week 16	31	11.07	1.01	11.10	(8.6, 12.5)	(10.71, 11.44)	31	0.30	1.40	0.60	(-2.6, 2.7)	(-0.21, 0.81)	0.242
		Week 20	29	11.26	1.23	11.40	(8.5, 13.3)	(10.80, 11.73)	29	0.49	1.45	0.60	(-3.2, 2.9)	(-0.07, 1.04)	0.082
		Week 24	25	11.25	1.17	11.20	(8.2, 13.2)	(10.77, 11.73)	25	0.42	1.36	0.70	(-2.6, 2.7)	(-0.14, 0.98)	0.139
		Week 28	21	11.21	1.15	11.00	(8.3, 13.3)	(10.68, 11.74)	21	0.47	1.28	0.50	(-1.5, 2.8)	(-0.11, 1.05)	0.106
		Week 32	20	11.20	1.17	11.25	(8.2, 13.2)	(10.65, 11.75)	20	0.42	1.46	0.15	(-1.8, 3.2)	(-0.27, 1.10)	0.220
		Week 36	21	11.30	1.24	11.50	(7.8, 13.9)	(10.74, 11.87)	21	0.57	1.48	0.70	(-2.0, 3.9)	(-0.11, 1.24)	0.095
		Week 40	18	11.22	0.69	11.25	(10.3, 12.1)	(10.93, 11.51)	18	0.41	1.26	0.50	(-2.2, 2.3)	(-0.22, 1.03)	0.191
		Week 44	18	11.34	0.74	11.35	(10.4, 13.4)	(10.98, 11.71)	18	0.53	1.27	0.75	(-2.0, 2.8)	(-0.10, 1.16)	0.096
		Week 48	18	11.58	0.86	11.40	(9.8, 13.1)	(11.16, 12.01)	18	0.77	0.84	0.55	(-0.7, 2.5)	(0.35, 1.18)	0.001
		Week 52	18	11.27	0.75	11.15	(10.2, 12.7)	(10.89, 11.64)	18	0.45	1.16	0.30	(-1.3, 2.3)	(-0.12, 1.02)	0.117
		Week 52(LOCF)	33	10.86	1.13	10.90	(7.8, 12.7)	(10.46, 11.26)	33	0.08	1.40	-0.10	(-3.2, 2.8)	(-0.41, 0.58)	0.730

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_5_1.sas

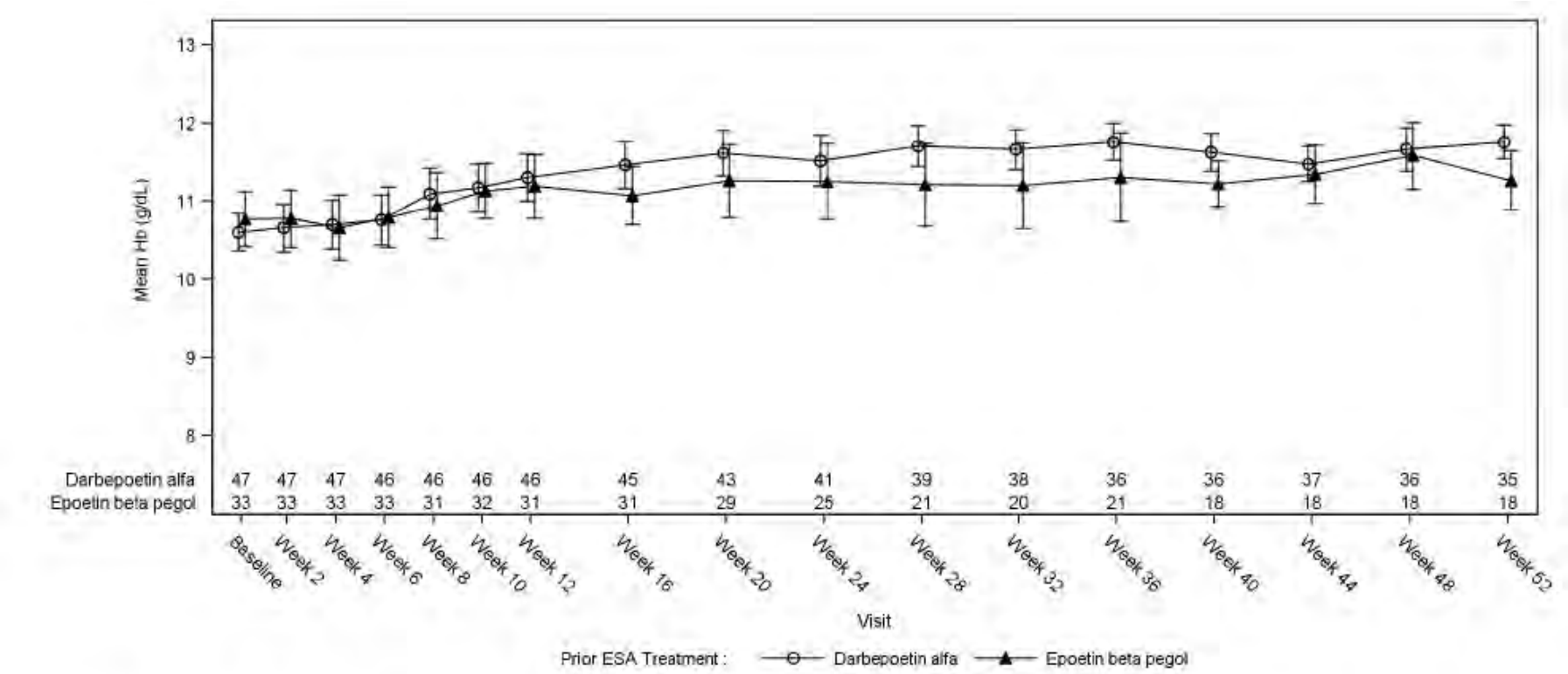
5.3.5.1—8 表 14.2.2.5.1 より引用

表 2.7.6.25－175　前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Prior ESA Treatment	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa	Week 2	47	10.61 (0.82)	10.71	0.13	(10.45, 10.96)
		Week 4	47	10.61 (0.82)	10.75	0.13	(10.50, 11.01)
		Week 6	46	10.63 (0.80)	10.79	0.13	(10.53, 11.04)
		Week 8	46	10.63 (0.80)	11.12	0.13	(10.86, 11.37)
		Week 10	46	10.63 (0.80)	11.19	0.13	(10.93, 11.45)
		Week 12	46	10.63 (0.80)	11.32	0.13	(11.07, 11.56)
		Week 16	45	10.66 (0.80)	11.45	0.13	(11.19, 11.71)
		Week 20	43	10.68 (0.80)	11.57	0.13	(11.31, 11.83)
		Week 24	41	10.67 (0.81)	11.45	0.13	(11.19, 11.72)
		Week 28	39	10.75 (0.80)	11.51	0.14	(11.24, 11.78)
		Week 32	38	10.76 (0.81)	11.46	0.14	(11.19, 11.74)
		Week 36	36	10.77 (0.83)	11.52	0.14	(11.25, 11.80)
		Week 40	36	10.76 (0.82)	11.39	0.14	(11.12, 11.67)
		Week 44	37	10.78 (0.82)	11.25	0.14	(10.97, 11.52)
		Week 48	36	10.78 (0.83)	11.43	0.14	(11.15, 11.71)
		Week 52	35	10.78 (0.84)	11.51	0.14	(11.23, 11.79)
	Epoetin beta pegol	Week 2	33	10.77 (0.99)	10.78	0.16	(10.43, 11.13)
		Week 4	33	10.77 (0.99)	10.67	0.16	(10.32, 11.02)
		Week 6	33	10.77 (0.99)	10.80	0.18	(10.45, 11.15)
		Week 8	31	10.80 (1.00)	10.92	0.18	(10.57, 11.28)
		Week 10	32	10.81 (0.98)	11.11	0.18	(10.75, 11.46)
		Week 12	31	10.77 (0.98)	11.17	0.18	(10.81, 11.52)
		Week 16	31	10.77 (0.98)	11.05	0.18	(10.69, 11.41)
		Week 20	29	10.78 (1.00)	11.22	0.18	(10.86, 11.58)
		Week 24	25	10.84 (0.99)	11.18	0.19	(10.80, 11.56)
		Week 28	21	10.74 (1.01)	11.16	0.20	(10.75, 11.56)
		Week 32	20	10.75 (1.01)	11.21	0.21	(10.79, 11.62)
		Week 36	21	10.74 (1.01)	11.25	0.20	(10.85, 11.65)
		Week 40	19	10.82 (1.04)	11.04	0.21	(10.62, 11.46)
		Week 44	18	10.82 (1.04)	11.16	0.21	(10.74, 11.59)
		Week 48	18	10.82 (1.04)	11.40	0.21	(10.98, 11.82)
		Week 52	18	10.82 (1.04)	11.09	0.21	(10.66, 11.51)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_5_4.sas

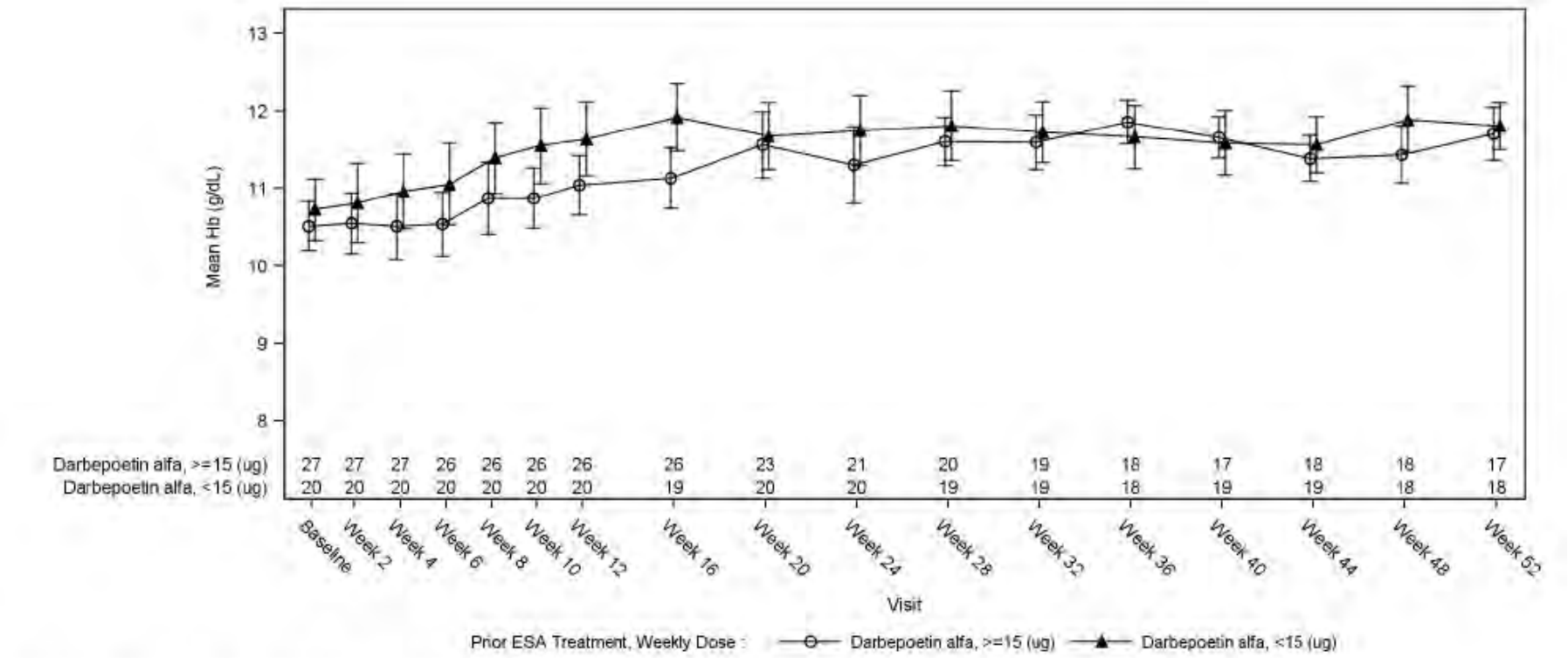
5.3.5.1—8 表 14.2.2.5.4 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.2.5.1
Source: f_14_2_1_3_1.sas

図 2.7.6.25－62　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の推移（FAS）（Conversion 集団）

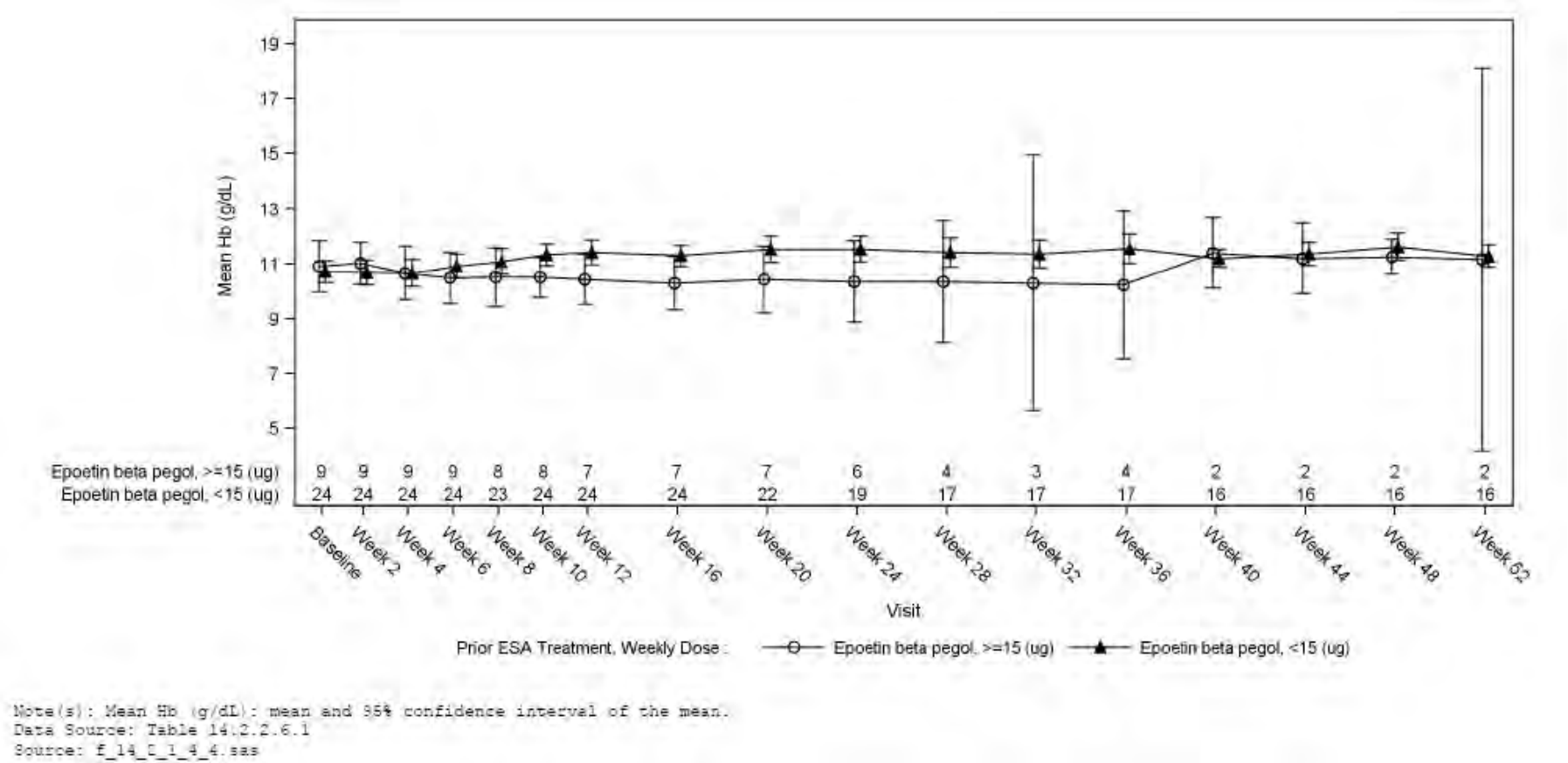
5.3.5.1—8 図 14.2.1.3.1 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.2.6.1
Source: f_14_2_1_4_1.sas

図 2.7.6.25－63　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝の用量別の Hb 値の推移（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.1—8 図 14.2.1.4.1 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.2.6.1
Source: f_14_2_1_4_4.sas

図 2.7.6.25－64　MT-6548 群の前治療 ESA 製剤｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝の用量別の Hb 値の推移（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.1—8 図 14.2.1.4.4 より引用

表 2.7.6.25－176 前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）

			Absolute						Change from Baseline						
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=16 (ug)	Baseline	27	10.61	0.80	10.50	(8.9, 12.0)	(10.20, 10.83)							
		Week 2	27	10.55	0.99	10.60	(8.5, 12.1)	(10.16, 10.94)	27	0.03	0.57	0.20	(-1.1, 1.1)	(-0.19, 0.26)	0.765
		Week 4	27	10.61	1.07	10.70	(8.0, 12.1)	(10.09, 10.93)	27	0.00	0.77	0.00	(-1.5, 1.6)	(-0.31, 0.30)	0.980
		Week 6	26	10.64	1.02	10.90	(8.2, 12.0)	(10.13, 10.96)	26	-0.02	0.90	-0.05	(-1.8, 1.6)	(-0.38, 0.34)	0.914
		Week 8	26	10.87	1.14	11.20	(8.4, 12.5)	(10.41, 11.33)	26	0.31	1.04	0.15	(-1.6, 2.6)	(-0.11, 0.73)	0.139
		Week 10	26	10.88	0.95	10.70	(9.2, 12.6)	(10.49, 11.26)	26	0.32	0.98	0.40	(-1.6, 2.5)	(-0.08, 0.71)	0.115
		Week 12	26	11.04	0.94	11.15	(9.1, 13.1)	(10.66, 11.42)	26	0.48	1.11	0.25	(-1.5, 3.2)	(0.03, 0.93)	0.036
		Week 16	26	11.13	0.98	11.20	(9.1, 13.0)	(10.74, 11.53)	26	0.57	1.05	0.45	(-1.1, 3.1)	(0.15, 1.00)	0.010
		Week 20	23	11.56	0.98	11.70	(8.3, 13.0)	(11.14, 11.98)	23	0.92	1.15	0.90	(-1.7, 3.4)	(0.42, 1.42)	<0.001
		Week 24	21	11.30	1.08	11.70	(7.4, 12.4)	(10.81, 11.80)	21	0.69	1.12	0.70	(-2.6, 2.4)	(0.18, 1.20)	0.010
		Week 28	20	11.61	0.66	11.75	(10.1, 12.5)	(11.30, 11.91)	20	0.85	0.88	0.60	(-0.4, 2.6)	(0.48, 1.30)	<0.001
		Week 32	19	11.59	0.73	11.80	(9.5, 12.6)	(11.24, 11.95)	19	0.87	0.91	0.70	(-0.7, 2.6)	(0.43, 1.31)	<0.001
		Week 36	18	11.86	0.57	11.70	(10.8, 12.9)	(11.57, 12.14)	18	1.09	1.00	0.90	(-0.6, 2.7)	(0.59, 1.59)	<0.001
		Week 40	17	11.66	0.52	11.60	(10.6, 12.4)	(11.39, 11.93)	17	0.93	0.84	0.90	(-0.6, 2.4)	(0.50, 1.36)	<0.001
		Week 44	18	11.39	0.59	11.60	(10.2, 12.1)	(11.09, 11.68)	18	0.62	1.04	0.70	(-1.3, 2.4)	(0.11, 1.14)	0.021
		Week 48	18	11.44	0.74	11.45	(10.2, 12.6)	(11.07, 11.80)	18	0.67	1.14	0.60	(-1.4, 2.8)	(0.10, 1.24)	0.023
		Week 52	17	11.71	0.66	11.70	(10.5, 12.9)	(11.37, 12.05)	17	0.93	1.07	0.60	(-0.7, 3.3)	(0.38, 1.48)	0.002
		Week 52(LOCF)	27	10.99	1.48	11.30	(7.4, 12.9)	(10.43, 11.55)	27	0.47	1.36	0.50	(-2.6, 3.3)	(-0.06, 1.01)	0.082

表 2.7.6.25－176　前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline	20	10.73	0.85	10.90	(9.3, 12.1)	(10.33, 11.13)							
		Week 2	20	10.81	1.09	10.75	(8.9, 13.8)	(10.30, 11.32)	20	0.08	0.53	0.10	(-0.7, 1.7)	(-0.17, 0.33)	0.511
		Week 4	20	10.97	1.03	11.10	(8.7, 12.8)	(10.48, 11.45)	20	0.24	0.55	0.35	(-0.9, 0.9)	(-0.02, 0.49)	0.073
		Week 6	20	11.06	1.13	10.80	(8.5, 13.5)	(10.53, 11.59)	20	0.33	0.70	0.20	(-1.1, 1.5)	(0.00, 0.65)	0.053
		Week 8	20	11.39	0.97	11.30	(8.9, 13.7)	(10.93, 11.85)	20	0.66	0.72	0.75	(-0.7, 1.8)	(0.32, 1.00)	<0.001
		Week 10	20	11.55	1.03	11.70	(9.3, 13.6)	(11.07, 12.03)	20	0.82	0.79	0.70	(-0.4, 2.3)	(0.45, 1.19)	<0.001
		Week 12	20	11.64	1.02	11.55	(9.1, 13.4)	(11.16, 12.12)	20	0.91	0.92	0.85	(-0.8, 2.5)	(0.48, 1.34)	<0.001
		Week 16	19	11.92	0.89	12.00	(9.5, 13.4)	(11.49, 12.35)	19	1.13	1.15	1.20	(-1.3, 3.0)	(0.57, 1.68)	<0.001
		Week 20	20	11.68	0.93	11.70	(9.9, 13.6)	(11.24, 12.11)	20	0.95	1.16	0.95	(-1.3, 2.8)	(0.40, 1.49)	0.002
		Week 24	20	11.75	0.96	11.90	(10.0, 13.2)	(11.30, 12.19)	20	1.02	1.15	1.10	(-1.5, 3.2)	(0.47, 1.56)	<0.001
		Week 28	19	11.81	0.92	11.70	(10.1, 14.4)	(11.37, 12.25)	19	1.02	0.94	0.80	(-0.2, 2.8)	(0.57, 1.47)	<0.001
		Week 32	19	11.73	0.82	11.70	(9.7, 13.1)	(11.33, 12.12)	19	0.94	0.77	0.80	(-0.2, 2.9)	(0.56, 1.31)	<0.001
		Week 36	18	11.66	0.81	11.90	(9.6, 13.1)	(11.26, 12.06)	18	0.89	0.68	0.85	(-0.1, 2.1)	(0.55, 1.23)	<0.001
		Week 40	19	11.59	0.86	11.40	(10.2, 13.4)	(11.18, 12.00)	19	0.80	0.78	0.90	(-0.4, 2.4)	(0.42, 1.18)	<0.001
		Week 44	19	11.56	0.75	11.60	(10.0, 12.8)	(11.20, 11.92)	19	0.77	1.01	1.00	(-0.9, 2.6)	(0.29, 1.26)	0.004
		Week 48	18	11.89	0.85	12.10	(10.1, 13.3)	(11.46, 12.31)	18	1.10	1.11	1.15	(-1.1, 2.9)	(0.55, 1.65)	<0.001
		Week 52	18	11.81	0.61	11.85	(10.6, 12.6)	(11.50, 12.11)	18	1.02	0.92	0.95	(-0.7, 2.5)	(0.56, 1.48)	<0.001
		Week 52 (LOCF)	20	11.69	0.71	11.80	(10.0, 12.6)	(11.35, 12.02)	20	0.96	0.97	0.95	(-0.8, 2.5)	(0.50, 1.41)	<0.001

表 2.7.6.25－176　前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	Absolute N	Absolute Mean	Absolute SD	Absolute Median	Absolute Minimum, Maximum	Absolute 95% CI	Change from Baseline N	Change from Baseline Mean	Change from Baseline SD	Change from Baseline Median	Change from Baseline Minimum, Maximum	Change from Baseline 95% CI	p value
MT-6548	Epoetinbeta pegol, >=15 (ug)	Baseline	9	10.91	1.21	11.60	(9.4, 12.1)	(9.98, 11.84)							
		Week 2	9	11.02	1.00	11.20	(9.5, 12.6)	(10.26, 11.79)	9	0.11	0.65	-0.20	(-0.6, 1.3)	(-0.39, 0.61)	0.623
		Week 4	9	10.67	1.26	10.60	(8.9, 12.6)	(9.70, 11.63)	9	-0.24	1.05	-0.10	(-1.5, 1.6)	(-1.06, 0.56)	0.505
		Week 6	9	10.49	1.22	10.60	(8.3, 11.9)	(9.55, 11.42)	9	-0.42	0.92	-0.80	(-1.5, 1.2)	(-1.13, 0.29)	0.208
		Week 8	8	10.51	1.28	10.55	(9.1, 12.9)	(9.44, 11.58)	8	-0.56	1.23	-0.60	(-2.4, 1.2)	(-1.59, 0.47)	0.238
		Week 10	8	10.51	0.86	10.30	(9.4, 11.9)	(9.79, 11.24)	8	-0.56	1.42	-0.70	(-2.4, 2.1)	(-1.75, 0.62)	0.299
		Week 12	7	10.44	0.99	10.20	(9.0, 11.9)	(9.53, 11.36)	7	-0.51	1.44	-0.80	(-2.2, 2.0)	(-1.84, 0.81)	0.380
		Week 16	7	10.30	1.05	10.30	(8.6, 11.7)	(9.33, 11.27)	7	-0.66	1.74	-1.20	(-2.6, 2.3)	(-2.26, 0.95)	0.356
		Week 20	7	10.43	1.30	10.70	(8.5, 12.1)	(9.22, 11.64)	7	-0.53	1.83	-0.90	(-3.2, 2.7)	(-2.22, 1.17)	0.474
		Week 24	6	10.35	1.41	10.60	(8.2, 12.1)	(8.87, 11.83)	6	-0.42	1.93	-1.00	(-2.6, 2.7)	(-2.44, 1.61)	0.620
		Week 28	4	10.35	1.40	10.85	(8.3, 11.4)	(8.13, 12.57)	4	0.20	1.67	0.15	(-1.5, 2.0)	(-2.45, 2.85)	0.826
		Week 32	3	10.30	1.87	10.90	(8.2, 11.8)	(5.65, 14.95)	3	0.03	2.10	-0.70	(-1.6, 2.4)	(-5.18, 5.25)	0.981
		Week 36	4	10.23	1.69	10.70	(7.8, 11.7)	(7.53, 12.92)	4	0.06	1.85	0.00	(-2.0, 2.3)	(-2.87, 3.02)	0.940
		Week 40	2	11.40	0.14	11.40	(11.3, 11.5)	(10.13, 12.67)	2	0.90	1.41	0.90	(-0.1, 1.9)	(-11.81, 13.61)	0.533
		Week 44	2	11.20	0.14	11.20	(11.1, 11.3)	(9.93, 12.47)	2	0.70	1.41	0.70	(-0.3, 1.7)	(-12.01, 13.41)	0.611
		Week 48	2	11.25	0.07	11.25	(11.2, 11.3)	(10.61, 11.89)	2	0.75	1.48	0.75	(-0.3, 1.8)	(-12.59, 14.09)	0.605
		Week 52	2	11.15	0.78	11.15	(10.6, 11.7)	(4.16, 18.14)	2	0.65	2.33	0.65	(-1.0, 2.3)	(-20.32, 21.62)	0.761
		Week 52(LOCF)	9	9.94	1.43	10.60	(7.8, 11.7)	(8.85, 11.04)	9	-0.97	1.70	-1.30	(-3.2, 2.8)	(-2.27, 0.34)	0.126

表 2.7.6.25－176　前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Epoetinbeta pegol, <15 (ug)	Baseline	24	10.72	0.92	10.75	(9.1, 12.5)	(10.33, 11.11)							
		Week 2	24	10.69	1.05	10.85	(8.4, 12.4)	(10.24, 11.13)	24	-0.03	0.68	-0.15	(-0.8, 1.1)	(-0.28, 0.21)	0.779
		Week 4	24	10.67	1.15	10.90	(8.0, 12.3)	(10.18, 11.15)	24	-0.05	0.82	-0.10	(-1.7, 1.5)	(-0.40, 0.29)	0.748
		Week 6	24	10.91	1.03	10.85	(8.7, 12.2)	(10.48, 11.35)	24	0.19	0.99	0.00	(-1.8, 2.4)	(-0.23, 0.61)	0.354
		Week 8	23	11.09	1.09	11.20	(9.3, 12.7)	(10.62, 11.56)	23	0.36	1.07	0.40	(-1.9, 2.6)	(-0.08, 0.84)	0.099
		Week 10	24	11.34	0.94	11.35	(9.4, 13.0)	(10.94, 11.73)	24	0.62	1.02	0.65	(-1.6, 3.0)	(0.19, 1.05)	0.007
		Week 12	24	11.41	1.07	11.50	(9.4, 13.1)	(10.96, 11.86)	24	0.69	1.15	0.80	(-1.6, 2.9)	(0.20, 1.17)	0.007
		Week 16	24	11.30	0.89	11.40	(9.7, 12.5)	(10.92, 11.68)	24	0.58	1.19	0.70	(-1.9, 2.7)	(0.08, 1.08)	0.025
		Week 20	22	11.53	1.10	11.45	(9.3, 13.3)	(11.04, 12.02)	22	0.81	1.18	0.75	(-1.2, 2.9)	(0.28, 1.33)	0.004
		Week 24	19	11.54	0.95	11.30	(9.9, 13.2)	(11.08, 12.00)	19	0.68	1.06	0.70	(-1.0, 2.7)	(0.17, 1.19)	0.012
		Week 28	17	11.41	1.04	11.30	(9.8, 13.3)	(10.88, 11.94)	17	0.54	1.22	0.50	(-1.5, 2.8)	(-0.09, 1.16)	0.090
		Week 32	17	11.36	1.00	11.30	(9.6, 13.2)	(10.84, 11.87)	17	0.48	1.40	0.20	(-1.8, 3.2)	(-0.24, 1.20)	0.174
		Week 36	17	11.56	1.02	11.60	(9.9, 13.9)	(11.04, 12.08)	17	0.68	1.43	0.70	(-1.7, 3.9)	(-0.05, 1.42)	0.066
		Week 40	16	11.20	0.62	11.20	(10.3, 12.1)	(10.87, 11.53)	16	0.34	1.28	0.50	(-2.2, 2.8)	(-0.34, 1.03)	0.300
		Week 44	16	11.36	0.78	11.40	(10.4, 13.4)	(10.94, 11.78)	16	0.51	1.30	0.75	(-2.0, 2.8)	(-0.19, 1.20)	0.140
		Week 48	16	11.63	0.91	11.50	(9.8, 13.1)	(11.14, 12.11)	16	0.77	0.81	0.55	(-0.7, 2.5)	(0.34, 1.20)	0.002
		Week 52	16	11.28	0.78	11.15	(10.2, 12.7)	(10.87, 11.70)	16	0.43	1.07	0.30	(-1.3, 2.1)	(-0.15, 1.00)	0.133
		Week 52(LOCF)	24	11.20	0.78	11.10	(10.2, 12.7)	(10.87, 11.53)	24	0.48	1.06	0.50	(-1.3, 2.8)	(0.03, 0.93)	0.037

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_6_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.2.2.6.1 より引用

表 2.7.6.25－177　前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Week 2	27	10.51 (0.80)	10.61	0.17	(10.26, 10.96)
		Week 4	27	10.51 (0.80)	10.57	0.17	(10.23, 10.92)
		Week 6	26	10.56 (0.78)	10.56	0.18	(10.21, 10.91)
		Week 8	26	10.56 (0.78)	10.89	0.18	(10.54, 11.24)
		Week 10	26	10.56 (0.78)	10.89	0.18	(10.54, 11.24)
		Week 12	26	10.56 (0.78)	11.06	0.18	(10.71, 11.41)
		Week 16	26	10.56 (0.78)	11.15	0.18	(10.80, 11.50)
		Week 20	23	10.64 (0.77)	11.49	0.18	(11.12, 11.85)
		Week 24	21	10.61 (0.79)	11.19	0.19	(10.82, 11.56)
		Week 28	20	10.72 (0.80)	11.33	0.19	(10.96, 11.71)
		Week 32	19	10.73 (0.82)	11.33	0.19	(10.95, 11.71)
		Week 36	18	10.77 (0.83)	11.62	0.20	(11.14, 11.91)
		Week 40	17	10.73 (0.84)	11.33	0.20	(10.94, 11.73)
		Week 44	18	10.77 (0.83)	11.06	0.20	(10.67, 11.45)
		Week 48	18	10.77 (0.83)	11.11	0.20	(10.72, 11.50)
		Week 52	17	10.78 (0.85)	11.36	0.20	(10.96, 11.75)
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Week 2	20	10.73 (0.85)	10.83	0.19	(10.46, 11.20)
		Week 4	20	10.73 (0.85)	10.98	0.19	(10.61, 11.35)
		Week 6	20	10.73 (0.85)	11.07	0.19	(10.70, 11.44)
		Week 8	20	10.73 (0.85)	11.41	0.19	(11.04, 11.78)
		Week 10	20	10.73 (0.85)	11.57	0.19	(11.20, 11.94)
		Week 12	20	10.73 (0.85)	11.66	0.19	(11.29, 12.03)
		Week 16	19	10.79 (0.83)	11.84	0.19	(11.46, 12.22)
		Week 20	20	10.73 (0.85)	11.65	0.19	(11.32, 12.06)
		Week 24	20	10.73 (0.85)	11.76	0.19	(11.39, 12.13)
		Week 28	19	10.79 (0.83)	11.78	0.19	(11.36, 12.11)
		Week 32	19	10.79 (0.83)	11.65	0.19	(11.27, 12.03)
		Week 36	18	10.77 (0.85)	11.58	0.19	(11.19, 11.96)
		Week 40	19	10.79 (0.83)	11.51	0.19	(11.14, 11.89)
		Week 44	19	10.79 (0.83)	11.49	0.19	(11.11, 11.86)
		Week 48	18	10.79 (0.85)	11.80	0.19	(11.42, 12.19)
		Week 52	18	10.79 (0.85)	11.72	0.19	(11.34, 12.10)

表 2.7.6.25－177　前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
	Epoetin beta pegol, >=15 (ug)	Week 2	9	10.91 (1.21)	10.98	0.38	(10.19, 11.78)
		Week 4	9	10.91 (1.21)	10.63	0.38	(9.83, 11.43)
		Week 6	9	10.91 (1.21)	10.45	0.38	(9.66, 11.25)
		Week 8	8	11.08 (1.18)	10.34	0.39	(9.53, 11.16)
		Week 10	8	11.08 (1.18)	10.34	0.39	(9.53, 11.16)
		Week 12	7	10.96 (1.23)	10.30	0.40	(9.46, 11.14)
		Week 16	7	10.96 (1.23)	10.16	0.40	(9.32, 11.00)
		Week 20	7	10.96 (1.23)	10.29	0.40	(9.44, 11.13)
		Week 24	6	10.77 (1.22)	10.17	0.42	(9.30, 11.04)
		Week 28	4	10.15 (0.98)	10.60	0.47	(9.64, 11.57)
		Week 32	3	10.27 (1.17)	10.61	0.52	(9.56, 11.67)
		Week 36	4	10.15 (0.98)	10.48	0.47	(9.51, 11.44)
		Week 40	2	10.50 (1.56)	11.03	0.61	(9.82, 12.25)
		Week 44	2	10.50 (1.56)	10.83	0.61	(9.62, 12.05)
		Week 48	2	10.50 (1.56)	10.88	0.61	(9.67, 12.10)
		Week 52	2	10.50 (1.56)	10.78	0.61	(9.57, 12.00)
	Epoetin beta pegol, <15 (ug)	Week 2	24	10.72 (0.92)	10.71	0.19	(10.33, 11.09)
		Week 4	24	10.72 (0.92)	10.69	0.19	(10.31, 11.07)
		Week 6	24	10.72 (0.92)	10.93	0.19	(10.56, 11.31)
		Week 8	23	10.70 (0.94)	11.12	0.19	(10.74, 11.50)
		Week 10	24	10.72 (0.92)	11.36	0.19	(10.98, 11.74)
		Week 12	24	10.72 (0.92)	11.43	0.19	(11.05, 11.81)
		Week 16	24	10.72 (0.92)	11.32	0.19	(10.94, 11.70)
		Week 20	22	10.72 (0.95)	11.52	0.20	(11.13, 11.90)
		Week 24	19	10.86 (0.94)	11.50	0.21	(11.09, 11.91)
		Week 28	17	10.88 (0.99)	11.33	0.21	(10.91, 11.76)
		Week 32	17	10.88 (0.99)	11.28	0.21	(10.86, 11.70)
		Week 36	17	10.88 (0.99)	11.48	0.21	(11.06, 11.90)
		Week 40	16	10.86 (1.02)	11.15	0.22	(10.71, 11.58)
		Week 44	16	10.86 (1.02)	11.31	0.22	(10.88, 11.74)
		Week 48	16	10.86 (1.02)	11.57	0.22	(11.14, 12.00)
		Week 52	16	10.86 (1.02)	11.23	0.22	(10.80, 11.66)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_6_4.sas

5.3.5.1—8 表 14.2.2.6.4 より引用

表 2.7.6.25－178 鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の記述統計量（FAS）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Iron or Iron-containing Phosphorus User	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548		Baseline	18	10.52	1.14	10.60	(8.0, 12.1)	(9.95, 11.09)							
		Week 2	18	10.86	1.26	10.85	(8.4, 13.8)	(10.23, 11.49)	18	0.34	0.85	0.10	(-1.0, 1.7)	(-0.08, 0.77)	0.103
		Week 4	18	10.98	1.22	11.10	(8.0, 12.8)	(10.37, 11.59)	18	0.46	0.77	0.50	(-1.1, 1.9)	(0.08, 0.84)	0.021
		Week 6	18	11.19	1.29	11.30	(8.3, 13.5)	(10.55, 11.84)	18	0.68	1.20	0.70	(-1.3, 2.9)	(0.08, 1.27)	0.028
		Week 8	17	11.46	0.89	11.60	(9.5, 13.7)	(11.01, 11.92)	17	0.85	0.97	1.10	(-0.5, 3.2)	(0.40, 1.39)	0.002
		Week 10	17	11.75	0.83	11.60	(10.0, 13.6)	(11.33, 12.18)	17	1.18	1.19	1.10	(-1.7, 4.1)	(0.57, 1.80)	<0.001
		Week 12	17	11.81	0.70	11.80	(10.4, 12.9)	(11.45, 12.17)	17	1.24	1.47	1.30	(-1.3, 4.9)	(0.49, 1.99)	0.003
		Week 16	17	12.05	0.78	12.10	(10.3, 13.5)	(11.65, 12.45)	17	1.49	1.66	1.50	(-1.8, 4.6)	(0.63, 2.34)	0.002
		Week 20	17	12.10	0.90	12.20	(10.9, 14.6)	(11.64, 12.56)	17	1.53	1.58	1.30	(-1.2, 4.8)	(0.72, 2.34)	0.001
		Week 24	15	11.97	0.68	12.10	(10.8, 13.1)	(11.64, 12.29)	15	1.17	1.03	1.00	(-0.8, 3.3)	(0.60, 1.74)	<0.001
		Week 28	14	11.93	0.93	11.80	(10.5, 14.4)	(11.39, 12.47)	14	1.22	1.06	1.45	(-0.7, 2.8)	(0.61, 1.84)	<0.001
		Week 32	14	11.86	0.71	12.05	(10.9, 12.9)	(11.46, 12.27)	14	1.16	1.04	1.40	(-0.3, 3.0)	(0.56, 1.76)	0.001
		Week 36	14	11.80	0.93	11.90	(9.9, 13.3)	(11.26, 12.34)	14	1.09	1.34	1.45	(-1.7, 2.9)	(0.32, 1.87)	0.009
		Week 40	14	11.84	1.10	11.60	(10.3, 14.2)	(11.20, 12.47)	14	1.13	1.47	1.15	(-1.2, 4.4)	(0.28, 1.98)	0.013
		Week 44	14	11.69	0.64	11.60	(10.7, 12.6)	(11.32, 12.06)	14	0.98	1.01	1.30	(-1.3, 2.3)	(0.39, 1.56)	0.003
		Week 48	14	11.80	0.83	11.80	(10.6, 13.3)	(11.32, 12.28)	14	1.09	0.98	1.30	(-1.1, 2.8)	(0.53, 1.66)	0.001
		Week 52	14	11.51	0.65	11.65	(10.4, 12.5)	(11.13, 11.88)	14	0.80	0.75	0.90	(-0.6, 2.1)	(0.37, 1.23)	0.001
		Week 52 (LOCF)	18	11.34	1.00	11.60	(8.3, 12.5)	(10.85, 11.84)	18	0.83	1.29	0.90	(-1.4, 3.6)	(0.19, 1.47)	0.015

表 2.7.6.25－178 鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の記述統計量（FAS）（続き）

			Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Iron or Iron-containing Phosphorus	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Non-user	Baseline	59	10.41	0.95	10.40	(8.2, 12.5)	(10.16, 10.65)							
		Week 2	59	10.54	0.96	10.70	(8.5, 12.6)	(10.29, 10.79)	59	0.13	0.61	0.10	(-1.1, 1.4)	(-0.02, 0.29)	0.097
		Week 4	57	10.68	1.14	10.90	(8.0, 13.1)	(10.38, 10.98)	57	0.27	0.88	0.20	(-1.3, 2.5)	(0.03, 0.50)	0.026
		Week 6	56	10.90	1.07	11.00	(8.2, 12.8)	(10.62, 11.19)	56	0.47	0.95	0.50	(-1.8, 2.6)	(0.21, 0.72)	<0.001
		Week 8	55	11.17	1.12	11.30	(8.4, 13.1)	(10.87, 11.47)	55	0.75	1.06	0.90	(-1.6, 3.0)	(0.46, 1.03)	<0.001
		Week 10	55	11.42	1.05	11.50	(8.3, 13.3)	(11.14, 11.70)	55	0.99	1.15	1.00	(-2.4, 4.0)	(0.68, 1.30)	<0.001
		Week 12	55	11.49	1.06	11.60	(8.3, 13.4)	(11.20, 11.77)	55	1.08	1.20	1.00	(-2.2, 3.7)	(0.75, 1.40)	<0.001
		Week 16	54	11.49	0.99	11.50	(9.1, 13.4)	(11.22, 11.75)	54	1.05	1.25	1.15	(-2.6, 4.0)	(0.71, 1.40)	<0.001
		Week 20	52	11.55	1.10	11.70	(8.9, 13.6)	(11.24, 11.85)	52	1.09	1.36	1.25	(-3.2, 4.4)	(0.71, 1.47)	<0.001
		Week 24	50	11.52	1.13	11.65	(8.5, 14.1)	(11.20, 11.84)	50	1.09	1.35	1.00	(-2.6, 4.3)	(0.70, 1.47)	<0.001
		Week 28	45	11.65	0.85	11.70	(8.9, 13.3)	(11.40, 11.91)	45	1.24	1.05	1.20	(-0.7, 3.8)	(0.92, 1.55)	<0.001
		Week 32	44	11.69	0.79	11.70	(9.1, 13.2)	(11.45, 11.93)	44	1.27	1.08	1.40	(-0.8, 4.3)	(0.94, 1.60)	<0.001
		Week 36	43	11.77	0.81	11.70	(9.1, 13.4)	(11.52, 12.02)	43	1.34	1.09	1.20	(-1.0, 5.2)	(1.00, 1.67)	<0.001
		Week 40	43	11.80	0.81	11.40	(9.6, 13.1)	(11.25, 11.75)	43	1.07	1.13	1.10	(-2.2, 4.2)	(0.72, 1.42)	<0.001
		Week 44	42	11.40	0.89	11.60	(8.7, 13.2)	(11.12, 11.67)	42	0.96	1.19	1.10	(-2.0, 4.1)	(0.59, 1.34)	<0.001
		Week 48	39	11.64	0.92	11.80	(8.5, 13.4)	(11.34, 11.94)	39	1.22	1.21	1.10	(-1.1, 3.8)	(0.82, 1.61)	<0.001
		Week 52	40	11.60	0.86	11.75	(8.7, 13.0)	(11.33, 11.88)	40	1.17	1.27	1.15	(-0.9, 4.4)	(0.77, 1.58)	<0.001
		Week 52(LOCF)	59	11.21	1.10	11.40	(8.2, 13.0)	(10.92, 11.49)	59	0.80	1.39	0.60	(-3.2, 4.4)	(0.44, 1.17)	<0.001

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_7_16_1.sas

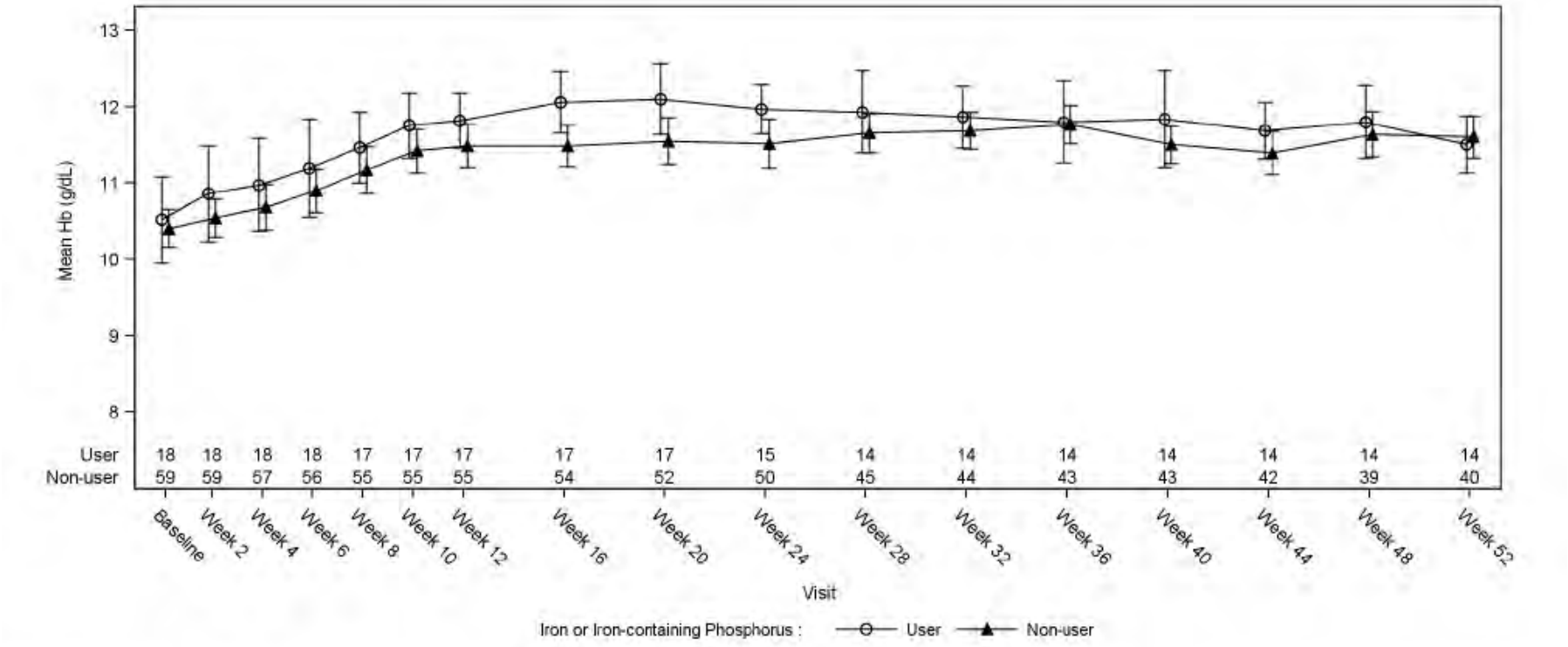
5.3.5.1—8 表 14.2.2.7.16.1 より引用

表 2.7.6.25－179　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値（MMRM，FAS）

Treatment Group	Iron or Iron-containing Phosphorus	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	User	Week 2	18	10.82 (1.14)	10.89	0.21	(10.47, 11.31)
		Week 4	18	10.82 (1.14)	11.02	0.21	(10.60, 11.44)
		Week 6	18	10.82 (1.14)	11.27	0.21	(10.85, 11.69)
		Week 8	17	10.87 (1.16)	11.47	0.22	(11.04, 11.89)
		Week 10	17	10.87 (1.16)	11.77	0.22	(11.35, 12.20)
		Week 12	17	10.87 (1.16)	11.89	0.22	(11.47, 12.32)
		Week 16	17	10.87 (1.16)	12.10	0.22	(11.67, 12.52)
		Week 20	17	10.87 (1.16)	12.16	0.22	(11.73, 12.58)
		Week 24	15	10.80 (0.97)	11.98	0.23	(11.53, 12.43)
		Week 28	14	10.71 (0.94)	11.90	0.23	(11.44, 12.36)
		Week 32	14	10.71 (0.94)	11.86	0.23	(11.40, 12.33)
		Week 36	14	10.71 (0.94)	11.85	0.23	(11.39, 12.31)
		Week 40	14	10.71 (0.94)	11.89	0.23	(11.42, 12.35)
		Week 44	14	10.71 (0.94)	11.70	0.23	(11.24, 12.17)
		Week 48	14	10.71 (0.94)	11.81	0.23	(11.35, 12.27)
		Week 52	14	10.71 (0.94)	11.48	0.23	(11.02, 11.94)
	Non-user	Week 2	69	10.41 (0.96)	10.55	0.12	(10.30, 10.79)
		Week 4	67	10.41 (0.96)	10.69	0.13	(10.44, 10.94)
		Week 6	56	10.43 (0.96)	10.89	0.13	(10.64, 11.14)
		Week 8	55	10.42 (0.96)	11.16	0.13	(10.91, 11.41)
		Week 10	55	10.43 (0.96)	11.41	0.13	(11.15, 11.66)
		Week 12	55	10.41 (0.94)	11.47	0.13	(11.22, 11.72)
		Week 16	54	10.43 (0.94)	11.47	0.13	(11.21, 11.72)
		Week 20	52	10.45 (0.94)	11.49	0.13	(11.24, 11.75)
		Week 24	50	10.43 (0.93)	11.44	0.13	(11.18, 11.70)
		Week 28	45	10.42 (0.94)	11.53	0.14	(11.26, 11.80)
		Week 32	44	10.42 (0.95)	11.53	0.14	(11.26, 11.81)
		Week 36	43	10.43 (0.95)	11.65	0.14	(11.38, 11.93)
		Week 40	43	10.43 (0.96)	11.36	0.14	(11.08, 11.64)
		Week 44	42	10.43 (0.97)	11.27	0.14	(10.99, 11.55)
		Week 48	39	10.42 (0.99)	11.52	0.14	(11.23, 11.80)
		Week 52	40	10.43 (0.98)	11.46	0.14	(11.18, 11.74)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_7_21_1.sas

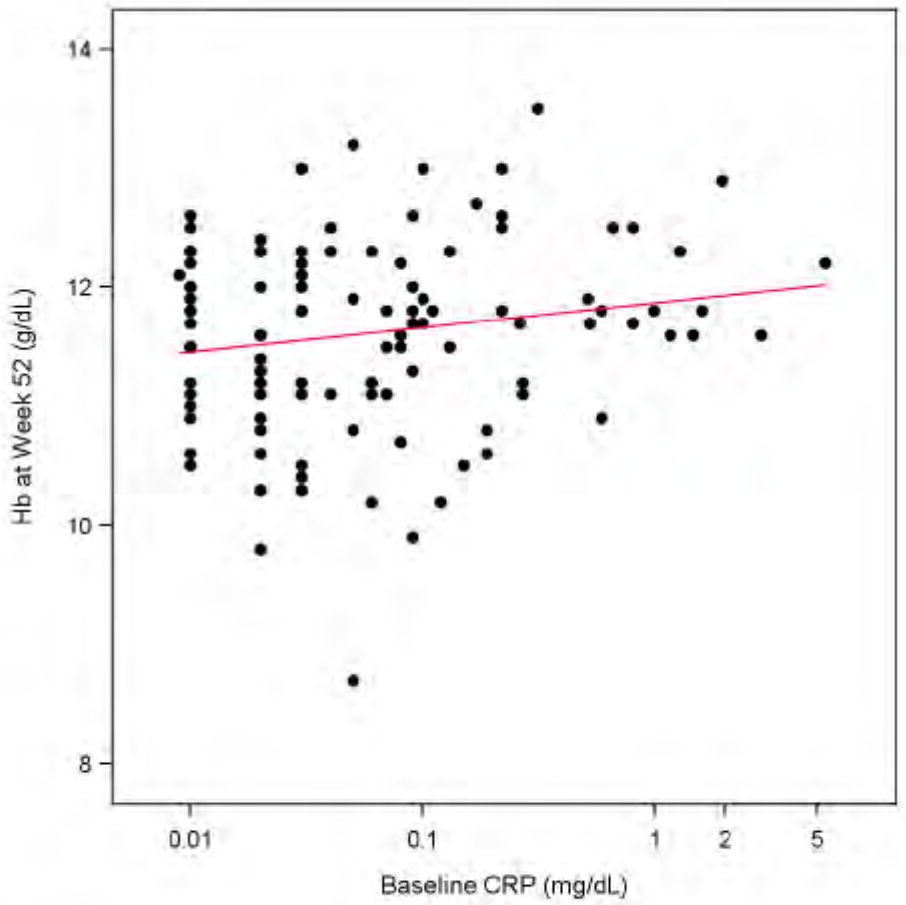
5.3.5.1—8 表 14.2.2.7.21.1 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.
Data Source: Table 14.2.2.7.16.1
Source: f_14_2_1_6_1_1.sas

図 2.7.6.25－65　MT-6548 群の鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の Hb 値の推移（FAS）

5.3.5.1—8 図 14.2.1.6.1.1 より引用



Note(s): linear regression model: Y=aX + b; Y: Hb at Week 52; X: baseline CRP.
Data Source: Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.4
Source: f_14_2_1_8_1.sas

図 2.7.6.25－66　MT-6548 群のベースラインの CRP と 24 週後の Hb 値の散布図（FAS）

5.3.5.1—8 図 14.2.1.8.1 より引用

表 2.7.6.25－180　被験者背景別の 48 週～52 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Sex	Male	MT-6548	49	375.14	200.75	305.36	(17.3, 600.0)	(317.48, 432.81)
		darbepoetin	54	26.68	20.02	22.50	(0.0, 90.0)	(21.17, 32.10)
	Female	MT-6548	62	363.68	168.02	300.00	(150.0, 600.0)	(321.01, 406.35)
		darbepoetin	69	14.72	11.68	15.00	(0.0, 60.0)	(11.91, 17.53)
Age at Informed Consent (years)	<65	MT-6548	25	368.05	213.79	450.00	(17.3, 600.0)	(279.80, 456.30)
		darbepoetin	19	18.95	15.64	15.00	(3.8, 60.0)	(11.41, 26.48)
	>=65	MT-6548	86	368.94	173.65	300.00	(150.0, 600.0)	(331.71, 406.17)
		darbepoetin	104	20.13	17.19	15.00	(0.0, 90.0)	(16.79, 23.47)
	<75	MT-6548	65	372.99	187.52	300.00	(17.3, 600.0)	(326.52, 419.45)
		darbepoetin	62	20.02	17.88	15.00	(0.0, 90.0)	(15.48, 24.56)
	>=75	MT-6548	46	362.74	176.81	300.00	(150.0, 600.0)	(310.24, 415.25)
		darbepoetin	61	19.88	15.97	15.00	(0.0, 90.0)	(15.79, 23.97)
Weight (kg)	<60	MT-6548	73	382.27	173.31	305.36	(150.0, 600.0)	(341.83, 422.70)
		darbepoetin	75	19.26	17.11	15.00	(0.0, 90.0)	(15.32, 23.19)
	>=60	MT-6548	38	342.76	198.55	300.00	(17.3, 600.0)	(277.49, 408.02)
		darbepoetin	48	21.04	16.67	15.00	(0.0, 90.0)	(16.20, 25.88)
BMI (kg/m^2)	<25	MT-6548	77	368.10	177.18	342.86	(17.3, 600.0)	(327.88, 408.32)
		darbepoetin	92	19.77	16.48	15.00	(0.0, 90.0)	(16.36, 23.18)
	>=25	MT-6548	34	324.90	189.07	300.00	(28.6, 600.0)	(258.93, 390.87)
		darbepoetin	31	20.48	18.34	15.00	(3.8, 90.0)	(13.76, 27.21)

表 2.7.6.25－180　被験者背景別の 48 週～52 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Etiology of CKD	Diabetes	MT-6548	33	333.79	183.93	300.00	(28.6, 600.0)	(266.56, 399.00)
		darbepoetin	35	21.06	21.74	15.00	(0.0, 90.0)	(13.60, 28.53)
	Hypertension	MT-6548	40	375.13	179.69	302.68	(150.0, 600.0)	(317.67, 432.60)
		darbepoetin	49	19.54	13.30	15.00	(3.5, 52.5)	(15.72, 23.36)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	MT-6548	11	382.79	190.95	300.00	(150.0, 600.0)	(254.51, 511.07)
		darbepoetin	27	17.83	13.18	15.00	(3.8, 45.0)	(12.61, 23.04)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	MT-6548	4	300.00	212.13	225.00	(150.0, 600.0)	(-37.55, 637.55)
		darbepoetin	1	3.75	-	3.75	(3.8, 3.8)	-
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	MT-6548	11	395.45	169.01	450.00	(150.0, 600.0)	(282.58, 508.33)
		darbepoetin	8	25.13	18.47	18.00	(7.5, 60.0)	(9.68, 40.57)
	Neoplasms/Tumors	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
Duration of Anemia from CKD (years)	<1	MT-6548	33	372.86	180.40	300.00	(150.0, 600.0)	(308.60, 436.63)
		darbepoetin	41	18.91	14.06	15.00	(3.8, 52.5)	(14.47, 23.34)
	1<= to <5	MT-6548	61	348.27	182.70	300.00	(17.3, 600.0)	(301.48, 395.06)
		darbepoetin	66	20.44	18.38	15.00	(3.8, 90.0)	(15.92, 24.96)
	>=5	MT-6548	17	434.79	179.56	450.00	(150.0, 600.0)	(342.47, 527.10)
		darbepoetin	16	20.61	18.03	15.00	(0.0, 60.0)	(11.00, 30.21)

表 2.7.6.25－180　被験者背景別の 48 週～52 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Complications	Hypertension	MT-6548	108	366.48	180.98	300.00	(17.3, 600.0)	(331.96, 401.01)
		darbepoetin	116	20.18	16.76	15.00	(0.0, 90.0)	(17.10, 23.27)
	Diabetes	MT-6548	38	353.02	189.48	300.00	(29.6, 600.0)	(290.74, 415.30)
		darbepoetin	45	21.47	20.21	15.00	(0.0, 90.0)	(15.40, 27.54)
	Dyslipidaemia	MT-6548	69	359.88	170.55	300.00	(17.3, 600.0)	(319.92, 400.85)
		darbepoetin	81	18.78	16.22	15.00	(0.0, 90.0)	(15.16, 22.33)
Baseline Hb (g/dL)	<9	MT-6548	7	407.14	188.03	450.00	(150.0, 600.0)	(233.24, 581.05)
		darbepoetin	4	24.38	14.20	18.75	(15.0, 45.0)	(1.78, 46.97)
	9<= to <11	MT-6548	65	378.99	178.62	300.00	(29.6, 600.0)	(334.73, 423.25)
		darbepoetin	75	18.74	16.06	15.00	(0.0, 90.0)	(15.04, 22.43)
	>=11	MT-6548	39	344.77	189.64	300.00	(17.3, 600.0)	(283.30, 406.25)
		darbepoetin	44	21.61	18.56	15.00	(3.5, 90.0)	(15.97, 27.26)
Baseline eGFR (mL/min/1.73m²)	<15	MT-6548	38	362.31	176.96	300.00	(150.0, 600.0)	(304.15, 420.47)
		darbepoetin	32	22.84	16.30	17.96	(0.0, 60.0)	(16.97, 28.72)
	15<= to <30	MT-6548	41	350.90	178.59	300.00	(17.3, 600.0)	(294.68, 407.27)
		darbepoetin	60	22.14	18.84	15.00	(3.5, 90.0)	(17.27, 27.00)
	30<= to <60	MT-6548	32	399.23	196.23	450.00	(150.0, 600.0)	(328.85, 469.62)
		darbepoetin	30	12.66	10.91	7.50	(0.0, 45.0)	(8.58, 16.73)
	>=60	MT-6548	0					
		darbepoetin	1	15.00	-	15.00	(15.0, 15.0)	-

表 2.7.6.25－180　被験者背景別の 48 週～52 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	MT-6548	107	367.11	184.04	300.00	(17.3, 600.0)	(331.83, 402.38)
		darbepoetin	122	19.80	16.87	15.00	(0.0, 90.0)	(16.77, 22.82)
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	MT-6548	3	450.00	150.00	450.00	(300.0, 600.0)	(77.38, 822.62)
		darbepoetin	1	38.86	-	38.86	(38.9, 38.9)	-
	AST >80 or ALT >90	MT-6548	1	300.00	-	300.00	(300.0, 300.0)	-
		darbepoetin	0					
Baseline CRP (mg/dL)	<0.31	MT-6548	95	371.16	182.10	300.00	(17.3, 600.0)	(334.09, 408.28)
		darbepoetin	107	18.95	15.91	15.00	(0.0, 90.0)	(15.90, 22.00)
	>=0.31	MT-6548	16	354.24	189.55	300.00	(150.0, 600.0)	(253.23, 455.25)
		darbepoetin	16	26.64	21.84	17.95	(3.8, 90.0)	(15.00, 38.28)
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)	<82	MT-6548	34	322.75	183.44	300.00	(28.6, 600.0)	(258.74, 386.75)
		darbepoetin	46	19.83	14.42	15.00	(0.0, 60.0)	(14.56, 23.11)
	82<= to <155	MT-6548	35	416.17	177.55	450.00	(150.0, 600.0)	(355.18, 477.16)
		darbepoetin	36	18.52	17.51	15.00	(3.5, 90.0)	(12.76, 24.27)
	>=155	MT-6548	42	366.45	179.90	300.00	(17.3, 600.0)	(310.89, 422.51)
		darbepoetin	39	22.67	19.98	15.00	(0.0, 90.0)	(16.51, 28.82)
Baseline TSAT (%)	<25	MT-6548	32	319.81	184.14	300.00	(28.6, 600.0)	(253.42, 386.20)
		darbepoetin	42	17.07	16.99	15.00	(3.5, 90.0)	(11.77, 22.36)
	25<= to <34	MT-6548	40	373.79	189.38	321.43	(17.3, 600.0)	(313.22, 434.35)
		darbepoetin	39	20.64	15.09	15.00	(0.0, 52.5)	(15.95, 25.73)
	>=34	MT-6548	39	403.71	169.97	450.00	(150.0, 600.0)	(348.94, 458.49)
		darbepoetin	42	22.01	18.38	15.00	(0.0, 90.0)	(16.30, 27.72)

表 2.7.6.25－180　被験者背景別の 48 週～52 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Smoking Status	Never Smoked	MT-6548	68	358.56	168.58	300.00	(28.6, 600.0)	(317.76, 399.37)
		darbepoetin	75	17.20	15.02	15.00	(0.0, 90.0)	(13.74, 20.66)
	Ex-Smoker	MT-6548	37	394.54	202.01	450.00	(17.3, 600.0)	(327.19, 461.90)
		darbepoetin	37	24.26	18.85	22.50	(0.0, 90.0)	(17.97, 30.56)
	Current Smoker	MT-6548	6	325.00	220.79	225.00	(150.0, 600.0)	(93.29, 556.71)
		darbepoetin	11	24.20	19.66	15.00	(3.8, 60.0)	(11.00, 37.41)
Concomitant Medications of Oral Iron at Baseline	Yes	MT-6548	29	328.64	173.35	300.00	(150.0, 600.0)	(262.70, 394.58)
		darbepoetin	21	17.37	19.14	15.00	(3.8, 90.0)	(8.65, 26.08)
	No	MT-6548	82	382.92	184.44	450.00	(17.3, 600.0)	(342.40, 423.45)
		darbepoetin	102	20.48	16.45	15.00	(0.0, 90.0)	(17.25, 23.71)
Concomitant Medications of Oral Iron at Week 52	Yes	MT-6548	36	356.01	188.38	300.00	(28.6, 600.0)	(292.27, 419.74)
		darbepoetin	33	15.32	11.84	15.00	(3.8, 45.0)	(11.12, 19.51)
	No	MT-6548	75	374.85	180.45	305.36	(17.3, 600.0)	(333.34, 416.37)
		darbepoetin	50	21.65	18.16	15.00	(0.0, 90.0)	(17.85, 25.45)
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	MT-6548	0					
		darbepoetin	1	7.50	-	7.50	(7.5, 7.5)	-
	No	MT-6548	111	368.74	182.41	300.00	(17.3, 600.0)	(334.43, 403.05)
		darbepoetin	122	20.05	16.92	15.00	(0.0, 90.0)	(17.02, 23.09)
Concomitant Medications of Iron-Containing Phosphorus Adsorbent at Week 52	Yes	MT-6548	0					
		darbepoetin	1	7.50	-	7.50	(7.5, 7.5)	-
	No	MT-6548	111	368.74	182.41	300.00	(17.3, 600.0)	(334.43, 403.05)
		darbepoetin	122	20.05	16.92	15.00	(0.0, 90.0)	(17.02, 23.09)

表 2.7.6.25－180 被験者背景別の 48 週～52 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Prior ESA Treatment: Medication	Epoetin	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
	Darbepoetin alfa	MT-6548	96	391.96	165.48	321.43	(150.0, 600.0)	(335.97, 447.95)
		darbepoetin	88	22.81	19.74	15.00	(0.0, 90.0)	(18.58, 29.30)
	Epoetin beta pegol	MT-6548	18	427.08	196.18	450.00	(17.3, 600.0)	(329.52, 524.64)
		darbepoetin	27	[redacted]				
	Other	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Darbepoetin alfa, <10	MT-6548	14	310.71	149.59	300.00	(150.0, 600.0)	(224.35, 397.08)
		darbepoetin	14	15.00	11.30	15.00	(3.8, 45.0)	(8.48, 21.52)
	Darbepoetin alfa, 10<= to <15	MT-6548	4	460.71	161.78	471.43	(300.0, 600.0)	(203.28, 718.15)
		darbepoetin	1	22.50	-	22.50	(22.5, 22.5)	-
	Darbepoetin alfa, >=15	MT-6548	18	439.88	160.21	450.00	(150.0, 600.0)	(360.21, 519.55)
		darbepoetin	23	27.58	22.74	22.50	(0.0, 90.0)	(17.75, 37.42)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (ug)	Epoetin beta pegol, <6.25	MT-6548	0					
		darbepoetin	0					
	Epoetin beta pegol, 6.25<= to <12.5	MT-6548	6	379.21	200.23	369.64	(150.0, 600.0)	(169.09, 589.34)
		darbepoetin	12	[redacted]				
	Epoetin beta pegol, >=12.5	MT-6548	12	451.01	198.45	522.41	(17.3, 600.0)	(324.98, 577.10)
		darbepoetin	15	[redacted]				

表 2.7.6.25－180　被験者背景別の 48 週～52 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（続き）

Stratification Factor (unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Concomitant Medications of CYP2B6 Substrates	Yes	MT-6548	3	450.00	150.00	450.00	(300.0, 600.0)	(77.38, 822.62)
		darbepoetin	4	18.75	12.99	22.50	(0.0, 30.0)	(-1.92, 39.42)
	No	MT-6548	108	366.48	183.29	300.00	(17.3, 600.0)	(331.52, 401.45)
		darbepoetin	119	19.99	17.05	15.00	(0.0, 90.0)	(16.90, 23.09)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): Baseline Serum Ferritin, Baseline TSAT and each Prior ESA Treatment Total Weekly Dose are divided into three categories by the 3-quantiles.
Note(s): Subjects only in conversion group are included in analysis of 'Prior ESA Treatment'.
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: c_001_1_2_2.sas

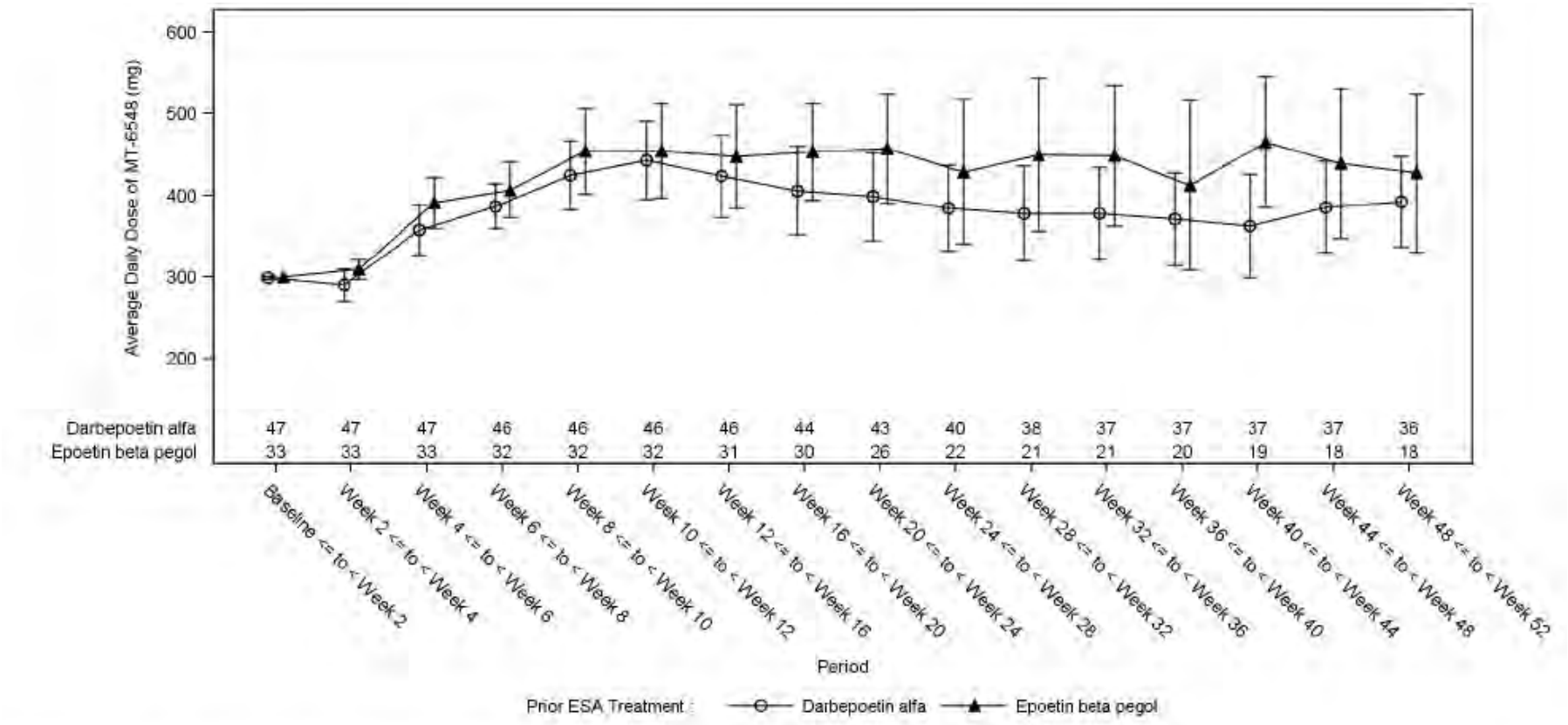
5.3.5.1—8 表 14.2.5.2 より引用

表 2.7.6.25－181　前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Prior ESA Treatment	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa	Baseline <= to < Week 2	47	299.09	6.25	300.00	(257.1, 300.0)	(297.25, 300.92)
		Week 2 <= to < Week 4	47	289.97	66.66	300.00	(0.0, 450.0)	(270.40, 309.54)
		Week 4 <= to < Week 6	47	357.45	103.70	417.86	(0.0, 450.0)	(327.00, 387.89)
		Week 6 <= to < Week 8	46	386.41	91.76	450.00	(150.0, 460.7)	(359.16, 413.66)
		Week 8 <= to < Week 10	46	424.84	142.54	450.00	(10.7, 600.0)	(382.52, 467.17)
		Week 10 <= to < Week 12	46	442.78	160.06	450.00	(0.0, 600.0)	(398.25, 490.31)
		Week 12 <= to < Week 16	46	423.21	169.93	450.00	(150.0, 664.3)	(372.75, 473.68)
		Week 16 <= to < Week 20	44	405.80	177.54	441.96	(10.7, 600.0)	(351.83, 459.78)
		Week 20 <= to < Week 24	43	396.42	175.53	321.43	(0.0, 600.0)	(344.40, 452.44)
		Week 24 <= to < Week 28	40	384.24	165.44	401.79	(0.0, 600.0)	(331.33, 437.15)
		Week 28 <= to < Week 32	38	377.96	176.38	302.68	(0.0, 600.0)	(319.99, 435.93)
		Week 32 <= to < Week 36	37	378.04	169.65	300.00	(37.5, 600.0)	(321.48, 434.60)
		Week 36 <= to < Week 40	37	370.66	169.05	300.00	(150.0, 600.0)	(314.29, 427.02)
		Week 40 <= to < Week 44	37	362.26	185.41	300.00	(10.7, 600.0)	(299.44, 425.08)
		Week 44 <= to < Week 48	37	385.71	168.09	300.00	(150.0, 600.0)	(329.67, 441.76)
		Week 48 <= to < Week 52	36	391.96	165.48	321.43	(150.0, 600.0)	(335.97, 447.95)
	Epoetin beta pegol	Baseline <= to < Week 2	33	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	33	309.42	33.96	300.00	(300.0, 439.3)	(297.37, 321.46)
		Week 4 <= to < Week 6	33	390.56	96.68	439.29	(150.0, 589.3)	(359.85, 421.32)
		Week 6 <= to < Week 8	32	406.81	94.21	450.00	(150.0, 600.0)	(372.84, 440.78)
		Week 8 <= to < Week 10	32	454.02	145.07	450.00	(150.0, 600.0)	(401.71, 506.32)
		Week 10 <= to < Week 12	32	454.35	159.03	450.00	(139.3, 600.0)	(397.02, 511.69)
		Week 12 <= to < Week 16	31	447.93	172.51	450.00	(85.7, 600.0)	(384.65, 511.20)
		Week 16 <= to < Week 20	30	452.87	158.37	468.75	(144.6, 600.0)	(393.74, 512.01)
		Week 20 <= to < Week 24	26	457.06	165.98	506.25	(150.0, 600.0)	(390.02, 524.10)
		Week 24 <= to < Week 28	22	428.91	199.14	525.00	(128.6, 600.0)	(340.52, 517.11)
		Week 28 <= to < Week 32	21	449.23	206.02	600.00	(5.4, 600.0)	(355.46, 543.01)
		Week 32 <= to < Week 36	21	448.98	189.56	583.93	(144.6, 600.0)	(362.69, 535.27)
		Week 36 <= to < Week 40	20	412.50	221.96	525.00	(0.0, 600.0)	(308.61, 516.39)
		Week 40 <= to < Week 44	19	464.94	165.94	600.00	(144.6, 600.0)	(384.96, 544.93)
		Week 44 <= to < Week 48	18	438.65	185.38	452.68	(16.1, 600.0)	(346.50, 530.88)
		Week 48 <= to < Week 52	18	427.08	196.18	450.00	(17.3, 600.0)	(329.62, 524.64)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_4_1.sas

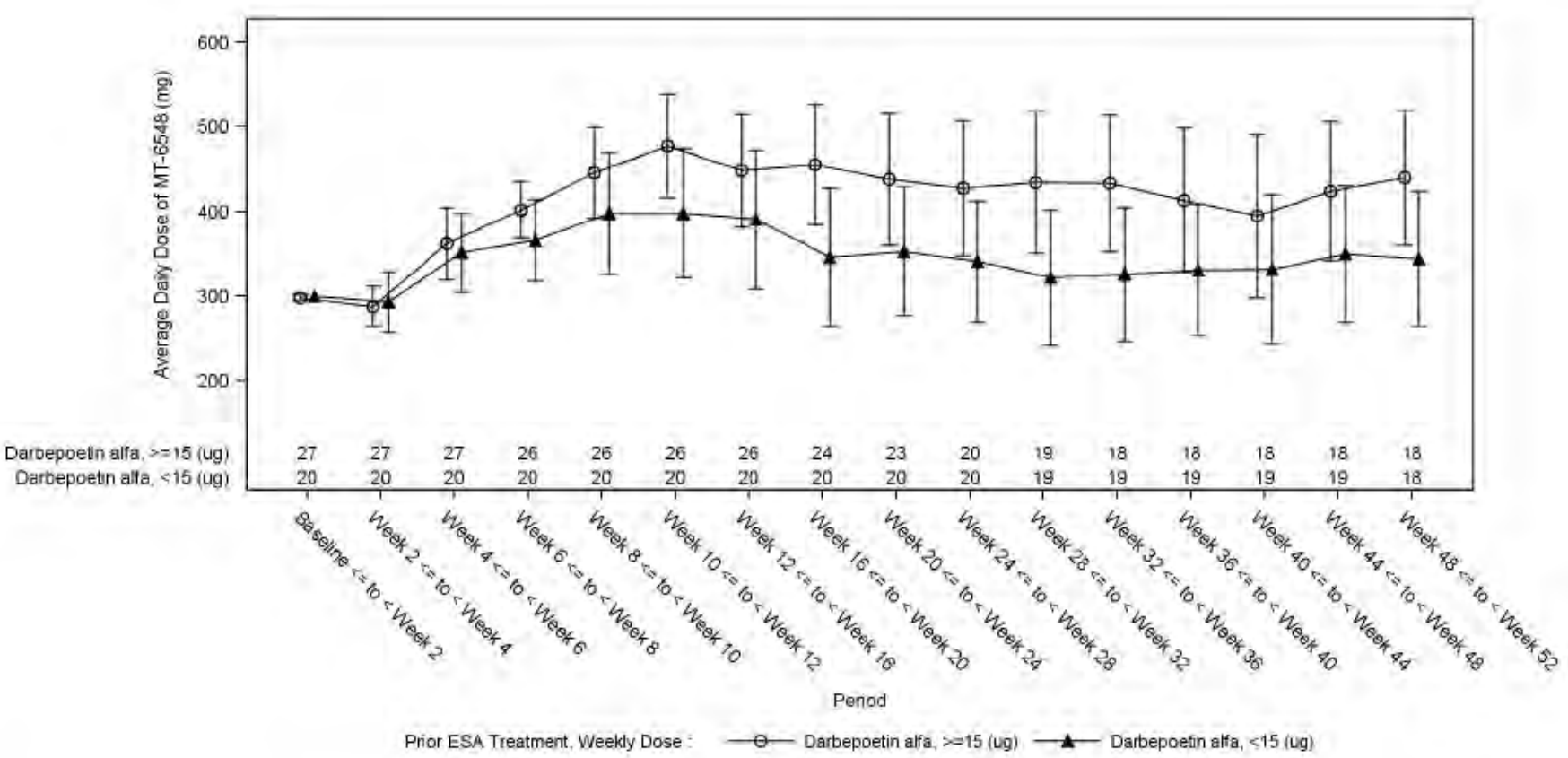
5.3.5.1—8 表 14.2.3.4.4.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.3.4.4.1
Source: f_14_2_4_4_1.sas

図 2.7.6.25－67　前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（Conversion 集団）

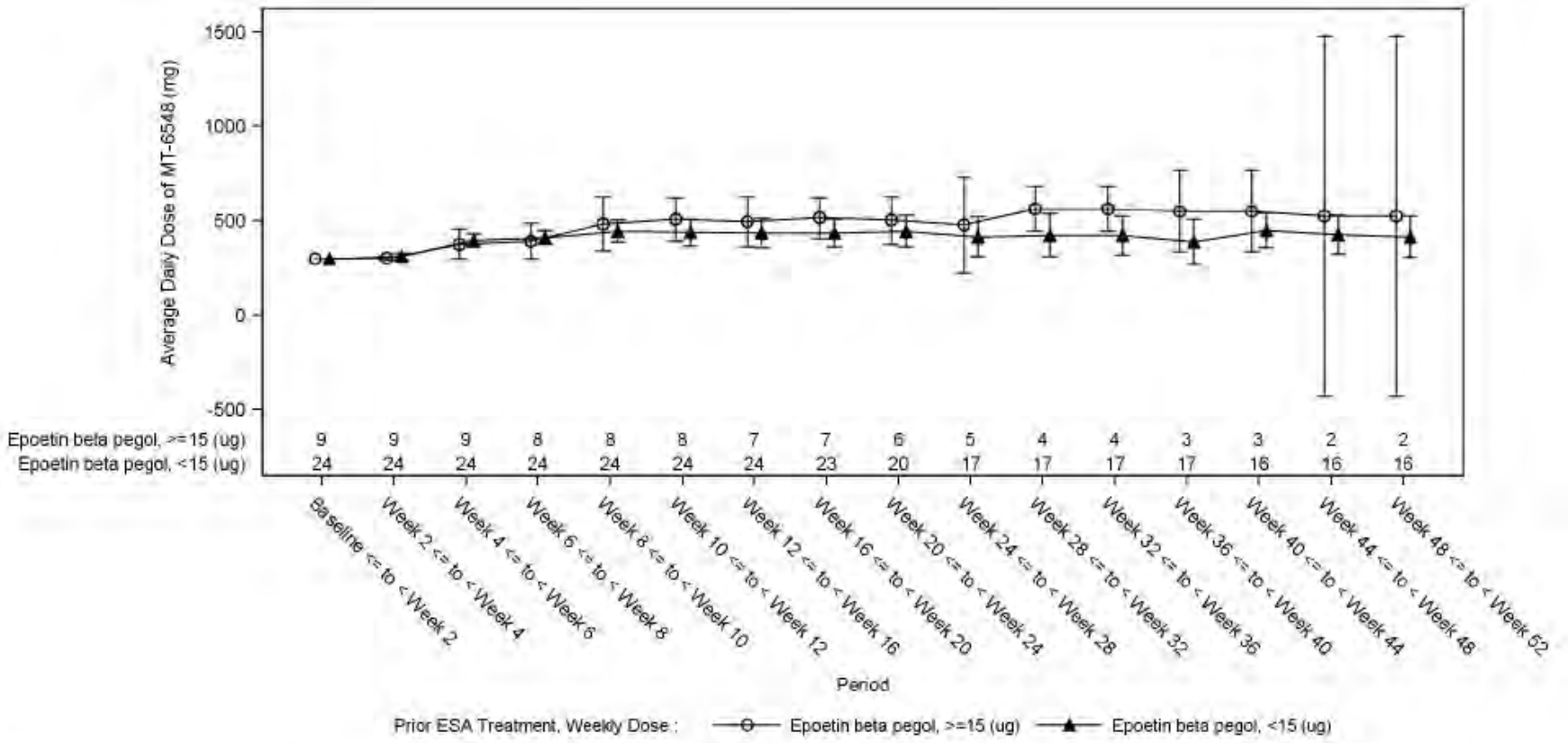
5.3.5.1—8 図 14.2.4.4.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.3.4.5.1
Source: f_14_2_4_5_1.sas

図 2.7.6.25－68　前治療 ESA 製剤｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.1—8 図 14.2.4.5.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.3.4.5.1
Source: f_14_2_4_5_4.sas

図 2.7.6.25－69　前治療 ESA 製剤｛エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）｝の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.1—8 図 14.2.4.5.4 より引用

表 2.7.6.25－182 前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	27	298.41	8.25	300.00	(257.1, 300.0)	(295.15, 301.68)
		Week 2 <= to < Week 4	27	287.70	59.63	300.00	(0.0, 321.4)	(264.11, 311.29)
		Week 4 <= to < Week 6	27	361.90	106.80	417.86	(0.0, 450.0)	(319.06, 404.75)
		Week 6 <= to < Week 8	26	401.79	91.44	450.00	(150.0, 450.0)	(368.89, 434.68)
		Week 8 <= to < Week 10	26	445.88	132.76	450.00	(150.0, 600.0)	(392.26, 499.50)
		Week 10 <= to < Week 12	26	477.20	151.86	579.57	(150.0, 600.0)	(415.96, 538.54)
		Week 12 <= to < Week 16	26	448.35	164.53	450.00	(150.0, 600.0)	(381.90, 514.81)
		Week 16 <= to < Week 20	24	455.36	167.94	525.00	(150.0, 600.0)	(384.44, 526.27)
		Week 20 <= to < Week 24	23	437.89	179.73	450.00	(150.0, 600.0)	(360.17, 515.61)
		Week 24 <= to < Week 28	20	427.50	170.51	450.00	(150.0, 600.0)	(347.70, 507.30)
		Week 28 <= to < Week 32	19	434.21	172.44	450.00	(150.0, 600.0)	(351.10, 517.33)
		Week 32 <= to < Week 36	18	433.33	161.79	450.00	(150.0, 600.0)	(352.88, 513.79)
		Week 36 <= to < Week 40	18	413.39	171.08	450.00	(150.0, 600.0)	(328.32, 498.47)
		Week 40 <= to < Week 44	18	394.64	193.97	375.00	(42.9, 600.0)	(298.18, 491.10)
		Week 44 <= to < Week 48	19	423.81	164.61	439.29	(150.0, 600.0)	(341.95, 505.67)
		Week 48 <= to < Week 52	18	439.88	160.21	450.00	(150.0, 600.0)	(360.21, 519.55)
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	20	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	20	293.04	76.66	300.00	(0.0, 450.0)	(257.16, 328.91)
		Week 4 <= to < Week 6	20	351.43	99.58	300.00	(150.0, 450.0)	(304.82, 398.03)
		Week 6 <= to < Week 8	20	366.43	102.33	433.93	(150.0, 460.7)	(318.54, 414.32)
		Week 8 <= to < Week 10	20	397.50	153.42	450.00	(10.7, 600.0)	(325.70, 469.30)
		Week 10 <= to < Week 12	20	398.04	163.09	450.00	(0.0, 600.0)	(321.71, 474.37)
		Week 12 <= to < Week 16	20	390.54	175.44	450.00	(150.0, 664.8)	(308.43, 472.65)
		Week 16 <= to < Week 20	20	346.34	174.28	300.00	(10.7, 600.0)	(264.77, 427.90)
		Week 20 <= to < Week 24	20	353.04	163.25	300.00	(0.0, 600.0)	(276.63, 429.44)
		Week 24 <= to < Week 28	20	340.98	152.22	300.00	(0.0, 600.0)	(269.74, 412.22)
		Week 28 <= to < Week 32	19	321.71	165.92	300.00	(0.0, 600.0)	(241.74, 401.68)
		Week 32 <= to < Week 36	19	325.66	163.96	300.00	(37.5, 600.0)	(246.63, 404.69)
		Week 36 <= to < Week 40	19	330.17	161.12	300.00	(150.0, 600.0)	(252.51, 407.83)
		Week 40 <= to < Week 44	19	331.58	182.81	300.00	(10.7, 600.0)	(243.47, 419.69)
		Week 44 <= to < Week 48	19	349.62	167.61	300.00	(150.0, 600.0)	(268.84, 430.41)
		Week 48 <= to < Week 52	18	344.05	160.77	300.00	(150.0, 600.0)	(264.10, 424.00)

表 2.7.6.25－182　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）（Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
	Epoetin beta pegol, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	9	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	9	303.67	10.71	300.00	(300.0, 332.1)	(296.34, 311.81)
		Week 4 <= to < Week 6	9	376.19	103.11	439.29	(150.0, 450.0)	(296.93, 455.45)
		Week 6 <= to < Week 8	8	393.75	111.60	450.00	(150.0, 450.0)	(300.45, 487.05)
		Week 8 <= to < Week 10	8	482.14	170.65	589.29	(150.0, 600.0)	(339.31, 624.98)
		Week 10 <= to < Week 12	8	506.25	137.42	600.00	(300.0, 600.0)	(391.37, 621.13)
		Week 12 <= to < Week 16	7	492.86	142.65	600.00	(300.0, 600.0)	(360.90, 624.81)
		Week 16 <= to < Week 20	7	514.29	119.02	600.00	(300.0, 600.0)	(405.14, 623.44)
		Week 20 <= to < Week 24	6	501.14	120.26	525.00	(306.8, 600.0)	(374.93, 627.34)
		Week 24 <= to < Week 28	5	475.71	204.64	600.00	(126.6, 600.0)	(221.62, 729.81)
		Week 28 <= to < Week 32	4	562.50	75.00	600.00	(450.0, 600.0)	(443.16, 681.84)
		Week 32 <= to < Week 36	4	562.50	75.00	600.00	(450.0, 600.0)	(443.16, 681.84)
		Week 36 <= to < Week 40	3	550.00	86.60	600.00	(450.0, 600.0)	(334.87, 765.13)
		Week 40 <= to < Week 44	3	550.00	86.60	600.00	(450.0, 600.0)	(334.87, 765.13)
		Week 44 <= to < Week 48	2	525.00	106.07	525.00	(450.0, 600.0)	(-427.97, 1477.97)
		Week 48 <= to < Week 52	2	525.00	106.07	525.00	(450.0, 600.0)	(-427.97, 1477.97)
	Epoetin beta pegol, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	24	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	24	311.61	39.32	300.00	(300.0, 439.3)	(295.00, 328.21)
		Week 4 <= to < Week 6	24	395.98	81.50	439.29	(300.0, 589.3)	(361.67, 430.40)
		Week 6 <= to < Week 8	24	411.16	99.97	450.00	(300.0, 600.0)	(373.17, 449.15)
		Week 8 <= to < Week 10	24	444.64	138.26	450.00	(203.6, 600.0)	(386.26, 503.03)
		Week 10 <= to < Week 12	24	437.05	164.60	450.00	(139.3, 600.0)	(367.66, 506.56)
		Week 12 <= to < Week 16	24	434.82	180.87	450.00	(85.7, 600.0)	(358.45, 511.20)
		Week 16 <= to < Week 20	23	434.18	166.42	450.00	(144.6, 600.0)	(362.21, 506.15)
		Week 20 <= to < Week 24	20	443.84	177.90	506.25	(150.0, 600.0)	(360.58, 527.10)
		Week 24 <= to < Week 28	17	415.02	201.71	450.00	(150.0, 600.0)	(311.31, 518.73)
		Week 28 <= to < Week 32	17	422.56	219.18	694.64	(5.4, 600.0)	(309.69, 535.27)
		Week 32 <= to < Week 36	17	422.27	199.70	450.00	(144.6, 600.0)	(319.59, 524.95)
		Week 36 <= to < Week 40	17	388.24	231.10	450.00	(0.0, 600.0)	(269.42, 507.05)
		Week 40 <= to < Week 44	16	449.00	174.14	525.00	(144.6, 600.0)	(356.20, 541.79)
		Week 44 <= to < Week 48	16	427.90	192.57	452.68	(16.1, 600.0)	(329.29, 530.51)
		Week 48 <= to < Week 52	16	414.84	203.54	460.00	(17.3, 600.0)	(306.38, 523.30)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): There were no subjects who used Epoetin.
Note(s): Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_5_1.sas

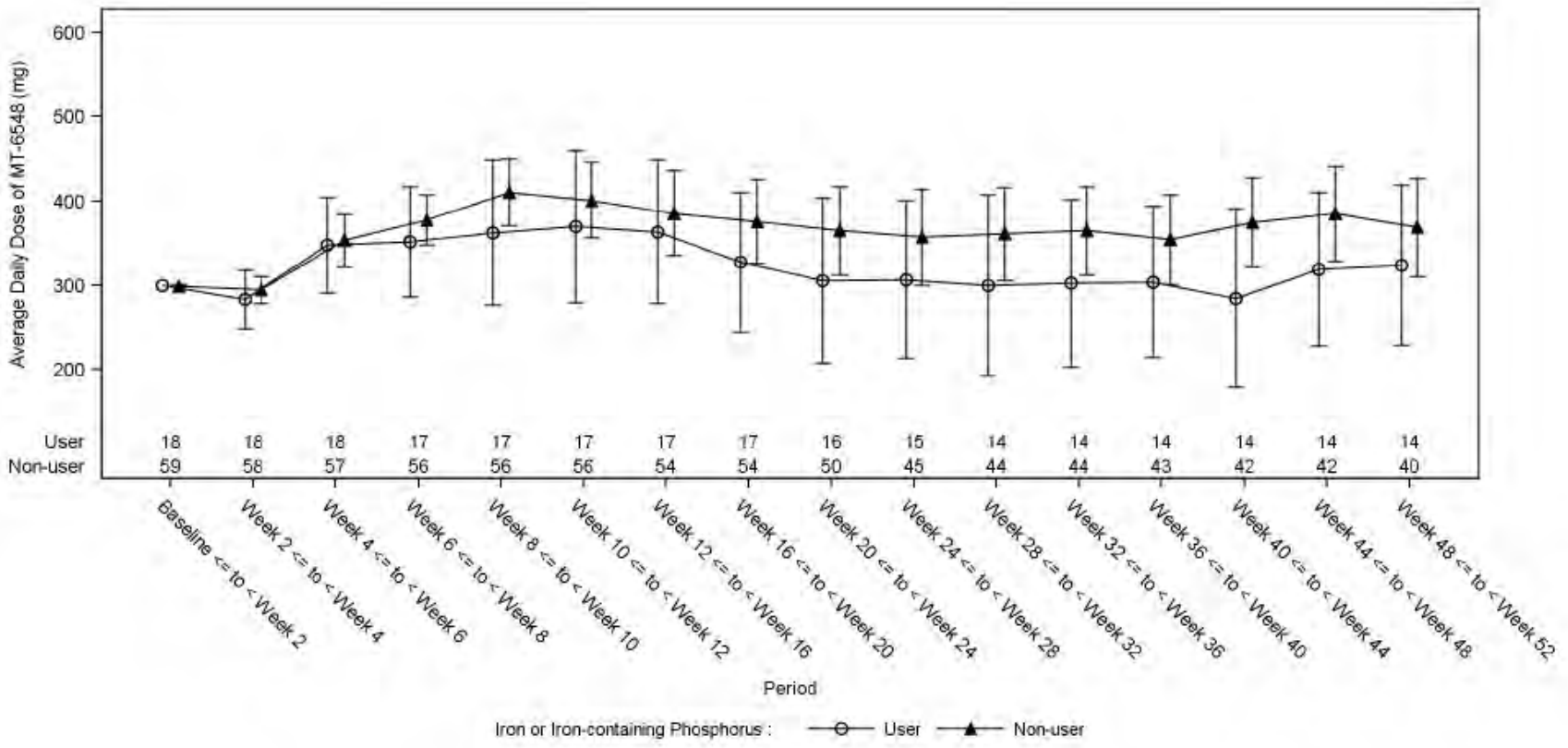
5.3.5.1—8 表 14.2.3.4.5.1 より引用

表 2.7.6.25－183　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量（FAS）

Treatment Group	Iron or Iron-containing Phosphorus	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	User	Baseline <= to < Week 2	18	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	19	283.33	70.71	300.00	(0.0, 300.0)	(248.17, 318.50)
		Week 4 <= to < Week 6	18	348.21	113.46	369.64	(150.0, 450.0)	(291.79, 404.64)
		Week 6 <= to < Week 8	17	351.69	127.52	300.00	(150.0, 589.3)	(286.12, 417.25)
		Week 8 <= to < Week 10	17	362.39	166.77	300.00	(10.7, 600.0)	(276.66, 448.14)
		Week 10 <= to < Week 12	17	369.96	175.98	300.00	(0.0, 600.0)	(279.48, 460.44)
		Week 12 <= to < Week 16	17	363.66	165.83	300.00	(150.0, 600.0)	(278.39, 448.92)
		Week 16 <= to < Week 20	17	327.42	160.96	300.00	(10.7, 600.0)	(244.66, 410.17)
		Week 20 <= to < Week 24	16	305.63	183.25	300.00	(0.0, 600.0)	(207.98, 403.27)
		Week 24 <= to < Week 28	15	307.14	169.42	300.00	(126.6, 600.0)	(213.87, 400.41)
		Week 28 <= to < Week 32	14	300.00	186.05	300.00	(0.0, 600.0)	(192.58, 407.42)
		Week 32 <= to < Week 36	14	302.68	171.82	300.00	(37.5, 600.0)	(203.47, 401.89)
		Week 36 <= to < Week 40	14	304.21	155.28	300.00	(80.4, 600.0)	(214.55, 393.87)
		Week 40 <= to < Week 44	14	285.08	183.65	300.00	(10.7, 600.0)	(179.04, 391.12)
		Week 44 <= to < Week 48	14	318.75	157.56	300.00	(112.5, 600.0)	(227.76, 409.72)
		Week 48 <= to < Week 52	14	324.12	164.23	300.00	(150.0, 600.0)	(229.30, 419.94)
	Non-user	Baseline <= to < Week 2	59	299.27	5.58	300.00	(257.1, 300.0)	(297.82, 300.73)
		Week 2 <= to < Week 4	58	294.83	59.85	300.00	(0.0, 450.0)	(279.09, 310.56)
		Week 4 <= to < Week 6	57	353.20	116.19	417.96	(0.0, 589.3)	(322.37, 384.03)
		Week 6 <= to < Week 8	56	377.30	110.51	450.00	(0.0, 600.0)	(347.70, 406.89)
		Week 8 <= to < Week 10	56	409.92	146.64	450.00	(0.0, 600.0)	(370.56, 449.09)
		Week 10 <= to < Week 12	56	400.64	166.30	450.00	(0.0, 600.0)	(356.10, 445.17)
		Week 12 <= to < Week 16	54	385.62	183.19	444.64	(0.0, 600.0)	(335.61, 435.62)
		Week 16 <= to < Week 20	54	375.70	181.38	310.71	(0.0, 600.0)	(326.20, 425.21)
		Week 20 <= to < Week 24	50	364.74	184.35	306.09	(0.0, 600.0)	(312.34, 417.15)
		Week 24 <= to < Week 28	45	357.02	189.49	300.00	(0.0, 600.0)	(300.10, 413.95)
		Week 28 <= to < Week 32	44	361.00	180.75	300.00	(5.4, 600.0)	(306.04, 415.95)
		Week 32 <= to < Week 36	44	364.89	172.35	300.00	(144.6, 600.0)	(312.50, 417.29)
		Week 36 <= to < Week 40	43	354.44	172.52	300.00	(80.4, 600.0)	(301.35, 407.54)
		Week 40 <= to < Week 44	42	374.87	169.28	316.07	(150.0, 600.0)	(322.14, 427.61)
		Week 44 <= to < Week 48	42	384.95	180.17	441.96	(16.1, 600.0)	(328.80, 441.09)
		Week 48 <= to < Week 52	40	368.88	181.00	302.68	(17.3, 600.0)	(310.95, 426.72)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_4_7_1_1.sas

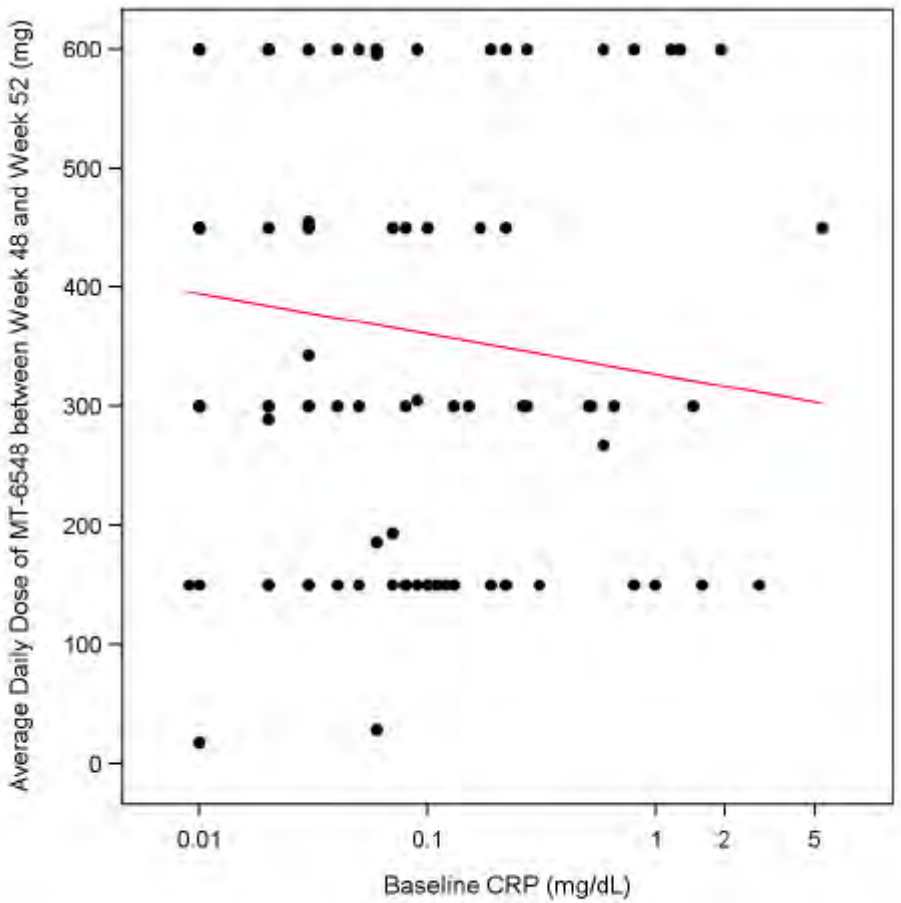
5.3.5.1—8 表 14.2.3.4.7.1.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Note(s): User: subjects who used iron or iron containing phosphorus throughout the study; Non-user: subjects who did not use iron or iron containing phosphorus throughout the study.
Note(s): Subjects who used Saccharated Ferric Oxide even once are excluded from this analysis.
Data Source: Table 14.2.3.4.7.1.1
Source: f_14_2_4_7_1_1.sas

図 2.7.6.25－70　鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用有無別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）

5.3.5.1—8 図 14.2.4.7.1.1 より引用



Note(s): linear regression model: Y=aX + b; Y: average daily dose between Week 48 and Week 52; X: baseline CRP.
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.6.4
Source: f_14_2_4_9_1.sas

図 2.7.6.25－71　ベースラインの CRP と 48 週から 52 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量の散布図（FAS）

5.3.5.1—8 図 14.2.4.9.1 より引用

2.7.6.25.3.1.4 安全性

(1) 治験薬投与期間及び累積投与量

安全性解析対象集団の治験薬投与期間の記述統計量を表 2.7.6.25－184 に示した.

安全性解析対象集団における治験薬投与期間の平均値±SD は, MT-6548 群で 313.7±95.7 日，darbepoetin 群で 330.3±78.1 日であった.

安全性解析対象集団の治験薬の累積投与量の記述統計量を表 2.7.6.25－185 に示した.

安全性解析対象集団における治験薬の累積投与量の平均値±SD は，MT-6548 群で 115749.3±56199.6 mg，darbepoetin 群で 1120.0±911.6 μg であった.

表 2.7.6.25－184　治験薬投与期間の記述統計量（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure (days)	MT-6548 (N=151)	darbepoetin (N=153)
Mean	313.7	330.3
SD	95.7	78.1
Median	364.0	364.0
Minimum, Maximum	(14, 371)	(34, 371)

Data Source: Listing 16.2.3.3
Source: t_14_1_4_4_1.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.7—1 より引用

表 2.7.6.25－185　治験薬の累積投与量の記述統計量（安全性解析対象集団）

Cumulative Dose	MT-6548 (N=151) (mg)	darbepoetin (N=153) (ug)
Mean	115749.3	1120.0
SD	56199.6	911.6
Median	107850.0	855.0
Minimum, Maximum	(3600, 212400)	(90, 7380)

Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_1_4_5_2.sas

5.3.5.1—8 表 11.4.7—2 より引用

(2)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.25－186 に示した.

有害事象の発現割合は，MT-6548 群で 90.1%（136／151 名），darbepoetin 群で 92.2%（141／153 名）であった.

副作用の発現割合は，MT-6548 群で 13.2%（20 名），darbepoetin 群で 4.6%（7 名）であった.

重篤な有害事象の発現割合は，MT-6548 群で 27.8%（42 名），darbepoetin 群で 32.0%（49 名）であった.

重篤な副作用は, 両群で認められなかった. 中止に至った有害事象の発現割合は, MT-6548 群で 6.6%（10 名），darbepoetin 群で 3.9%（6 名）であった.

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現割合は, MT-6548 群で 7.3%（11 名）, darbepoetin 群で 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，MT-6548 群で 1.3%（2 名），darbepoetin 群で 0.7%（1 名）であった.

死亡に至った有害事象の発現割合は，MT-6548 群で 0%（0 名）, darbepoetin 群で 0.7%（1 名）であった.

表 2.7.6.25－186　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	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

2)　有害事象及び副作用

有害事象及び副作用を表 2.7.6.25－187 及び表 2.7.6.25－188 に示した.

有害事象のうち，MT-6548 群で発現割合が 20%以上の SOC は，「感染症および寄生虫症」｛MT-6548 群：49.0%（74 名），darbepoetin 群：49.7%（76 名），以下，同順で記載｝，「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 群と比較して発現割合が 10%以上高かった SOC は認められなかった．副作用のうち，MT-6548 群で発現割合が 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.

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 名），darbepoetin 群：28.1%（43 名），以下，同順で記載｝，「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，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．MT-6548 群で発現割合が 5%以上の副作用は認められず，MT-6548 群で発現割合が最も高かった副作用は「下痢」｛4.0%（6 名），0%｝，次いで「悪心」｛2.0%（3 名），0%｝であった．本治験では，副作用が darbepoetin 群と比較して MT-6548 群に多く認められたが，発現割合に両群で差が認められた主な副作用は「下痢」であった.

darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で有害事象及び副作用の発現割合が高かった「下痢」，darbepoetin 群と比較して有害事象の発現割合が高かった「末梢性浮腫」，「嘔吐」及び「発熱」，MT-6548 群で副作用の発現割合が「下痢」に次いで高かった「悪心」に関して，下記に詳細を示した.

「下痢」は，MT-6548 群で 18 名に認められ，2 名は中等度，16 名は軽度，治験薬との因果関係は 6 名が合理的な可能性あり，12 名が合理的な可能性なしと判断され，転帰はいずれも回復であった.「嘔吐」は，MT-6548 群で 10 名に認められ，2 名は中等度，8 名は軽度，治験薬との因果関係はいずれも合理的な可能性なしと判断され，転帰はいずれも回復であった.「悪心」は，有害事象としての発現割合は，MT-6548 群（4.0%）と darbepoetin 群（3.3%）で同程度であった.「悪心」は，MT-6548 群で 6 名に認められ，いずれも軽度，治験薬との因果関係は 3 名が合理的な可能性あり，3 名が合理的な可能性なしと判断され，転帰は 1 名が未回復，5 名が回復であった.「末梢性浮腫」は，MT-6548 群で 11 名に認められ，2 名は中等度，9 名は軽度，治験薬との因果関係は 1 名が合理的な可能性あり，10 名が合理的な可能性なしと判断され，転帰は 1 名が未回復，10 名が軽快又は回復であった.「発熱」は，MT-6548 群で 8 名に認められ，1 名は中等

度，7 名は軽度，治験薬との因果関係はいずれも合理的な可能性なしと判断され，転帰はいずれも回復であった.

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）

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		136(90.1)	141(92.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	74(49.0)	76(49.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	37(24.5)	43(28.1)
Conjunctivitis	結膜炎	7(4.6)	4(2.6)
Influenza	インフルエンザ	7(4.6)	2(1.3)
Cystitis	膀胱炎	6(4.0)	9(5.9)
Urinary tract infection	尿路感染	6(4.0)	4(2.6)
Bronchitis	気管支炎	5(3.3)	4(2.6)
Pneumonia	肺炎	4(2.6)	3(2.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	4(2.6)	1(0.7)
Cellulitis	蜂巣炎	3(2.0)	0(0.0)
Otitis media	中耳炎	2(1.3)	2(1.3)
Periodontitis	歯周炎	2(1.3)	2(1.3)
Pharyngitis	咽頭炎	2(1.3)	2(1.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2(1.3)	1(0.7)
Renal cyst infection	腎嚢胞感染	2(1.3)	1(0.7)
Rhinitis	鼻炎	2(1.3)	0(0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	2(1.3)	0(0.0)
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	1(0.7)	4(2.6)
Herpes zoster	帯状疱疹	1(0.7)	4(2.6)
Body tinea	体部白癬	1(0.7)	1(0.7)
Diverticulitis	憩室炎	1(0.7)	1(0.7)
Aspergilloma	アスペルギローマ	1(0.7)	0(0.0)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Gingivitis	歯肉炎	1(0.7)	0(0.0)
Herpes simplex	単純ヘルペス	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)
Pneumonia chlamydial	クラミジア性肺炎	1(0.7)	0(0.0)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1(0.7)	0(0.0)
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	1(0.7)	0(0.0)
Tinea cruris	股部白癬	1(0.7)	0(0.0)
Tonsillitis	扁桃炎	1(0.7)	0(0.0)
Abscess limb	四肢膿瘍	1(0.7)	0(0.0)
Hordeolum	麦粒腫	0(0.0)	2(1.3)
Folliculitis	毛包炎	0(0.0)	1(0.7)
Genital herpes	陰部ヘルペス	0(0.0)	1(0.7)
Laryngitis	喉頭炎	0(0.0)	1(0.7)
Paronychia	爪囲炎	0(0.0)	1(0.7)
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	0(0.0)	1(0.7)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0(0.0)	1(0.7)
Tinea pedis	足部白癬	0(0.0)	1(0.7)
Urethritis	尿道炎	0(0.0)	1(0.7)
Vaginal infection	膣感染	0(0.0)	1(0.7)
Gingival abscess	歯肉膿瘍	0(0.0)	1(0.7)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0(0.0)	1(0.7)
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
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)	6(3.9)
Colon adenoma	大腸腺腫	1(0.7)	0(0.0)
Oral papilloma	口腔乳頭腫	1(0.7)	0(0.0)
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)
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0(0.0)	1(0.7)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0(0.0)	1(0.7)
Renal cancer metastatic	遠隔転移を伴う腎癌	0(0.0)	1(0.7)
Kidney angiomyolipoma	腎血管筋脂肪腫	0(0.0)	1(0.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2(1.3)	8(5.2)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2(1.3)	6(3.9)
Eosinophilia	好酸球増加症	0(0.0)	1(0.7)
Immune thrombocytopenic purpura	免疫性血小板減少性紫斑病	0(0.0)	1(0.7)
Immune system disorders	免疫系障害	3(2.0)	1(0.7)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1(0.7)	1(0.7)
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	1(0.7)	0(0.0)
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー	1(0.7)	0(0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0(0.0)	3(2.0)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0(0.0)	2(1.3)
Hypoparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能低下症	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（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	22(14.6)	34(22.2)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	5(3.3)	4(2.6)
Decreased appetite	食欲減退	3(2.0)	1(0.7)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	2(1.3)	6(3.9)
Dehydration	脱水	2(1.3)	4(2.6)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	2(1.3)	4(2.6)
Diabetes mellitus	糖尿病	2(1.3)	2(1.3)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(0.7)	5(3.3)
Hypoglycaemia	低血糖	1(0.7)	2(1.3)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1(0.7)	2(1.3)
Fluid retention	体液貯留	1(0.7)	1(0.7)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1(0.7)	1(0.7)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1(0.7)	1(0.7)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1(0.7)	1(0.7)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1(0.7)	0(0.0)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1(0.7)	0(0.0)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1(0.7)	0(0.0)
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	1(0.7)	0(0.0)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0(0.0)	1(0.7)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	0(0.0)	1(0.7)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	7(4.6)	8(5.2)
Insomnia	不眠症	6(4.0)	5(3.3)
Depression	うつ病	1(0.7)	1(0.7)
Anxiety	不安	1(0.7)	0(0.0)
Neurosis	神経症	0(0.0)	1(0.7)
Schizophrenia	統合失調症	0(0.0)	1(0.7)
Tic	チック	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Nervous system disorders	神経系障害	10(6.6)	16(10.5)
Headache	頭痛	5(3.3)	7(4.6)
Dizziness	浮動性めまい	2(1.3)	1(0.7)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.7)	1(0.7)
Somnolence	傾眠	1(0.7)	1(0.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1(0.7)	0(0.0)
Hypoglycaemic coma	低血糖昏睡	1(0.7)	0(0.0)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1(0.7)	0(0.0)
Presyncope	失神寸前の状態	1(0.7)	0(0.0)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0(0.0)	2(1.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0(0.0)	1(0.7)
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0(0.0)	1(0.7)
Dizziness postural	体位性めまい	0(0.0)	1(0.7)
Loss of consciousness	意識消失	0(0.0)	1(0.7)
Sciatica	坐骨神経痛	0(0.0)	1(0.7)
Tension headache	緊張性頭痛	0(0.0)	1(0.7)
Tremor	振戦	0(0.0)	1(0.7)
Cognitive disorder	認知障害	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Eye disorders	眼障害	18(11.9)	27(17.6)
Cataract	白内障	4(2.6)	3(2.0)
Dry eye	眼乾燥	4(2.6)	0(0.0)
Blepharitis	眼瞼炎	3(2.0)	2(1.3)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2(1.3)	5(3.3)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2(1.3)	2(1.3)
Glaucoma	緑内障	1(0.7)	1(0.7)
Eczema eyelids	眼瞼湿疹	1(0.7)	0(0.0)
Macular oedema	黄斑浮腫	1(0.7)	0(0.0)
Retinal exudates	網膜滲出物	1(0.7)	0(0.0)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(0.7)	0(0.0)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1(0.7)	0(0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0(0.0)	4(2.6)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0(0.0)	3(2.0)
Eye pruritus	眼そう痒症	0(0.0)	2(1.3)
Asthenopia	眼精疲労	0(0.0)	1(0.7)
Diplopia	複視	0(0.0)	1(0.7)
Eye swelling	眼部腫脹	0(0.0)	1(0.7)
Pinguecula	瞼裂斑	0(0.0)	1(0.7)
Scintillating scotoma	閃輝暗点	0(0.0)	1(0.7)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0(0.0)	1(0.7)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0(0.0)	1(0.7)
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Retinal aneurysm	網膜血管瘤	0(0.0)	1(0.7)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0(0.0)	1(0.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4(2.6)	5(3.3)
Vertigo	回転性めまい	2(1.3)	4(2.6)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	2(1.3)	0(0.0)
Ear congestion	耳閉	1(0.7)	0(0.0)
Meniere's disease	メニエール病	0(0.0)	1(0.7)
Cardiac disorders	心臓障害	11(7.3)	7(4.6)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	3(2.0)	0(0.0)
Atrial fibrillation	心房細動	2(1.3)	0(0.0)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2(1.3)	0(0.0)
Atrial flutter	心房粗動	1(0.7)	0(0.0)
Bradycardia	徐脈	1(0.7)	0(0.0)
Cardiac failure	心不全	1(0.7)	0(0.0)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.7)	0(0.0)
Palpitations	動悸	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)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0(0.0)	2(1.3)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0(0.0)	1(0.7)
Cardiac hypertrophy	心肥大	0(0.0)	1(0.7)
Cardiac valve disease	心臓弁膜疾患	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Vascular disorders	血管障害	8(5.3)	16(10.5)
Hypertension	高血圧	2(1.3)	11(7.2)
Internal haemorrhage	内出血	1(0.7)	2(1.3)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	1(0.7)	0(0.0)
Hypotension	低血圧	1(0.7)	0(0.0)
Varicose vein	静脈瘤	1(0.7)	0(0.0)
Vasculitis	血管炎	1(0.7)	0(0.0)
Vascular rupture	血管破裂	1(0.7)	0(0.0)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0(0.0)	1(0.7)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0(0.0)	1(0.7)
Peripheral artery aneurysm	末梢動脈瘤	0(0.0)	1(0.7)
Hot flush	ほてり	0(0.0)	1(0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	12(7.9)	16(10.5)
Cough	咳嗽	4(2.6)	4(2.6)
Pleural effusion	胸水	2(1.3)	3(2.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2(1.3)	3(2.0)
Pulmonary congestion	肺うっ血	2(1.3)	0(0.0)
Epistaxis	鼻出血	1(0.7)	2(1.3)
Rhinorrhoea	鼻漏	1(0.7)	0(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0(0.0)	2(1.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0(0.0)	1(0.7)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0(0.0)	1(0.7)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（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	59(39.1)	56(36.6)
Diarrhoea	下痢	18(11.9)	8(5.2)
Constipation	便秘	14(9.3)	11(7.2)
Vomiting	嘔吐	10(6.6)	3(2.0)
Nausea	悪心	6(4.0)	5(3.3)
Dental caries	齲歯	4(2.6)	4(2.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3(2.0)	2(1.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3(2.0)	2(1.3)
Abdominal pain	腹痛	3(2.0)	0(0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2(1.3)	3(2.0)
Stomatitis	口内炎	2(1.3)	3(2.0)
Chronic gastritis	慢性胃炎	2(1.3)	2(1.3)
Gastritis	胃炎	2(1.3)	1(0.7)
Periodontal disease	歯周病	1(0.7)	3(2.0)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1(0.7)	3(2.0)
Haemorrhoids	痔核	1(0.7)	2(1.3)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1(0.7)	1(0.7)
Faeces soft	軟便	1(0.7)	1(0.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1(0.7)	0(0.0)
Diverticulum intestinal	腸憩室	1(0.7)	0(0.0)
Gingival bleeding	歯肉出血	1(0.7)	0(0.0)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1(0.7)	0(0.0)
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	1(0.7)	0(0.0)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（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 polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血	1(0.7)	0(0.0)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0(0.0)	2(1.3)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0(0.0)	1(0.7)
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0(0.0)	1(0.7)
Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	0(0.0)	1(0.7)
Dry mouth	口内乾燥	0(0.0)	1(0.7)
Duodenal polyp	十二指腸ポリープ	0(0.0)	1(0.7)
Enterocolitis	腸炎	0(0.0)	1(0.7)
Faeces discoloured	変色便	0(0.0)	1(0.7)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0(0.0)	1(0.7)
Gingival swelling	歯肉腫脹	0(0.0)	1(0.7)
Pancreatic mass	膵腫瘤	0(0.0)	1(0.7)
Anal haemorrhage	肛門出血	0(0.0)	1(0.7)
Ischaemic enteritis	虚血性小腸炎	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	8(5.3)	5(3.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3(2.0)	2(1.3)
Bile duct stone	胆管結石	1(0.7)	1(0.7)
Cholecystitis	胆嚢炎	1(0.7)	0(0.0)
Cholelithiasis	胆石症	1(0.7)	0(0.0)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1(0.7)	0(0.0)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1(0.7)	0(0.0)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0(0.0)	1(0.7)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0(0.0)	1(0.7)
Liver disorder	肝障害	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	35(23.2)	42(27.5)
Pruritus	そう痒症	7(4.6)	8(5.2)
Eczema	湿疹	5(3.3)	8(5.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	4(2.6)	4(2.6)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	3(2.0)	3(2.0)
Rash	発疹	3(2.0)	2(1.3)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	3(2.0)	1(0.7)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	3(2.0)	1(0.7)
Dry skin	皮膚乾燥	3(2.0)	0(0.0)
Urticaria	蕁麻疹	2(1.3)	2(1.3)
Skin erosion	皮膚びらん	2(1.3)	0(0.0)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1(0.7)	2(1.3)
Drug eruption	薬疹	1(0.7)	1(0.7)
Xeroderma	乾皮症	1(0.7)	1(0.7)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1(0.7)	0(0.0)
Dermatomyositis	皮膚筋炎	1(0.7)	0(0.0)
Prurigo	痒疹	1(0.7)	0(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1(0.7)	0(0.0)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1(0.7)	0(0.0)
Reactive perforating collagenosis	反応性穿孔性膠原線維症	1(0.7)	0(0.0)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0(0.0)	2(1.3)
Dermatitis	皮膚炎	0(0.0)	1(0.7)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Hyperkeratosis	過角化	0(0.0)	1(0.7)
Ingrowing nail	嵌入爪	0(0.0)	1(0.7)
Miliaria	汗疹	0(0.0)	1(0.7)
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	0(0.0)	1(0.7)
Psoriasis	乾癬	0(0.0)	1(0.7)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0(0.0)	1(0.7)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	31(20.5)	35(22.9)
Back pain	背部痛	6(4.0)	5(3.3)
Muscle spasms	筋痙縮	4(2.6)	7(4.6)
Arthritis	関節炎	4(2.6)	2(1.3)
Arthralgia	関節痛	3(2.0)	3(2.0)
Osteoporosis	骨粗鬆症	3(2.0)	1(0.7)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	3(2.0)	1(0.7)
Myalgia	筋肉痛	3(2.0)	0(0.0)
Pain in extremity	四肢痛	2(1.3)	2(1.3)
Synovial cyst	滑液嚢腫	2(1.3)	0(0.0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1(0.7)	4(2.6)
Osteoarthritis	変形性関節症	1(0.7)	4(2.6)
Neck pain	頚部痛	1(0.7)	2(1.3)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1(0.7)	2(1.3)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1(0.7)	1(0.7)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	1(0.7)	1(0.7)
Bursitis	滑液包炎	1(0.7)	0(0.0)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1(0.7)	0(0.0)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1(0.7)	0(0.0)
Tenosynovitis	腱鞘炎	1(0.7)	0(0.0)
Trigger finger	弾発指	1(0.7)	0(0.0)
Muscle disorder	筋障害	0(0.0)	1(0.7)
Periarthritis	関節周囲炎	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Tendonitis	腱炎	0(0.0)	1(0.7)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0(0.0)	1(0.7)
Tendon pain	腱痛	0(0.0)	1(0.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	25(16.6)	31(20.3)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	9(6.0)	14(9.2)
Renal impairment	腎機能障害	8(5.3)	8(5.2)
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)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	2(1.3)	0(0.0)
Haematuria	血尿	1(0.7)	1(0.7)
Oliguria	乏尿	1(0.7)	0(0.0)
Urinary retention	尿閉	1(0.7)	0(0.0)
Azotaemia	高窒素血症	0(0.0)	1(0.7)
Dysuria	排尿困難	0(0.0)	1(0.7)
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	0(0.0)	1(0.7)
Nocturia	夜間頻尿	0(0.0)	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)
Ureterolithiasis	尿管結石症	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	5(3.3)	2(1.3)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	3(2.0)	0(0.0)
Menstruation irregular	不規則月経	1(0.7)	0(0.0)
Nipple pain	乳頭痛	1(0.7)	0(0.0)
Pruritus genital	陰部そう痒症	0(0.0)	1(0.7)
Vulvar erosion	外陰部びらん	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	25(16.6)	16(10.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	11(7.3)	5(3.3)
Pyrexia	発熱	8(5.3)	1(0.7)
Malaise	倦怠感	5(3.3)	1(0.7)
Chest pain	胸痛	2(1.3)	1(0.7)
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	2(1.3)	1(0.7)
Oedema	浮腫	1(0.7)	2(1.3)
Chills	悪寒	1(0.7)	0(0.0)
Face oedema	顔面浮腫	1(0.7)	0(0.0)
Thirst	口渇	1(0.7)	0(0.0)
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	1(0.7)	0(0.0)
Asthenia	無力症	0(0.0)	1(0.7)
Fatigue	疲労	0(0.0)	1(0.7)
Feeling abnormal	異常感	0(0.0)	1(0.7)
Injection site haematoma	注射部位血腫	0(0.0)	1(0.7)
Injection site pain	注射部位疼痛	0(0.0)	1(0.7)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Investigations	臨床検査	13(8.6)	12(7.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	3(2.0)	2(1.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.3)	3(2.0)
Blood pressure increased	血圧上昇	2(1.3)	1(0.7)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2(1.3)	0(0.0)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1(0.7)	1(0.7)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1(0.7)	0(0.0)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1(0.7)	0(0.0)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1(0.7)	0(0.0)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	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)
Blood iron decreased	血中鉄減少	0(0.0)	1(0.7)
Blood pressure decreased	血圧低下	0(0.0)	1(0.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(0.7)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	0(0.0)	1(0.7)
Weight decreased	体重減少	0(0.0)	1(0.7)
Platelet count increased	血小板数増加	0(0.0)	1(0.7)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（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	30(19.9)	26(17.0)
Contusion	挫傷	11(7.3)	7(4.6)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	4(2.6)	2(1.3)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	3(2.0)	2(1.3)
Rib fracture	肋骨骨折	2(1.3)	0(0.0)
Shunt stenosis	シャント狭窄	2(1.3)	0(0.0)
Limb injury	四肢損傷	2(1.3)	0(0.0)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1(0.7)	1(0.7)
Thermal burn	熱傷	1(0.7)	1(0.7)
Animal scratch	動物による引っかき傷	1(0.7)	0(0.0)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1(0.7)	0(0.0)
Hand fracture	手骨折	1(0.7)	0(0.0)
Head injury	頭部損傷	1(0.7)	0(0.0)
Laceration	裂傷	1(0.7)	0(0.0)
Seroma	漿液腫	1(0.7)	0(0.0)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	1(0.7)	0(0.0)
Tendon rupture	腱断裂	1(0.7)	0(0.0)
Excoriation	擦過傷	1(0.7)	0(0.0)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	1(0.7)	0(0.0)
Procedural pain	処置による疼痛	1(0.7)	0(0.0)
Nail injury	爪損傷	1(0.7)	0(0.0)
Eye contusion	眼挫傷	1(0.7)	0(0.0)
Heat illness	熱中症	0(0.0)	3(2.0)

表 2.7.6.25－187　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0 (0.0)	2 (1.3)
Chillblains	凍瘡	0 (0.0)	2 (1.3)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0 (0.0)	2 (1.3)
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)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)
Injury	損傷	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)
Wound	創傷	0 (0.0)	1 (0.7)
Tooth fracture	歯牙破折	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 16.2.5.1
Source: t_14_3_1_2_1.sas

5.3.5.1—8 表 12.2.3—1 より引用

表 2.7.6.25－188　副作用（安全性解析対象集団）

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 drug reaction		20(13.2)	7(4.6)
Nervous system disorders	神経系障害	1(0.7)	1(0.7)
Somnolence	傾眠	1(0.7)	0(0.0)
Dizziness	浮動性めまい	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)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1(0.7)	0(0.0)
Vertigo	回転性めまい	1(0.7)	0(0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1(0.7)	0(0.0)
Palpitations	動悸	1(0.7)	0(0.0)
Vascular disorders	血管障害	1(0.7)	2(1.3)
Hypertension	高血圧	1(0.7)	2(1.3)
Hot flush	ほてり	0(0.0)	1(0.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11(7.3)	1(0.7)
Diarrhoea	下痢	6(4.0)	0(0.0)
Nausea	悪心	3(2.0)	0(0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2(1.3)	1(0.7)
Gastritis	胃炎	1(0.7)	0(0.0)
Faeces soft	軟便	1(0.7)	0(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(0.7)	0(0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.7)	0(0.0)

表 2.7.6.25－188　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA)	System Organ Class Preferred Term (MedDRA/J)	MT-6548(N=151) n (%)	darbepoetin(N=153) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3(2.0)	1(0.7)
Drug eruption	薬疹	1(0.7)	0(0.0)
Eczema	湿疹	1(0.7)	0(0.0)
Pruritus	そう痒症	1(0.7)	0(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0(0.0)	1(0.7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1(0.7)	0(0.0)
Nipple pain	乳頭痛	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	2(1.3)	1(0.7)
Malaise	倦怠感	1(0.7)	0(0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1(0.7)	0(0.0)
Injection site pain	注射部位疼痛	0(0.0)	1(0.7)
Investigations	臨床検査	1(0.7)	1(0.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1(0.7)	1(0.7)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.1
Source: t_14_3_1_3_1.sas

5.3.5.1—8 表 12.2.3—2 より引用

3)　程度別の有害事象

高度と判断された有害事象の発現割合は，MT-6548 群で 7.3%（11 名）であり，内訳は「慢性腎臓病」が 3 名，「蜂巣炎」，「骨髄炎」，「心筋虚血」，「胃炎」，「肩回旋筋腱板症候群」，「腎機能障害」，「末期腎疾患」，「脊椎圧迫骨折」及び「大腿骨頚部骨折」が各 1 名であった．そのうち「蜂巣炎」及び「骨髄炎」は，同一被験者で認められた．darbepoetin 群では 5.9%（9 名）であり，内訳は「急性心不全」が 2 名，「肺炎」，「低ナトリウム血症」，「高マグネシウム血症」，「急性心筋梗塞」，「腰部脊柱管狭窄症」，「慢性腎臓病」，「末期腎疾患」，「腎不全」，「股関節部骨折」及び「骨挫傷」が各 1 名であった．そのうち「急性心不全」，「低ナトリウム血症」及び「腎不全」並びに「急性心不全」及び「慢性腎臓病」は，同一被験者で認められた．MT-6548 群で高度と判断された副作用は，「胃炎」であった．

中等度と判断された有害事象の発現割合は，MT-6548 群で 29.1%（44 名），darbepoetin 群で 27.5%（42 名）であった．

4)　発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象の発現割合は，84 日後まで，85 日後以降 168 日後まで，169 日後以降 252 日後まで，253 日後以降 364 日後まで，365 日後以降が，MT-6548 群でそれぞれ 53.0%（80／151 名），50.0%（72／144 名），55.8%（72／129 名），54.6%（65／119 名），9.0%（10／111 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 49.7%（76／153 名），53.7%（80／149 名），54.3%（76／140 名），63.1%（82／130 名），13.0%（16／123 名）であった．

5)　発現直前の投与量別の有害事象

発現直前の投与量別の総曝露期間（月）あたりの有害事象の発現率は，MT-6548 群では 150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 26.8%（81 件），37.1%（190 件），46.4%（143 件）及び 39.4%（155 件）であり，darbepoetin 群では週あたりの投与量として 0 μg 超 30 μg 以下，30 μg 超 60 μg 以下，60 μg 超 90 μg 以下，90 μg 超 120 μg 以下及び 120 μg 超でそれぞれ 30.8%（391 件），47.5%（119 件），65.9%（32 件），0%（0 件）及び 39.5%（5 件）であった．

なお，MT-6548 群で過量投与のあった被験者 2 名のうち，1 名（被験者識別コード J107101，900 mg を 1 日間服用）は，過量に服用している期間中に有害事象は認められず，別の 1 名（被験者識別コード J103901，750 mg を 12 日間服用）の被験者では，過量に服用している期間中に「胃食道逆流性疾患」及び「胃炎」が認められた．両事象は，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，転帰は回復であった．

6)　累積投与量別の有害事象

累積投与量別の有害事象の発現割合は，最大累積投与量に 0 から 1/4 を乗じた範囲，

1/4 から 2/4 を乗じた範囲，2/4 から 3/4 を乗じた範囲及び 3/4 から 1 を乗じた範囲を累積投与量の分類として，MT-6548 群ではそれぞれ 70.9%（107／151 名），57.6%（76／132 名），51.9%（42／81 名）及び 42.9%（18／42 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 89.5%（137／153 名），81.8%（18／22 名），50.0%（2／4 名）及び 100.0%（1／1 名）であった.

7)　休薬前後別の有害事象

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 週間で 15.2%（5／33 名）及び休薬後 4 週間で 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.

(3)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1)　死亡

darbepoetin 群で，1 名に「急性心筋梗塞」による死亡が認められた．本事象の程度は高度，重篤性は重篤，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．本事象は，治験薬投与 58 日目に発現し，被験者は治験薬投与 60 日目に死亡した．治験責任医師は，治験薬との因果関係について，「エリスロポエチン製剤において Hb 高値の場合，血液粘稠度が上昇することによる心筋梗塞の報告があるが，被験者の Hb 値の経過より，治験薬投与に伴う Hb 値の上昇は見られてないこと，被験者は糖尿病と高血圧を合併しており，心筋梗塞のリスクは高かったことから，治験薬との因果関係はないと考える.」と報告した.

2)　重篤な有害事象及び副作用

重篤な有害事象を表 2.7.6.25－189 に示した.

MT-6548 群で 2 名以上に認められ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，同順で記載｝，「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%｝，「肺炎」｛1.3%（2 名），2.0%（3 名）｝，「腎不全」｛1.3%（2 名），0.7%（1 名）｝，「うっ血性心不全」｛1.3%（2 名），0%｝，及び「脊椎圧迫骨折」｛1.3%（2 名），0%｝であった.

重篤な副作用は，MT-6548 群及び darbepoetin 群で認められなかった.

表 2.7.6.25－189　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

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 2.7.6.25－189　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（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 2.7.6.25－189　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（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 2.7.6.25－189　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（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 2.7.6.25－189　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（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

3)　中止に至った有害事象

MT-6548 群で中止に至った有害事象は,「網膜出血」,「慢性心不全」,「血管破裂」,「腹部不快感」,「下痢」,「胃炎」,「胃腸ポリープ出血」,「皮膚筋炎」,「慢性腎臓病」,「腎機能障害」,「倦怠感」,「ヘモグロビン減少」及び「脊椎圧迫骨折」が各 1 名であった．そのうち「腹部不快感」及び「倦怠感」,「胃腸ポリープ出血」及び「ヘモグロビン減少」並びに「慢性心不全」及び「慢性腎臓病」は，それぞれ同一被験者で認められた．darbepoetin 群で中止に至った有害事象は,「肺炎」,「アルツハイマー型認知症」,「認知障害」,「肝機能異常」,「慢性腎臓病」及び「高窒素血症」が各 1 名であった．

MT-6548 群で中止に至った有害事象のうち, 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「腹部不快感」,「倦怠感」,「網膜出血」,「胃炎」及び「下痢」に関して，詳細を下記に示した．

「腹部不快感」は，中等度，非重篤と判断され，転帰は軽快であった.「倦怠感」は，中等度，非重篤と判断され，転帰は回復であった.「網膜出血」及び「下痢」は，軽度，非重篤と判断され，転帰は回復であった.「胃炎」は，高度，非重篤と判断され，転帰は回復であった．

4)　休薬又は減量に至った有害事象

MT-6548 群で休薬又は減量に至った有害事象は,「下痢」が 3 名（休薬 1 名，減量 2 名）,「慢性心不全」,「心筋虚血」,「胃食道逆流性疾患」,「食道アカラシア」,「胆石症」,「発熱」,「血中クレアチニン増加」及び「くも膜下出血」が各 1 名（休薬）,「良性前立腺肥大症」が 1 名（減量）であった．そのうち「心筋虚血」及び「良性前立腺肥大症」は，同一被験者で認められた．darbepoetin 群で休薬又は減量に至った有害事象は,「高血圧」が 2 名（休薬）,「胃癌」及び「腹部不快感」が各 1 名（休薬）であった．darbepoetin 群で減量に至った有害事象は認められなかった．

MT-6548 群で休薬又は減量に至った有害事象のうち, 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「下痢」（休薬 1 名，減量 2 名）及び「血中クレアチニン増加」に関して，詳細を下記に示した．

被験者識別コード J105401（休薬）及び J100909（減量）に認められた「下痢」はいずれも，中等度，非重篤と判断され，転帰は回復であった．被験者識別コード J100601（減量）に認められた下痢は，軽度，非重篤と判断され，転帰は回復であった.「血中クレアチニン増加」は，軽度，非重篤と判断され，転帰は回復であった．

5)　救済治療に至った有害事象

救済治療に至った有害事象のうち，赤血球輸血による救済治療を行った有害事象は，MT-6548 群で「血管破裂」及び「血管穿刺部位出血」が各 1 名，darbepoetin 群で「出血性胃潰瘍」が 1 名であった．ESA 製剤又は瀉血による救済治療を行った有害事象は，両群で認められなかった．

(4) 臨床検査値の評価

1) 治験期間を通しての臨床検査値

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，52 週後の平均値±SD 及びベースラインからの変化量の平均値±SD は，3.204±1.902 mg/dL 及び 0.660±0.971 mg/dL であった．darbepoetin 群では 20 週後に最大値を示し，20 週後の平均値±SD 及びベースラインからの変化量の平均値±SD は，2.866±1.938 mg/dL 及び 0.283±0.692 mg/dL であり，52 週後の平均値±SD 及びベースラインからの変化量の平均値±SD は，2.774±1.598 mg/dL 及び 0.523±0.843 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 週後に最大となり，52 週後の平均値±SD 及びベースラインからの変化量の平均値±SD は，44.95±19.22 mg/dL 及び 4.51±10.66 mg/dL であった．darbepoetin 群では 48 週後にベースラインからの変化量が最大となり，48 週後の平均値±SD 及びベースラインからの変化量の平均値±SD は，43.90±19.79 mg/dL 及び 6.18±12.74 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 週後に最大となり，52 週後の平均値±SD 及びベースラインからの変化量の平均値±SD は，19.42±11.38 mL/min/1.73m^2 及び -3.64±3.92 mL/min/1.73m^2 であった．darbepoetin 群でも同様に 52 週後にベースラインからの変化量が最大となり，52 週後の平均値±SD 及びベースラインからの変化量の平均値±SD は，21.70±12.08 mL/min/1.73m^2 及び -2.73±3.87 mL/min/1.73m^2 であった．

中性脂肪の平均値は，MT-6548 群では 16 週後に最大値を示し，16 週後の平均値±SD 及びベースラインからの変化量の平均値±SD は，173.1±97.3 mg/dL 及び 30.6±71.4 mg/dL であり，52 週後の平均値±SD 及びベースラインからの変化量の平均値±SD は，156.6±73.7 mg/dL 及び 15.0±59.5 mg/dL であった．darbepoetin 群では，大きな変動を示さなかった．

上記以外に顕著な変動を示した臨床検査値はなかった．

2) 個々の臨床的に重要な異常

SOC「臨床検査」のうち，臨床検査値の異常に関連する有害事象は，MT-6548 群では「血中クレアチニン増加」が 3 名，「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「血中尿酸増加」が各 2 名，「血中トリグリセリド増加」，「血中カリウム減少」，「C－反応性蛋白増加」，「ヘモグロビン減少」，「前立腺特異性抗原増加」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」が各 1 名であり，darbepoetin 群では「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が 3 名，「血中クレアチニン増加」が 2 名，「血中トリグリセリド増加」，「血中鉄減少」，「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」及び「血小板数増加」が各 1 名であった．SOC「代謝および栄養障害」のうち，「高尿酸血症」が MT-6548 群の 5 名及び darbepoetin 群の 4 名に，「高カリウム血症」が MT-6548 群の 1 名及び darbepoetin 群の 5 名に認められた．

また，VEGF がベースラインより後に 200 pg/mL 以上かつベースライン値の 2 倍以上となった被験者は MT-6548 群で 3 名，darbepoetin 群で 0 名であった．本基準に該当した MT-6548 群の 3 名のうち，2 名に SOC「眼障害」に該当する有害事象が認められ，「加齢黄斑変性」が 1 名，「緑内障」が 1 名であった．「加齢黄斑変性」は，治験薬投与 147 日目に発現し，軽度，非重篤，治験薬との合理的な因果関係なしと判断され，転帰は回復であった．「加齢黄斑変性」を認めた被験者は，合併症として「加齢黄斑変性」を有しており，VEGF は，ベースラインで 61.2 pg/mL，12 週後で 152 pg/mL，24 週後で 249 pg/mL，36 週後で 106 pg/mL，52 週後で 88.2 pg/mL であった．「緑内障」は，治験薬投与 195 日目に発現し，軽度，非重篤，治験薬との合理的な因果関係なしと判断され，転帰は軽快であった．「緑内障」を認めた被験者の 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．VEGF がベースラインより後に 200 pg/mL 以上かつベースライン値の 2 倍以上となった MT-6548 群の 3 名において，SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する有害事象の発現は認められなかった．

3)　肝機能の異常が認められた被験者

「AST が基準値上限の 3 倍超」かつ「総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下」に該当した被験者の割合は，MT-6548 群で 1.3%（2 名），darbepoetin 群で 2.6%（4 名）（以下，同順に記載）であり，「AST が基準値上限の 3 倍超」かつ「総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超」に該当した被験者の割合は，それぞれ 0%，0.7%（1 名）であった．「AST が基準値上限の 5 倍超」に該当した被験者の割合は，それぞれ 0.7%（1 名），2.0%（3 名）であり，「AST が基準値上限の 8 倍超」に該当した被験者の割合は，それぞれ 0%，2.0%（3 名）であった．

「ALT が基準値上限の 3 倍超」かつ「総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下」に該当した被験者の割合は，MT-6548 群で 0.7%（1 名），darbepoetin 群で 1.3%（2 名）（以下，同順に記載）であり，「ALT が基準値上限の 3 倍超」かつ「総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超」に該当した被験者の割合は，それぞれ 0%，0.7%（1 名）であった．「ALT が基準値上限の 5 倍超」に該当した被験者の割合は，それぞれ 0%，0.7%（1 名）であり，「ALT が基準値上限の 8 倍超」に該当した被験者は，両群とも認められなかった．

MT-6548 群で上記規準に該当した被験者において，肝機能値が規準に抵触した時点で発現した又は継続していた有害事象のうち，SOC が「臨床検査」又は「肝胆道系障害」である事象は，「胆管結石」が 1 名，「肝機能異常」が 1 名であった．「胆管結石」は，中等度，重篤，治験薬との合理的な因果関係なしと判断され，転帰は回復であった．「肝機能異常」は軽度，非重篤，治験薬との合理的な因果関係なしと判断され，転帰は回復であった．

darbepoetin 群で上記規準に該当した被験者において，肝機能値が規準に抵触した時点で発現した又は継続していた有害事象のうち，SOC が「臨床検査」又は「肝胆道系障

害」である事象は，「胆管結石」が 1 名，「肝機能異常」が 1 名であった．「胆管結石」は，軽度，非重篤，治験薬との合理的な因果関係なしと判断され，転帰は未回復であった．「肝機能異常」は，中等度，重篤，治験薬との合理的な因果関係なしと判断され，処置として治験薬の投与を中止し，転帰は軽快であった．

4)　Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合

全集団における，治療期間中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合の記述統計量を表 2.7.6.25－190 に示した．

全集団における，治療期間中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合は，MT-6548 群で 31.1%（47 名），darbepoetin 群で 49.0%（75 名）であった．また，治療期間中に Hb 値が 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合は，MT-6548 群で 2.6%（4 名），darbepoetin 群で 8.5%（13 名）であった．

Conversion 集団及び Correction 集団で治療期間中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合の記述統計量を表 2.7.6.25－191 及び表 2.7.6.25－192 に示した．

表 2.7.6.25－190　Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合（安全性解析対象集団）

		MT-6548(N=151)			darbepoetin(N=153)		
Criteria	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb >=13.0 g/dL	Baseline	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)
	Baseline < to <= Week 2	135	1 (0.7)	(0.02, 4.06)	136	0 (0.0)	(0.00, 2.68)
	Week 2 < to <= Week 4	138	1 (0.7)	(0.02, 3.97)	139	0 (0.0)	(0.00, 2.62)
	Week 4 < to <= Week 6	140	1 (0.7)	(0.02, 3.92)	143	2 (1.4)	(0.17, 4.96)
	Week 6 < to <= Week 8	137	3 (2.2)	(0.45, 6.27)	140	9 (6.4)	(2.98, 11.85)
	Week 8 < to <= Week 10	129	4 (3.1)	(0.85, 7.75)	136	12 (8.8)	(4.64, 14.91)
	Week 10 < to <= Week 12	138	8 (5.8)	(2.54, 11.10)	139	23 (16.5)	(10.79, 23.79)
	Week 12 < to <= Week 16	131	10 (7.6)	(3.72, 13.59)	135	20 (14.8)	(9.29, 21.95)
	Week 16 < to <= Week 20	126	13 (10.3)	(5.61, 17.00)	139	21 (15.1)	(9.60, 22.16)
	Week 20 < to <= Week 24	120	10 (8.3)	(4.07, 14.79)	137	17 (12.4)	(7.40, 19.12)
	Week 24 < to <= Week 28	115	7 (6.1)	(2.48, 12.14)	129	17 (13.2)	(7.87, 20.26)
	Week 28 < to <= Week 32	114	8 (7.0)	(3.08, 13.36)	128	10 (7.8)	(3.81, 13.90)
	Week 32 < to <= Week 36	108	6 (5.6)	(2.07, 11.70)	125	17 (13.6)	(8.13, 20.88)
	Week 36 < to <= Week 40	107	6 (5.6)	(2.09, 11.81)	126	7 (5.6)	(2.26, 11.11)
	Week 40 < to <= Week 44	101	4 (4.0)	(1.09, 9.83)	118	1 (0.8)	(0.02, 4.63)
	Week 44 < to <= Week 48	99	4 (4.0)	(1.11, 10.02)	115	4 (3.5)	(0.96, 8.67)
	Week 48 < to <= Week 52	113	8 (7.1)	(3.11, 13.47)	124	7 (5.6)	(2.30, 11.29)
	Baseline < to <= Week 52	151	47 (31.1)	(23.85, 39.16)	153	75 (49.0)	(40.86, 57.22)
Hb >=14.0 g/dL	Baseline	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)
	Baseline < to <= Week 2	135	0 (0.0)	(0.00, 2.70)	136	0 (0.0)	(0.00, 2.68)
	Week 2 < to <= Week 4	138	0 (0.0)	(0.00, 2.64)	139	0 (0.0)	(0.00, 2.62)
	Week 4 < to <= Week 6	140	0 (0.0)	(0.00, 2.60)	143	0 (0.0)	(0.00, 2.55)
	Week 6 < to <= Week 8	137	0 (0.0)	(0.00, 2.66)	140	0 (0.0)	(0.00, 2.60)
	Week 8 < to <= Week 10	129	0 (0.0)	(0.00, 2.82)	136	0 (0.0)	(0.00, 2.68)
	Week 10 < to <= Week 12	138	0 (0.0)	(0.00, 2.64)	139	1 (0.7)	(0.02, 3.94)
	Week 12 < to <= Week 16	131	0 (0.0)	(0.00, 2.78)	135	5 (3.7)	(1.21, 8.43)
	Week 16 < to <= Week 20	126	2 (1.6)	(0.19, 5.62)	139	2 (1.4)	(0.17, 5.10)
	Week 20 < to <= Week 24	120	1 (0.8)	(0.02, 4.56)	137	0 (0.0)	(0.00, 2.66)
	Week 24 < to <= Week 28	115	1 (0.9)	(0.02, 4.75)	129	1 (0.8)	(0.02, 4.24)
	Week 28 < to <= Week 32	114	0 (0.0)	(0.00, 3.18)	128	1 (0.8)	(0.02, 4.28)
	Week 32 < to <= Week 36	108	0 (0.0)	(0.00, 3.36)	125	4 (3.2)	(0.88, 7.99)
	Week 36 < to <= Week 40	107	0 (0.0)	(0.00, 3.39)	126	1 (0.8)	(0.02, 4.34)
	Week 40 < to <= Week 44	101	1 (1.0)	(0.03, 5.39)	118	0 (0.0)	(0.00, 3.08)
	Week 44 < to <= Week 48	99	0 (0.0)	(0.00, 3.66)	115	1 (0.9)	(0.02, 4.75)
	Week 48 < to <= Week 52	113	0 (0.0)	(0.00, 3.21)	124	1 (0.8)	(0.02, 4.41)
	Baseline < to <= Week 52	151	4 (2.6)	(0.73, 6.64)	153	13 (8.5)	(4.60, 14.09)

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_8_1_1.sas

5.3.5.1—8 表 12.4.3—1 より引用

表 2.7.6.25－191　Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合（安全性解析対象集団）（Conversion 集団）

		MT-6548(N=80)			darbepoetin(N=82)		
Criteria	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb >=13.0 g/dL	Baseline	80	0 (0.0)	(0.00, 4.51)	82	0 (0.0)	(0.00, 4.40)
	Baseline < to <= Week 2	72	1 (1.4)	(0.04, 7.50)	77	0 (0.0)	(0.00, 4.68)
	Week 2 < to <= Week 4	76	0 (0.0)	(0.00, 4.74)	76	0 (0.0)	(0.00, 4.74)
	Week 4 < to <= Week 6	76	1 (1.3)	(0.03, 7.11)	77	0 (0.0)	(0.00, 4.68)
	Week 6 < to <= Week 8	76	1 (1.3)	(0.03, 7.11)	76	1 (1.3)	(0.03, 7.11)
	Week 8 < to <= Week 10	68	2 (2.9)	(0.36, 10.22)	77	1 (1.3)	(0.03, 7.02)
	Week 10 < to <= Week 12	74	4 (5.4)	(1.49, 13.27)	76	3 (3.9)	(0.82, 11.11)
	Week 12 < to <= Week 16	68	3 (4.4)	(0.92, 12.36)	76	7 (9.2)	(3.78, 18.06)
	Week 16 < to <= Week 20	66	4 (6.1)	(1.68, 14.80)	74	7 (9.5)	(3.89, 18.52)
	Week 20 < to <= Week 24	62	3 (4.8)	(1.01, 13.50)	76	6 (7.9)	(2.95, 16.40)
	Week 24 < to <= Week 28	55	2 (3.6)	(0.44, 12.53)	68	7 (10.3)	(4.24, 20.07)
	Week 28 < to <= Week 32	55	2 (3.6)	(0.44, 12.53)	68	3 (4.4)	(0.92, 12.36)
	Week 32 < to <= Week 36	51	2 (3.9)	(0.48, 13.46)	65	5 (7.7)	(2.54, 17.05)
	Week 36 < to <= Week 40	52	1 (1.9)	(0.05, 10.26)	67	4 (6.0)	(1.65, 14.59)
	Week 40 < to <= Week 44	49	1 (2.0)	(0.05, 10.85)	63	1 (1.6)	(0.04, 8.83)
	Week 44 < to <= Week 48	51	3 (5.9)	(1.23, 16.24)	60	2 (3.3)	(0.41, 11.53)
	Week 48 < to <= Week 52	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)	65	4 (6.2)	(1.70, 15.01)
	Baseline < to <= Week 52	80	13 (16.3)	(8.95, 26.18)	82	29 (35.4)	(25.12, 46.70)
Hb >=14.0 g/dL	Baseline	80	0 (0.0)	(0.00, 4.51)	82	0 (0.0)	(0.00, 4.40)
	Baseline < to <= Week 2	72	0 (0.0)	(0.00, 4.99)	77	0 (0.0)	(0.00, 4.68)
	Week 2 < to <= Week 4	76	0 (0.0)	(0.00, 4.74)	76	0 (0.0)	(0.00, 4.74)
	Week 4 < to <= Week 6	76	0 (0.0)	(0.00, 4.74)	77	0 (0.0)	(0.00, 4.68)
	Week 6 < to <= Week 8	76	0 (0.0)	(0.00, 4.74)	76	0 (0.0)	(0.00, 4.74)
	Week 8 < to <= Week 10	68	0 (0.0)	(0.00, 5.28)	77	0 (0.0)	(0.00, 4.68)
	Week 10 < to <= Week 12	74	0 (0.0)	(0.00, 4.86)	76	0 (0.0)	(0.00, 4.74)
	Week 12 < to <= Week 16	68	0 (0.0)	(0.00, 5.28)	76	2 (2.6)	(0.32, 9.18)
	Week 16 < to <= Week 20	66	0 (0.0)	(0.00, 5.44)	74	0 (0.0)	(0.00, 4.86)
	Week 20 < to <= Week 24	62	0 (0.0)	(0.00, 5.78)	76	0 (0.0)	(0.00, 4.74)
	Week 24 < to <= Week 28	55	1 (1.8)	(0.05, 9.72)	68	0 (0.0)	(0.00, 5.28)
	Week 28 < to <= Week 32	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)	68	1 (1.5)	(0.04, 7.92)
	Week 32 < to <= Week 36	51	0 (0.0)	(0.00, 6.98)	65	1 (1.5)	(0.04, 8.28)
	Week 36 < to <= Week 40	52	0 (0.0)	(0.00, 6.85)	67	1 (1.5)	(0.04, 8.04)
	Week 40 < to <= Week 44	49	0 (0.0)	(0.00, 7.25)	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)
	Week 44 < to <= Week 48	51	0 (0.0)	(0.00, 6.98)	60	1 (1.7)	(0.04, 8.94)
	Week 48 < to <= Week 52	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)	65	1 (1.5)	(0.04, 8.28)
	Baseline < to <= Week 52	80	1 (1.3)	(0.03, 6.77)	82	6 (7.3)	(2.73, 15.25)

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_8_3_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.8.3.1 より引用

表 2.7.6.25－192　Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上になった被験者の割合（安全性解析対象集団）（Correction 集団）

Criteria	Period	MT-6548(N=71)			darbepoetin(N=71)		
		N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb >=13.0 g/dL	Baseline	71	0 (0.0)	(0.00, 5.06)	71	0 (0.0)	(0.00, 5.06)
	Baseline < to <= Week 2	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Week 2 < to <= Week 4	62	1 (1.6)	(0.04, 8.66)	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)
	Week 4 < to <= Week 6	64	0 (0.0)	(0.00, 5.60)	66	2 (3.0)	(0.37, 10.52)
	Week 6 < to <= Week 8	61	2 (3.3)	(0.40, 11.35)	64	8 (12.5)	(5.55, 23.15)
	Week 8 < to <= Week 10	61	2 (3.3)	(0.40, 11.35)	59	11 (18.6)	(9.69, 30.91)
	Week 10 < to <= Week 12	64	4 (6.3)	(1.73, 15.24)	63	20 (31.7)	(20.58, 44.69)
	Week 12 < to <= Week 16	63	7 (11.1)	(4.59, 21.56)	59	13 (22.0)	(12.29, 34.73)
	Week 16 < to <= Week 20	60	9 (15.0)	(7.10, 26.67)	65	14 (21.5)	(12.31, 33.49)
	Week 20 < to <= Week 24	58	7 (12.1)	(4.99, 23.30)	61	11 (18.0)	(9.36, 29.98)
	Week 24 < to <= Week 28	60	5 (8.3)	(2.76, 18.39)	61	10 (16.4)	(8.15, 28.09)
	Week 28 < to <= Week 32	59	6 (10.2)	(3.82, 20.83)	60	7 (11.7)	(4.82, 22.57)
	Week 32 < to <= Week 36	57	4 (7.0)	(1.95, 17.00)	60	12 (20.0)	(10.78, 32.33)
	Week 36 < to <= Week 40	55	5 (9.1)	(3.02, 19.95)	59	3 (5.1)	(1.06, 14.15)
	Week 40 < to <= Week 44	52	3 (5.8)	(1.21, 15.95)	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)
	Week 44 < to <= Week 48	48	1 (2.1)	(0.05, 11.07)	55	2 (3.6)	(0.44, 12.53)
	Week 48 < to <= Week 52	58	8 (13.8)	(6.15, 25.38)	59	3 (5.1)	(1.06, 14.15)
	Baseline < to <= Week 52	71	34 (47.9)	(35.86, 60.08)	71	46 (64.8)	(52.54, 75.76)
Hb >=14.0 g/dL	Baseline	71	0 (0.0)	(0.00, 5.06)	71	0 (0.0)	(0.00, 5.06)
	Baseline < to <= Week 2	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Week 2 < to <= Week 4	62	0 (0.0)	(0.00, 5.78)	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)
	Week 4 < to <= Week 6	64	0 (0.0)	(0.00, 5.60)	66	0 (0.0)	(0.00, 5.44)
	Week 6 < to <= Week 8	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)	64	0 (0.0)	(0.00, 5.60)
	Week 8 < to <= Week 10	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Week 10 < to <= Week 12	64	0 (0.0)	(0.00, 5.60)	63	1 (1.6)	(0.04, 8.53)
	Week 12 < to <= Week 16	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)	59	3 (5.1)	(1.06, 14.15)
	Week 16 < to <= Week 20	60	2 (3.3)	(0.41, 11.53)	65	2 (3.1)	(0.37, 10.68)
	Week 20 < to <= Week 24	58	1 (1.7)	(0.04, 9.24)	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)
	Week 24 < to <= Week 28	60	0 (0.0)	(0.00, 5.96)	61	1 (1.6)	(0.04, 8.80)
	Week 28 < to <= Week 32	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)	60	0 (0.0)	(0.00, 5.96)
	Week 32 < to <= Week 36	57	0 (0.0)	(0.00, 6.27)	60	3 (5.0)	(1.04, 13.92)
	Week 36 < to <= Week 40	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Week 40 < to <= Week 44	52	1 (1.9)	(0.05, 10.26)	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)
	Week 44 < to <= Week 48	48	0 (0.0)	(0.00, 7.40)	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)
	Week 48 < to <= Week 52	58	0 (0.0)	(0.00, 6.16)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Baseline < to <= Week 52	71	3 (4.2)	(0.88, 11.86)	71	7 (9.9)	(4.06, 19.26)

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_8_2_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.8.2.1 より引用

5)　Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満になった被験者の割合

全集団における，治療期間中に Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満になった被験者の割合の記述統計量を表 2.7.6.25－193 に示した.

全集団における，治療期間中に Hb 値が 9.0 g/dL 未満になった被験者の割合は，MT-6548 群で 15.2%（23 名），darbepoetin 群で 6.5%（10 名）であった．また，治療期間中に Hb 値が 8.0 g/dL 未満になった被験者の割合は, MT-6548 群で 3.3%（5 名）, darbepoetin 群で 2.6%（4 名）であった.

Correction 集団で治療期間中に Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満になった被験者の割合の記述統計量を表 2.7.6.25－194 に示した.

表 2.7.6.25－193　Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満になった被験者の割合（安全性解析対象集団）

		MT-6548(N=151)			darbepoetin(N=153)		
Criteria	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb <9.0 g/dL	Baseline	151	8 (5.3)	(2.31, 10.17)	153	7 (4.6)	(1.86, 9.20)
	Baseline < to <= Week 2	135	7 (5.2)	(2.11, 10.39)	136	5 (3.7)	(1.20, 8.37)
	Week 2 < to <= Week 4	138	13 (9.4)	(5.11, 15.57)	139	4 (2.9)	(0.79, 7.20)
	Week 4 < to <= Week 6	140	10 (7.1)	(3.48, 12.74)	143	2 (1.4)	(0.17, 4.96)
	Week 6 < to <= Week 8	137	7 (5.1)	(2.08, 10.24)	140	2 (1.4)	(0.17, 5.07)
	Week 8 < to <= Week 10	129	0 (0.0)	(0.00, 2.82)	136	2 (1.5)	(0.18, 5.21)
	Week 10 < to <= Week 12	138	1 (0.7)	(0.02, 3.97)	139	0 (0.0)	(0.00, 2.62)
	Week 12 < to <= Week 16	131	1 (0.8)	(0.02, 4.18)	135	0 (0.0)	(0.00, 2.70)
	Week 16 < to <= Week 20	126	6 (4.8)	(1.77, 10.08)	139	0 (0.0)	(0.00, 2.62)
	Week 20 < to <= Week 24	120	4 (3.3)	(0.92, 8.31)	137	0 (0.0)	(0.00, 2.66)
	Week 24 < to <= Week 28	115	2 (1.7)	(0.21, 6.14)	129	0 (0.0)	(0.00, 2.82)
	Week 28 < to <= Week 32	114	0 (0.0)	(0.00, 3.18)	128	1 (0.8)	(0.02, 4.28)
	Week 32 < to <= Week 36	108	2 (1.9)	(0.23, 6.53)	125	1 (0.8)	(0.02, 4.38)
	Week 36 < to <= Week 40	107	1 (0.9)	(0.02, 5.10)	126	0 (0.0)	(0.00, 2.89)
	Week 40 < to <= Week 44	101	2 (2.0)	(0.24, 6.97)	118	0 (0.0)	(0.00, 3.08)
	Week 44 < to <= Week 48	99	2 (2.0)	(0.25, 7.11)	115	0 (0.0)	(0.00, 3.16)
	Week 48 < to <= Week 52	113	2 (1.8)	(0.22, 6.25)	124	1 (0.8)	(0.02, 4.41)
	Baseline < to <= Week 52	151	23 (15.2)	(9.91, 21.97)	153	10 (6.5)	(3.18, 11.69)
Hb <8.0 g/dL	Baseline	151	1 (0.7)	(0.02, 3.63)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)
	Baseline < to <= Week 2	135	1 (0.7)	(0.02, 4.06)	136	0 (0.0)	(0.00, 2.68)
	Week 2 < to <= Week 4	138	0 (0.0)	(0.00, 2.64)	139	2 (1.4)	(0.17, 5.10)
	Week 4 < to <= Week 6	140	1 (0.7)	(0.02, 3.92)	143	1 (0.7)	(0.02, 3.83)
	Week 6 < to <= Week 8	137	1 (0.7)	(0.02, 4.00)	140	1 (0.7)	(0.02, 3.92)
	Week 8 < to <= Week 10	129	0 (0.0)	(0.00, 2.82)	136	1 (0.7)	(0.02, 4.03)
	Week 10 < to <= Week 12	138	0 (0.0)	(0.00, 2.64)	139	0 (0.0)	(0.00, 2.62)
	Week 12 < to <= Week 16	131	0 (0.0)	(0.00, 2.78)	135	0 (0.0)	(0.00, 2.70)
	Week 16 < to <= Week 20	126	0 (0.0)	(0.00, 2.89)	139	0 (0.0)	(0.00, 2.62)
	Week 20 < to <= Week 24	120	1 (0.8)	(0.02, 4.56)	137	0 (0.0)	(0.00, 2.66)
	Week 24 < to <= Week 28	115	0 (0.0)	(0.00, 3.16)	129	0 (0.0)	(0.00, 2.82)
	Week 28 < to <= Week 32	114	0 (0.0)	(0.00, 3.18)	128	0 (0.0)	(0.00, 2.84)
	Week 32 < to <= Week 36	108	1 (0.9)	(0.02, 5.05)	125	1 (0.8)	(0.02, 4.38)
	Week 36 < to <= Week 40	107	0 (0.0)	(0.00, 3.39)	126	0 (0.0)	(0.00, 2.89)
	Week 40 < to <= Week 44	101	1 (1.0)	(0.03, 5.39)	118	0 (0.0)	(0.00, 3.08)
	Week 44 < to <= Week 48	99	0 (0.0)	(0.00, 3.66)	115	0 (0.0)	(0.00, 3.16)
	Week 48 < to <= Week 52	113	0 (0.0)	(0.00, 3.21)	124	0 (0.0)	(0.00, 2.93)
	Baseline < to <= Week 52	151	5 (3.3)	(1.08, 7.56)	153	4 (2.6)	(0.72, 6.56)

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_8_6_1.sas

5.3.5.1—8 表 12.4.4—1 より引用

表 2.7.6.25－194　Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満になった被験者の割合（安全性解析対象集団）（Correction 集団）

Criteria	Period	MT-6548(N=71)			darbepoetin(N=71)		
		N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb <9.0 g/dL	Baseline	71	7 (9.9)	(4.06, 19.26)	71	6 (8.5)	(3.16, 17.45)
	Baseline < to <= Week 2	63	2 (3.2)	(0.39, 11.00)	59	3 (5.1)	(1.06, 14.15)
	Week 2 < to <= Week 4	62	5 (8.1)	(2.67, 17.83)	63	2 (3.2)	(0.39, 11.00)
	Week 4 < to <= Week 6	64	3 (4.7)	(0.98, 13.09)	66	1 (1.5)	(0.04, 8.16)
	Week 6 < to <= Week 8	61	2 (3.3)	(0.40, 11.35)	64	2 (3.1)	(0.38, 10.84)
	Week 8 < to <= Week 10	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)	59	2 (3.4)	(0.41, 11.71)
	Week 10 < to <= Week 12	64	1 (1.6)	(0.04, 8.40)	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)
	Week 12 < to <= Week 16	63	1 (1.6)	(0.04, 8.53)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Week 16 < to <= Week 20	60	2 (3.3)	(0.41, 11.53)	65	0 (0.0)	(0.00, 5.52)
	Week 20 < to <= Week 24	58	2 (3.4)	(0.42, 11.91)	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)
	Week 24 < to <= Week 28	60	1 (1.7)	(0.04, 8.94)	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)
	Week 28 < to <= Week 32	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)	60	0 (0.0)	(0.00, 5.96)
	Week 32 < to <= Week 36	57	0 (0.0)	(0.00, 6.27)	60	1 (1.7)	(0.04, 8.94)
	Week 36 < to <= Week 40	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Week 40 < to <= Week 44	52	1 (1.9)	(0.05, 10.26)	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)
	Week 44 < to <= Week 48	48	1 (2.1)	(0.05, 11.07)	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)
	Week 48 < to <= Week 52	58	1 (1.7)	(0.04, 9.24)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Baseline < to <= Week 52	71	9 (12.7)	(5.96, 22.70)	71	5 (7.0)	(2.33, 15.67)
Hb <8.0 g/dL	Baseline	71	1 (1.4)	(0.04, 7.60)	71	0 (0.0)	(0.00, 5.06)
	Baseline < to <= Week 2	63	1 (1.6)	(0.04, 8.53)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Week 2 < to <= Week 4	62	0 (0.0)	(0.00, 5.78)	63	1 (1.6)	(0.04, 8.53)
	Week 4 < to <= Week 6	64	1 (1.6)	(0.04, 8.40)	66	1 (1.5)	(0.04, 8.16)
	Week 6 < to <= Week 8	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)	64	1 (1.6)	(0.04, 8.40)
	Week 8 < to <= Week 10	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)	59	1 (1.7)	(0.04, 9.09)
	Week 10 < to <= Week 12	64	0 (0.0)	(0.00, 5.60)	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)
	Week 12 < to <= Week 16	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Week 16 < to <= Week 20	60	0 (0.0)	(0.00, 5.96)	65	0 (0.0)	(0.00, 5.52)
	Week 20 < to <= Week 24	58	0 (0.0)	(0.00, 6.16)	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)
	Week 24 < to <= Week 28	60	0 (0.0)	(0.00, 5.96)	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)
	Week 28 < to <= Week 32	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)	60	0 (0.0)	(0.00, 5.96)
	Week 32 < to <= Week 36	57	0 (0.0)	(0.00, 6.27)	60	1 (1.7)	(0.04, 8.94)
	Week 36 < to <= Week 40	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Week 40 < to <= Week 44	52	0 (0.0)	(0.00, 6.86)	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)
	Week 44 < to <= Week 48	48	0 (0.0)	(0.00, 7.40)	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)
	Week 48 < to <= Week 52	58	0 (0.0)	(0.00, 6.16)	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)
	Baseline < to <= Week 52	71	2 (2.8)	(0.34, 9.81)	71	3 (4.2)	(0.88, 11.86)

Note(s): N*: number of subjects in each period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_8_7_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.8.7.1 より引用

6)　Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合

全集団における，治療期間中に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合の記述統計量を表 2.7.6.25－195 に示した．

全集団における，治療期間中に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合は，MT-6548 群で 2.7%（4 名），darbepoetin 群で 1.3%（2 名）であった．MT-6548 群の当該被験者は，いずれも Correction 集団の被験者であった．

Conversion 集団及び Correction 集団で治療期間中に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合の記述統計量を表 2.7.6.25－196 及び表 2.7.6.25－197 に示した．

表 2.7.6.25－195　Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合（安全性解析対象集団）

		MT-6548(N=151)			darbepoetin(N=153)		
Criteria	Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Increase of >0.5 g/dL/week in Hb	Week 4	149	4 (2.7)	(0.74, 6.73)	153	1 (0.7)	(0.02, 3.59)
	Week 8	145	0 (0.0)	(0.00, 2.51)	151	1 (0.7)	(0.02, 3.63)
	Week 12	145	0 (0.0)	(0.00, 2.51)	148	0 (0.0)	(0.00, 2.46)
	Week 16	143	0 (0.0)	(0.00, 2.55)	148	0 (0.0)	(0.00, 2.46)
	Week 20	140	0 (0.0)	(0.00, 2.60)	144	0 (0.0)	(0.00, 2.53)
	Week 24	132	0 (0.0)	(0.00, 2.76)	140	0 (0.0)	(0.00, 2.60)
	Week 28	126	0 (0.0)	(0.00, 2.89)	137	0 (0.0)	(0.00, 2.66)
	Week 32	121	0 (0.0)	(0.00, 3.00)	133	0 (0.0)	(0.00, 2.74)
	Week 36	119	0 (0.0)	(0.00, 3.05)	130	0 (0.0)	(0.00, 2.80)
	Week 40	115	0 (0.0)	(0.00, 3.16)	128	0 (0.0)	(0.00, 2.84)
	Week 44	114	0 (0.0)	(0.00, 3.18)	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)
	Week 48	112	0 (0.0)	(0.00, 3.24)	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)
	Baseline < to <= Week 52	149	4 (2.7)	(0.74, 6.73)	153	2 (1.3)	(0.16, 4.64)

Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_9_1_1.sas

5.3.5.1—8 表 12.4.5—1 より引用

表 2.7.6.25－196　Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合（安全性解析対象集団）（Conversion 集団）

Criteria	Visit	MT-6548(N=80) N*	MT-6548(N=80) n (%)	MT-6548(N=80) 95% CI of proportion	darbepoetin(N=82) N*	darbepoetin(N=82) n (%)	darbepoetin(N=82) 95% CI of proportion
Increase of >0.5 g/dL/week in Hb	Week 4	80	0 (0.0)	(0.00, 4.51)	82	0 (0.0)	(0.00, 4.40)
	Week 8	77	0 (0.0)	(0.00, 4.68)	81	0 (0.0)	(0.00, 4.45)
	Week 12	77	0 (0.0)	(0.00, 4.68)	80	0 (0.0)	(0.00, 4.51)
	Week 16	76	0 (0.0)	(0.00, 4.74)	80	0 (0.0)	(0.00, 4.51)
	Week 20	73	0 (0.0)	(0.00, 4.93)	79	0 (0.0)	(0.00, 4.56)
	Week 24	66	0 (0.0)	(0.00, 5.44)	75	0 (0.0)	(0.00, 4.80)
	Week 28	61	0 (0.0)	(0.00, 5.87)	73	0 (0.0)	(0.00, 4.93)
	Week 32	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)	70	0 (0.0)	(0.00, 5.13)
	Week 36	57	0 (0.0)	(0.00, 6.27)	67	0 (0.0)	(0.00, 5.36)
	Week 40	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)	66	0 (0.0)	(0.00, 5.44)
	Week 44	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)	65	0 (0.0)	(0.00, 5.52)
	Week 48	55	0 (0.0)	(0.00, 6.49)	65	0 (0.0)	(0.00, 5.52)
	Baseline < to <= Week 52	80	0 (0.0)	(0.00, 4.51)	82	0 (0.0)	(0.00, 4.40)

Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_9_3_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.9.3.1 より引用

表 2.7.6.25－197　Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合（安全性解析対象集団）（Correction 集団）

Criteria	Visit	MT-6548(N=71)			darbepoetin(N=71)		
		N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Increase of >0.5 g/dL/week in Hb	Week 4	69	4 (5.8)	(1.60, 14.18)	71	1 (1.4)	(0.04, 7.60)
	Week 8	68	0 (0.0)	(0.00, 5.28)	70	1 (1.4)	(0.04, 7.70)
	Week 12	68	0 (0.0)	(0.00, 5.28)	68	0 (0.0)	(0.00, 5.28)
	Week 16	67	0 (0.0)	(0.00, 5.36)	68	0 (0.0)	(0.00, 5.28)
	Week 20	67	0 (0.0)	(0.00, 5.36)	65	0 (0.0)	(0.00, 5.52)
	Week 24	66	0 (0.0)	(0.00, 5.44)	65	0 (0.0)	(0.00, 5.52)
	Week 28	65	0 (0.0)	(0.00, 5.52)	64	0 (0.0)	(0.00, 5.60)
	Week 32	62	0 (0.0)	(0.00, 5.78)	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)
	Week 36	62	0 (0.0)	(0.00, 5.78)	63	0 (0.0)	(0.00, 5.69)
	Week 40	60	0 (0.0)	(0.00, 5.96)	62	0 (0.0)	(0.00, 5.78)
	Week 44	59	0 (0.0)	(0.00, 6.06)	60	0 (0.0)	(0.00, 5.96)
	Week 48	57	0 (0.0)	(0.00, 6.27)	60	0 (0.0)	(0.00, 5.96)
	Baseline < to <= Week 52	69	4 (5.8)	(1.60, 14.18)	71	2 (2.8)	(0.34, 9.81)

Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_9_2_1.sas

5.3.5.1—8 表 14.3.9.2.1 より引用

7)　減量・休薬前後の Hb 値

全集団における，治験薬の減量・休薬時及びその 4 週後に最も近い時点の Hb 値と，その間の Hb 値の変化量の記述統計量を表 2.7.6.25－198 に示した.

全集団における，治験薬の減量・休薬時及びその 4 週後に最も近い時点の Hb 値の平均値±SD は，MT-6548 群でそれぞれ 12.87±0.64 g/dL 及び 12.25±0.82 g/dL，その間の Hb 値の変化量の平均値±SD は -0.62±0.78 g/dL，darbepoetin 群でそれぞれ 13.06±0.60 g/dL 及び 12.61±0.82 g/dL，その間の Hb 値の変化量の平均値±SD は -0.44±0.90 g/dL であった.

表 2.7.6.25－198　減量，休薬前後の Hb 値の記述統計量（安全性解析対象集団）

Parameter(unit)	Category	Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
Hb (g/dL)	At interruption or dose reduction	MT-6548	131	12.87	0.64	12.90	(10.0, 14.6)	(12.76, 12.98)
		darbepoetin	182	13.06	0.60	13.00	(10.9, 15.2)	(12.97, 13.15)
	4 weeks after interruption or dose reduction	MT-6548	129	12.25	0.82	12.30	(8.4, 14.6)	(12.11, 12.40)
		darbepoetin	171	12.61	0.82	12.60	(10.3, 15.2)	(12.48, 12.73)
	Difference of Hb	MT-6548	129	-0.62	0.78	-0.50	(-4.4, 1.1)	(-0.76, -0.49)
		darbepoetin	171	-0.44	0.90	-0.40	(-3.0, 2.3)	(-0.57, -0.30)
Interval (days)		MT-6548	129	29.64	5.28	29.00	(12.0, 43.0)	(28.72, 30.55)
		darbepoetin	171	30.20	5.39	29.00	(14.0, 44.0)	(29.39, 31.02)

Note(s): N: Number of interruption or dose reduction according to the dose adjustment algorithm.
Note(s): Difference of Hb: difference of Hb between 2 time points (4 weeks after interruption or dose reduction - At interruption or dose reduction).
Note(s): Interval (days): interval between 'At interruption or dose reduction' and '4 weeks after interruption or dose reduction'.
Note(s): In the case of receiving rescue therapy during the interval the data was excluded from the analysis.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_10_1_1.sas

5.3.5.1—8 表 12.4.6—1 より引用

(5) 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

1) 安静時標準 12 誘導心電図

判定結果がベースラインでは正常又は臨床的に問題とならない異常であったが，24 週後に臨床的に問題となる異常になった被験者は，MT-6548 群及び darbepoetin 群のいずれでも認められなかった.

判定結果がベースラインでは正常又は臨床的に問題とならない異常であったが，52 週後に臨床的に問題となる異常になった被験者は，MT-6548 群でいずれも 0%，darbepoetin 群で 0.8%（1／123 名）及び 0%であった．当該被験者（darbepoetin 群の 1 名）で，52 週後の安静時標準 12 誘導心電図検査実施日に発現した有害事象は，「心室性期外収縮」であった．「心室性期外収縮」は，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断され，転帰は軽快であった.

2) 体重

体重のベースラインから 52 週後の変化量の平均値±SD は, MT-6548 群及び darbepoetin 群で -1.00±2.54 kg 及び -0.12±2.22 kg であった.

3) バイタルサイン

収縮期血圧の 52 週後のベースラインからの変化量の平均値±SD は，MT-6548 群及び darbepoetin 群で -3.6±15.0 mmHg 及び 0.0±17.3 mmHg であった．拡張期血圧のベースラインから 52 週後の変化量の平均値±SD は，MT-6548 群及び darbepoetin 群で -0.8±9.4 mmHg 及び 1.5±11.0 mmHg であった．脈拍のベースラインから 52 週後の変化量の平均値±SD は，MT-6548 群及び darbepoetin 群で 0.4±8.9 beats/min 及び -0.4±9.6 beats/min であった.

4) 眼底検査

判定結果がスクリーニングでは正常又は臨床的に問題とならない異常であったが, 20 週～24 週後に臨床的に問題となる異常になった被験者の割合は, MT-6548 群で 0%及び 2.2%（3／137 名），darbepoetin 群で 0.7%（1／145 名）及び 1.4%（2／145 名）であり，48 週～52 週後に臨床的に問題となる異常になった被験者の割合は，MT-6548 群で 0%及び 0.9%（1／113 名），darbepoetin 群で 1.6%（2／125 名）及び 2.4%（3／125 名）であった.

当該被験者で報告された SOC「眼障害」の有害事象は，MT-6548 群で「加齢黄斑変性」，「黄斑浮腫」及び「網膜静脈閉塞」が各 1 名であり，darbepoetin 群では「網膜出血」が 2 名，「糖尿病網膜症」，「網膜血管瘤」，「黄斑線維症」，「白内障」及び「結膜出血」が各 1 名であった.

なお，SOC が「眼障害」の有害事象は，MT-6548 群で「白内障」及び「眼乾燥」が各 4 名，「眼瞼炎」が 3 名，「網膜出血」及び「結膜出血」が各 2 名，「緑内障」，「眼

瞼湿疹」，「黄斑浮腫」，「網膜滲出物」，「網膜静脈閉塞」及び「加齢黄斑変性」が各 1 名，darbepoetin 群で「網膜出血」が 5 名，「アレルギー性結膜炎」が 4 名，「白内障」及び「糖尿病網膜症」が各 3 名，「眼瞼炎」，「結膜出血」及び「眼そう痒症」が各 2 名，「緑内障」，「眼精疲労」，「複視」，「眼部腫脹」，「瞼裂斑」，「閃輝暗点」，「硝子体浮遊物」，「結膜充血」，「後天性涙道狭窄」，「網膜血管瘤」及び「黄斑線維症」が各 1 名で認められた．このうち，MT-6548 群 1 名の「網膜出血」のみが，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．当該事象は，軽度，非重篤であり，処置として治験中止が判断され，転帰は回復であった．なお，本被験者の VEGF はベースラインで 16.1 pg/mL，12 週後で 18.9 pg/mL で推移し，大きな変動は認められなかった．

5)　胸部 X 線検査

判定結果がスクリーニングでは正常又は臨床的に問題とならない異常であったが, 20 週～24 週後に臨床的に問題となる異常になった被験者の割合は, MT-6548 群で 0.7%（1／139 名）及び 2.2%（3／139 名），darbepoetin 群で 0%及び 0.7%（1／144 名）であった．

当該被験者で, 20 週～24 週後の胸部 X 線検査実施日に発現した有害事象は, MT-6548 群で「胸水」，「うっ血性心不全」及び「慢性心不全」が各 1 名であり，darbepoetin 群で「心肥大」が 1 名であった．MT-6548 群で認められた「胸水」は，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断され，転帰は回復であった．「うっ血性心不全」は，中等度，重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断され，転帰は回復であった．「慢性心不全」は，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断され，処置として治験薬を中止し，転帰は回復であった．darbepoetin 群で認められた「心肥大」は，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断され，転帰は未回復であった．

判定結果がスクリーニングでは正常又は臨床的に問題とならない異常であったが, 48 週～52 週後に臨床的に問題となる異常になった被験者の割合は，MT-6548 群でいずれも 0%，darbepoetin 群で 0%及び 0.8%（1／125 名）であった．当該被験者（darbepoetin 群の 1 名）は，20 週～24 週後の胸部 X 線検査実施日に有害事象「心肥大」を発現した被験者であり，48 週～52 週後の胸部 X 線検査実施日に新たな有害事象の発現はなかった．

6)　安全性に関する部分集団解析

有害事象及び副作用の発現割合に関して特筆すべき差を認めた層別因子は認められなかった．

2.7.6.25.3.2 結論

(1) 有効性

全集団における MMRM を用いた 48 週及び 52 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 11.54 g/dL 及び 11.38～11.69 g/dL，darbepoetin 群で 11.63 g/dL 及び 11.48～11.77 g/dL であり，いずれの群も 48 週及び 52 週後の平均 Hb 値の 95%CI は，目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった．

Conversion 集団に関して，MT-6548 群の Hb 値の平均値は，ESA 製剤からの切り替え後に急な変動を認めることなく推移した．その後 Hb 値の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲内に到達後，52 週後まで目標範囲内を維持した．MMRM を用いた 52 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は 11.40 g/dL 及び 11.18～11.63 g/dL であり，目標範囲内であった．Conversion 集団の Hb 値の平均値が切り替え後に上昇した理由は，Conversion（Hb<11.0）集団で認められた切り替え後の Hb 値の平均値の上昇を反映したものと考えられる．一方で，Conversion（Hb≥11.0）集団の Hb 値の平均値は，切り替え後に急な変動を認めることなく，52 週間にわたり目標範囲内で推移した．また，Conversion 集団で Hb 値が目標範囲内であった被験者の割合は，MT-6548 群において 52 週後で 79.2%であり，ベースラインの 45.0%から増加した．

以上より，MT-6548 の Conversion 集団での ESA 製剤からの切替え維持効果が確認された．

Correction 集団に関して，MT-6548 群の Hb 値の平均値はベースライン以降上昇し，8 週後に目標範囲内に到達後，52 週後まで目標範囲内を維持した．MMRM を用いた 52 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は 11.60 g/dL 及び 11.37～11.83 g/dL であり，目標範囲内であった．Correction 集団で Hb 値が目標範囲内であった被験者の割合は，MT-6548 群において 52 週後で 71.4%であり，ベースラインの 15.5%から増加した．

以上より，MT-6548 の Correction 集団での改善維持効果が確認された．

全集団の MMRM を用いた 52 週後のベースラインからの変化量に関して，[redacted]は 52 週後に MT-6548 群で darbepoetin 群と比較して統計学的に有意に[redacted]し[redacted]，MCH 及び MCV は 52 週後に MT-6548 群で darbepoetin 群と比較して統計学的に有意に[redacted]した．MT-6548 群で darbepoetin 群と比較して[redacted]の[redacted]及び[redacted]の[redacted]が認められたことから，MT-6548 により[redacted]が[redacted]する可能性が考えられ，MCV 及び MCH の上昇は当該[redacted]の[redacted]を反映している可能性が考えられた．

全集団の MT-6548 群における EPO の平均値±SD は，ベースラインで 15.37±16.02 mIU/mL，52 週後で 10.88±12.52 mIU/mL であった．また，2 週～52 週後の最大値は 216.0 mIU/mL であり，生理学的な変動の範囲内であった．

(2) 安全性

有害事象の発現割合は，MT-6548 群と darbepoetin 群で同程度であり，副作用の発現割合は，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高かった．

有害事象のうち，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が 10%以上高かった SOC は認められなかった．副作用のうち，MT-6548 群で発現割合が 20%以上の SOC は認められず，最も発現割合が高い副作用の SOC は，「胃腸障害」であった．SOC「胃腸障害」の主な有害事象は「下痢」，「便秘」及び「嘔吐」であり，このうち MT-6548 群で最も発現割合が高かった「下痢」は，darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で有害事象及び副作用の発現割合が高かった．

MT-6548 群で発現割合が 5%以上かつ 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．MT-6548 群で発現割合が 5%以上の副作用は認められず，MT-6548 群で最も発現割合が高い副作用は「下痢」，次いで「悪心」であった．本治験では，副作用が darbepoetin 群と比較して MT-6548 群に多く認められたが，発現割合に両群で差が認められた主な副作用は「下痢」であった．MT-6548 群で認められた「下痢」は，それらの多くが軽度でいずれも回復していること，更に，「下痢」により治験薬の中止に至った被験者は 1 名と少ないことから，安全性への大きな懸念にはならないと考えられた．

MT-6548 群において，死亡に至った有害事象は認められなかった．

重篤な有害事象の発現割合は，MT-6548 群と darbepoetin 群で同程度であった．また，重篤な副作用は，MT-6548 群及び darbepoetin 群で認められなかった．重篤な有害事象は，両群とも原疾患である慢性腎臓病に関連する事象が認められ，それ以外に特定の事象が発現する傾向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，MT-6548 群と darbepoetin 群で同程度であった．休薬又は減量に至った有害事象の発現割合は，MT-6548 群で高かった．休薬又は減量に至った有害事象に関して，MT-6548 群で発現割合が最も高かった事象は「下痢」であり，その他に，特定の事象が発現する傾向は認められなかった．

MT-6548 群で治療期間が長くなるに従って，有害事象の発現割合が高くなる傾向は，認められなかった．MT-6548 群で投与量又は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．MT-6548 の休薬前後で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった．

治験期間中に MT-6548 群で変動があった臨床検査値は，血清クレアチニン，尿素窒素，eGFR 及び中性脂肪であった．血清クレアチニン，尿素窒素及び eGFR の変動に関して，MT-6548 群と darbepoetin 群で大きな差は認められなかった．中性脂肪に関して，臨床的に問題となる顕著な変動は認められなかった．

治療期間中に「AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超」かつ「総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下」，「AST が基準値上限の 5 倍超」に該当した被験者の割合は，MT-6548 群

及び darbepoetin 群のいずれも少数であった．「AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超」かつ「総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超」，「ALT が基準値上限の 5 倍超」，「ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍超」に該当した被験者は，MT-6548 群では認められなかった．

治療期間中に MT-6548 群の安静時標準 12 誘導心電図，体重及びバイタルサインにおいて，特に臨床的に問題となる異常は認めなかった．

眼底検査に関して，判定結果がスクリーニングでは正常又は臨床的に問題とならない異常であったが，20 週～24 週後又は 48 週～52 週後に臨床的に問題となる異常になった被験者の割合は，MT-6548 群及び darbepoetin 群で同程度であった．

また，VEGF がベースラインより後に 200 pg/mL 以上かつベースライン値の 2 倍以上となった被験者は MT-6548 群で 3 名，darbepoetin 群で 0 名であった．MT-6548 群の当該被験者において，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は認められず，SOC「眼障害」に該当する有害事象は 3 名中 2 名に認められ，その内訳は「加齢黄斑変性」及び「緑内障」が各 1 名であった．

胸部 X 線検査に関して，判定結果がスクリーニングでは正常又は臨床的に問題とならない異常であったが，20 週～24 週後に臨床的に問題となる異常になった被験者の割合は両群で同程度であり，48 週～52 週後に臨床的に問題となる異常になった被験者は MT-6548 群では認められなかった．

本治験で設定した初回用量及び維持用量で，Hb 値の過剰な上昇，過度な低下及び急速な上昇は起こしにいと考えられた．また，Hb 値が必要以上に上昇した際に，減量又は休薬することにより，安定した Hb 値のコントロールが可能であると考えられた．

以上の結果から，本治験で，MT-6548 錠の投与による安全性への大きな懸念は認められなかった．

(3)　全般的な結論

保存期慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象に，MT-6548 を初回用量 300 mg/日，維持用量 150～600 mg/日で投与したとき，MT-6548 は Conversion 集団，Correction 集団のいずれにおいても，52 週にわたり良好な Hb 値のコントロールが可能であり，MT-6548 の貧血治療効果が確認された．更に，鉄関連指標等の推移より，MT-6548 が[redacted]を[redacted]することが示唆された．

安全性に関して，MT-6548 群で「下痢」の有害事象及び副作用の発現割合が高かったが，その多くが軽度で回復していること，更に，「下痢」により治験薬の中止に至った被験者は 1 名と少なかったことから，安全性への大きな懸念にはならないと考えられた．また，その他の安全性評価においても，本治験で MT-6548 の投与による安全性に関する大きな懸念は認められなかった．

以上の結果から，MT-6548 は保存期慢性腎臓病に伴う貧血患者に対して，有効かつ安全に使用できると考えられた．

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

2.7.6.25.4.1　治療期間 I 期に発現した死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

被験者識別コード J100202（darbepoetin群）：Pneumonia（肺炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Pneumonia 肺炎	Pneumonia	入院又は入院期間の延長 高度	2018/01/29 （18 日目）	2018/02/19 回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/03/24～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALLOPURINOL（100 mg/日），SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE（50 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE; AZILSARTAN（1 錠/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日，隔日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/01/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/01/29	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/02/15		治験中止

経過

日付	内容
2017/12/14	同意取得
2018/01/12	治療期間 I 期開始
2018/01/29 （SAE 発現日）	2018/01/21 頃より咳が続くと本人から聴取．SpO_2 92 %，湿性咳嗽あり，呼吸音が荒く左肺が弱い． 他院呼吸器科を紹介し受診した．他院受診の結果，他院にて入院となったことを家族から聴取した．
2018/02/12	入院中に輸血 2 単位の実施，2018/02/10 に退院したと聴取した．治療期間 24 週の規定検査実施前の救済治療（輸血）を実施したため，治験中止となった．
2018/03/22	他院レターを確認．他院での精密検査により肺炎と診断されたことを確認し，事象名を肺炎とした．2018/02/19 に本事象について終診となっており転帰を回復とした．

治験責任医師コメント

偶発的な感染による事象であるため治験薬との因果関係は否定できる．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Gastric ulcer haemorrhage（出血性胃潰瘍）

被験者識別コード J100202（darbepoetin群）：Gastric ulcer haemorrhage（出血性胃潰瘍）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Gastric ulcer haemorrhage 出血性胃潰瘍	gastric ulcer haemorrhage	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/02/06 （26 日目）	2018/02/19 回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/03/24～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALLOPURINOL（100 mg/日），SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE（50 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE; AZILSARTAN（1 錠/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日，隔日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/01/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/01/29	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/02/15		治験中止

経過

日付	内容
2017/12/14	同意取得
2018/01/12	治療期間 I 期開始
2018/01/29	2018/01/21 頃より咳が続くと本人から聴取．SpO_2 92%，湿性咳嗽あり，呼吸音が荒く左肺が弱い． 他院呼吸器科を紹介し受診した結果，本日より入院となった．
2018/02/06 （SAE 発現日）	他院入院中．貧血悪化と黒色便あり．消化管出血と診断され輸血． 赤血球濃厚液（RCC）2 単位実施．
2018/02/10	他院を退院した．
2018/02/12	治療期間 24 週の規定検査実施前の救済治療（輸血）を実施したため治験中止となった．
2018/03/22	他院レターを確認した．2018/02/19 に本事象について終診となっており，転帰を回復とした．

治験責任医師コメント

精神的ストレスにより発生したと考えられるため治験薬との因果関係は否定できる．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pneumonia（肺炎）

被験者識別コード J100505（darbepoetin群）：Diverticulitis（憩室炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Diverticulitis 憩室炎	Sigmoid diverticulitis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/25 （68 日目）	2018/12/03 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：56 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/11/01～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LISINOPRIL DIHYDRATE（5 mg/日），AROTINOLOL HYDROCHLORIDE（20 mg/日），AMLODIPINE BESILATE; CANDESARTAN CILEXETIL（1 錠/日），CELECOXIB（100 mg/日），ASTRAGALUS SPP. ROOT; ATRACTYLODES LANCEA RHIZOME; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; SINOMENIUM ACUTUM STEM; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME; ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT（7.5 g/日），NIZATIDINE（75 mg/日），HYALURONATE SODIUM（25 mg/日），METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE（10 mg，1 回），GLUCOSE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（120 mg，3 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/08/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/10/15～2018/11/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，4 週に 1 回
2018/11/22		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/15	同意取得
2018/07/20	治療期間 I 期開始
2018/09/25 （SAE 発現日）	通常来院．被験者より朝方 3 時頃，便に血が混じり今朝 6 時頃は尿に血が混じっており，ぶどう色のおりものがあったとの訴えあり． 血液検査及び尿検査実施． 他院（A 病院）婦人科へ紹介となった．下部消化管内視鏡検査実施．
2018/09/26	9 時頃，家族より，昨日他院（A 病院）へ入院となった旨の情報を得た．退院時期は未定．下部消化管内視鏡検査実施．
2018/09/27	大腸 CT 検査実施．S 状結腸の狭窄により，口側腸管の評価できず．
2018/10/01	診療情報提供書の入手．

日付	内容
2018/10/03	被験者より，退院した旨を聴取．出血の原因特定できず，今後は更に別の病院（B 病院）にて腹部 CT 撮影予定，と被験者より聴取．腹部 CT 撮影時期については未定．被験者本人の治験継続意思を確認した．
2018/10/05	体調変わりなし． 入院していた他院にて 2018/09/27 に大腸 CT 検査実施したことを，診療情報提供書より確認．出血は 2018/09/25 の 1 度きりであることを本人より聴取した．
2018/10/11	入院していた他院（A 病院）からの紹介にて，別の他院（B 病院）にて単純フルオロデオキシグルコース陽電子放射断層撮影（FDG-PET）CT 施行．
2018/10/15	体調変わりなし． 被験者より入院していた他院（A 病院）からの紹介にて，2018/10/11 に別の他院（B 病院）にて PET 検査したことを聴取．
2018/11/09	体調変わりなし． 入院していた A 病院からの紹介にて，2018/11/02 に更に別の病院（C 病院）へ紹介，受診したことを被験者より聴取． 本日午後，C 病院にて MRI 検査実施予定．また今後は C 病院にて下部消化管内視鏡検査，胃カメラ実施予定．
2018/11/09	C 病院にて MRI 実施．
2018/11/13	C 病院にて下部消化管内視鏡検査を実施．検査結果については結腸狭窄，手術予定．
2018/11/20	C 病院にて胃カメラ実施．
2018/11/22	被験者より出血原因を追究するため，今後は C 病院にて手術予定であることを聴取． 被験者より治験中止の申し入れがあり，本日治験中止．
2018/11/26	2018/11/23 から C 病院へ入院した旨，被験者より連絡を受けた．
2018/12/02	2018/12/03 に手術予定である旨，被験者より連絡を受けた．
2018/12/03	C 病院より胃カメラなどの検査に関する診療情報提供書受領．本事象に対する手術実施．
2018/12/10	2018/11/22 の TV18（中止日）から 2018/12/10 の後観察期間終了日までの併用薬，有害事象，他院受診状況を電話にて確認．術後の被験者の安全性に問題ないこと，並びに術後の回復状況を鑑みて年内を目途に退院予定である旨，報告を受けた．
2018/12/17	2018/12/14 に C 病院を退院した旨，被験者より連絡を受けた．
2018/12/27	眼科検査実施．
2019/01/07	本事象に対する追跡調査実施．

治験責任医師コメント

当該被験者は2017年5月31日にも同様の不正出血があり，治験薬との因果関係は否定できると判断した．本事象が原因で被験者は仕事を休業しており，日常生活で多少の支障がある程度であるため，事象の程度を中等度と判断した．被験者より治験中止の申し入れがあったため，2018年11月22日に治験中止と判断した. 他院担当医からの手術情報を入手し, 転帰回復とした.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Heat illness（熱中症），Faeces discoloured（変色便）

被験者識別コード J100603（MT-6548群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Aggravation of chronic renal failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/19 （161 日目）	2018/12/20 未回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：59 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/08/-～持続），高血圧症（～持続），高尿酸血症（～持続），慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（CKD-MBD）（～持続），高カリウム血症（～持続），代謝性アシドーシス（～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： TELMISARTAN（40 mg/日），ALISKIREN FUMARATE（300 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），SODIUM BICARBONATE（500 mg/日），BIFIDOBACTERIUM NOS（60 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（11.2 g/日），FERROUS SULFATE（105 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2000 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（2.5 g/日），SODIUM BICARBONATE（1000 mg/日），AZOSEMIDE（60 mg/日），BIXALOMER（1500 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/06/12～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/11～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/08～2018/11/13	MT-6548	600 mg/日
2018/11/13		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/24	同意取得
2018/06/12	治療期間 I 期開始
2018/10/04	下肢浮腫が認められた．尿毒症と見られるが自覚症状がないこと，生活環境の変化による疲れが一時的に出たための腎機能悪化と考え，経過観察とし，2 週間後再診とした．
2018/10/20	自覚症状ないものの，院内での検査結果より透析導入準備が必要と考え，シャント作成のため他院受診を指示した．
2018/10/30	下肢浮腫に変化なし．自覚症状はないものの腎機能悪化が認められたため利尿薬を追加し 2 週間後再診を指示．シャントは 2018/11/03 作成予定とした．
2018/11/03	他院にてシャント作成（日帰り）．
2018/11/13	自覚症状ないものの，腎機能のさらなる悪化が認められたため，透析導入が必要と判断し治験中止，中止時検査（眼科検査以外）を実

日付	内容
2018/11/13（続き）	施した．透析導入要否の判断のため他院への受診を指示した．
2018/11/19 （SAE 発現日）	被験者より，2018/11/20 に透析導入のため他院に入院することになったと連絡を受けた．
2018/11/22	2018/11/20 に透析導入のため他院に入院し，血液透析施行されたことを確認した．
2018/12/04	2018/12/01 に他院を退院，今後は自宅近くのクリニックで維持透析予定との情報を入手した．
2018/12/18	中止時の眼科検査，後観察評価を実施した．入院中の併用薬情報を入手した．
2018/12/20	入院中の血液検査データを入手，転帰は未回復と判断した．

治験責任医師コメント

治験開始後, Hb値はやや低下が見られたものの, 開始前と同等にコントロールできていた. 当初予想していたよりも早期であったが, 本事象は慢性腎不全悪化の自然経過の過程と考えられる．また治験薬の薬理作用を鑑みても治験薬との因果関係はないと判断できる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Oedema peripheral（末梢性浮腫），Pleural effusion（胸水）

被験者識別コード J100701（MT-6548群）：Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Spinal compression fracture 脊椎圧迫骨折	Lumbar spine compression fracture (L2)	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/03 （116 日目）	2019/01/21 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：84 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/09/01～持続），骨粗鬆症（2018/09/03～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），MIGLITOL（150 mg/日），SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM（0.5 錠/日），CILNIDIPINE（5 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），PREDNISOLONE（4 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE（1 滴/日），HYALURONATE SODIUM（3 滴/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），FLURBIPROFEN（160 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（25 mg/日），PREDNISOLONE（3 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/05/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/09～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/07～2019/01/21	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/09	同意取得
2018/05/11	治療期間 I 期開始
2018/09/01	自宅にて家庭菜園の作業後，腰の痛みを感じたが，自宅で安静にして様子を見た.
2018/09/03 （SAE 発現日）	腰の痛みが強くなり，他院受診．腰椎骨折と診断され入院となった.
2018/09/25	被験者より退院した旨，連絡を受けた.
2018/09/26	他院より診療情報提供書入手. 診断名：第 2 腰椎圧迫骨折，骨粗鬆症｛若年成人平均値（YAM）腰椎 86%，左大腿骨頸部 70%｝ 入院中の経過： 2018/09/07 体幹装具（軟性コルセット）での外固定開始. 2018/09/19 骨粗鬆症治療のため，テリパラチド（遺伝子組換え）皮下注 20 μg 投与開始.

日付	内容
2018/09/26（続き）	2018/09/25 症状軽減，自宅療養可能となり，退院.
2018/09/28	骨折リスクを考慮し，明日（2018/09/29）からプレドニゾロンを 7 mg へ減量するよう指示した．腰痛残存しており，今後も他院にてフォロー予定.
2018/10/26	他院でのフォローは終了となり，自然治癒を待つこととなった旨を被験者より聴取した.
2019/01/21	他院からの診療情報提供書より本事象が既往歴となっており，被験者より腰痛はないとのことより回復したと判断した.

治験責任医師コメント

2018年9月3日に骨粗しょう症と診断され，それが原因で第2腰椎圧迫骨折を起こしたと考えられるため，治験薬との因果関係は関連なしと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Blood pressure increased（血圧上昇），Osteoporosis（骨粗鬆症），Urinary tract infection（尿路感染），Aspergilloma（アスペルギローマ）

被験者識別コード J100802（MT-6548群）：Cellulitis（蜂巣炎），Osteomyelitis（骨髄炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cellulitis 蜂巣炎	phlegmon of the left first toe	入院又は入院期間の延長 高度	2018/04/19 （17 日目）	2018/09/19 回復	処置なし	合理的な可能性なし
Osteomyelitis 骨髄炎	osteomyelitis of the left first toe	入院又は入院期間の延長 高度	2018/04/19 （17 日目）	2018/09/19 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/10/31～持続），左第 1 趾皮膚潰瘍（2018/04/05～持続），左足第 2 度熱傷（2018/02/01～2018/03/15 治癒），2 型糖尿病（2017/05/13～持続），慢性腎臓病（2018/02/20～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LINAGLIPTIN（5 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（12 U/日），PIRENOXINE（適量/日），MAGNESIUM OXIDE（330 mg/日），ALPROSTADIL ALFADEX（適量/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），SULFADIAZINE SILVER（適量/日），CEFOTIAM HYDROCHLORIDE（1 g/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/04/03～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/03～	MT-6548	450 mg/日
2018/05/16～	MT-6548	600 mg/日
2018/05/30～	MT-6548	450 mg/日
2018/06/13～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/25～	MT-6548	150 mg/日
2018/09/19	MT-6548	0 mg/日（休薬）

経過

日付	内容
2018/01/31	左足底に水疱形成あり当院消化器科受診．原因不明であったが，スルファジアジン銀クリームにて処置施行し皮膚科受診勧めた．
2018/02/01	当院皮膚科受診．数日前に湯たんぽで低温熱傷したとのエピソードを聴取．左母趾基部に母趾頭大のびらん，周囲皮膚は浸軟認めた．前日同様スルファジアジン銀クリームにて処置施行．自宅でも処置を行ってもらうこととした．
2018/02/20	同意取得
2018/04/03	治療期間 I 期開始
2018/04/05	他院皮膚科受診し，アルプロスタジルアルファデクス軟膏，ゲンタ

日付	内容
2018/04/05（続き）	マイシン硫酸塩軟膏が処方され自宅で毎日処置を行った.
2018/04/17	当院皮膚科受診．この際に皮膚潰瘍形成に関して本人より初めて報告を受けた．左母趾腹に小指頭大の灰黒色壊死あり．趾腹全体から足底にかけて周囲角層下にポケット形成あり．足底から足背，足関節付近まで発赤，腫脹，熱感あり. 糖尿病性皮膚潰瘍，蜂窩織炎と診断した．スルファジアジン銀クリーム処置へ変更．また，セフォチアム塩酸塩 1 g 点滴施行.
2018/04/18	点滴投与のため来院．セフォチアム塩酸塩 1 g 点滴施行.
2018/04/19 （SAE 発現日）	当院皮膚科受診のため来院．2018/04/17 と比較し改善乏しく，局所的に悪化傾向認めた．骨髄炎の評価のため左足 1 趾 X 線撮影実施し，整形外科受診．左母趾末節骨に軽度の骨溶解像あり，骨髄炎疑いにて入院．潰瘍部培養提出し，結果が出るまでは抗生剤指示せず，薬浴後スルファジアジン銀クリーム処置続行.
2018/04/20	有害事象との因果関係は否定できると判断し，MT-6548 継続とした.
2018/04/23	血糖値コントロールまずまずであったが，強い感染状態であるためインスリンスケール打ちを開始した.
2018/04/24	創部培養結果（2018/04/19 提出）：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）（2+），β ストレプトコッカス（2+），セファゾリンナトリウム水和物感受性あり，4 g 分 4 で開始した．薬浴後，スルファジアジン銀クリーム処置も継続.
2018/04/27	高気圧酸素治療開始.
2018/05/02	左母趾切断手術実施．開放創とし，ウェットドレナージ行った.
2018/05/07	創部培養結果（2018/04/27 提出）：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）（1+），β ストレプトコッカス（1+），セファゾリンナトリウム水和物耐性あり投与中止.
2018/05/08	創部培養結果（2018/05/02 提出）：β ストレプトコッカス（2+）
2018/05/09	創部包交施行．排膿認めず，悪臭も消失．薬浴後，ホルムガーゼ使用へ処置変更.
2018/05/14	創部培養結果（2018/05/09 提出）：陰性
2018/05/19	創部培養結果（2018/05/16 提出）：陰性
2018/05/26	高気圧酸素治療終了．創部培養結果（2018/05/23 提出）：陰性
2018/06/01	左母趾創部閉鎖手術予定であったが，肉芽盛り上がり良好であり保存的治療へ方針変更．局所陰圧閉鎖処置を行った.
2018/06/05	創部培養結果（2018/06/01 提出）：陰性
2018/06/09	創部培養結果（2018/06/05 提出）：メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）（+） 陰圧閉鎖処置中止とし，薬浴，ホルムガーゼ処置へ変更した.
2018/06/12	2018/04/19 より蜂窩織炎，骨髄炎の治療のため入院していたが，症状軽快認めたため連日処置へ外来通院してもらうこととし退院した.
2018/06/22	培養結果（2018/06/15 提出）：メチシリン感受性表皮ブドウ球菌（MSSE）（1+）
2018/06/25	当院整形外科外来受診時浸出液増加しており，左下肢熱感・腫脹，左第 1 趾切断創部周囲の浮腫あり．蜂窩織炎再燃のため入院となった．ピペラシリンナトリウム 2 g 投与開始．薬浴，ガーゼ保護の処

日付	内容
	置方法継続.
2018/06/28	全身皮疹，掻痒感出現し，当院皮膚科受診．ピペラシリンナトリウムによる薬疹と診断され，ピペラシリンナトリウム中止．軟膏処方された.
2018/06/29	薬浴後，ホルムガーゼ保護へ処置方法変更.
2018/06/30	薬疹に対しグリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・L-システイン配合注射剤開始.
2018/07/03	皮膚科再診．ピペラシリンナトリウム中止後も皮疹拡大しており，アジルサルタン，リナグリプチンも 2018/07/04 より中止．また，レボセチリジン塩酸塩錠処方となった. 培養結果（2018/06/29 提出）：(–)
2018/07/05	ホルムガーゼでの処置終了．アルプロスタジルアルファデクス投与開始.
2018/07/11	培養結果（2018/07/06 提出）：アシネトバクター（+）
2018/07/17	当院皮膚科再診．全身皮疹消退しており，薬疹の治療終了.
2018/07/19	白糖・ポピドンヨード配合軟膏使用へ処置方法変更.
2018/07/20	培養結果（2018/07/14 提出）：アシネトバクター（+）
2018/07/25	培養結果（2018/07/20 提出）：アシネトバクター（+）
2018/07/27	処置のため通院してもらい外来でフォローしていくこととし，退院となった.
2018/07/31	培養結果（2018/07/27 提出）：(–)
2018/08/18	培養結果（2018/08/03 提出）：(–)
2018/09/12	左足部に表皮剥離あり，白糖・ポピドンヨード配合軟膏使用し処置施行.
2018/09/19	処置のため当院整形外科外来受診．創部乾燥しており処置終了．回復の転帰をとった.

治験責任医師コメント

合併症に糖尿病があり, 皮膚潰瘍形成後の本人の保清が不十分であり潰瘍が悪化, 蜂窩織炎, 骨髄炎へと症状進行し生じた重篤な有害事象であるため.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Drug eruption（薬疹），Skin ulcer（皮膚潰瘍），Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹），Reactive perforating collagenosis（反応性穿孔性膠原線維症），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Abscess limb（四肢膿瘍），Vasculitis（血管炎）

被験者識別コード J100802（MT-6548群）：Cellulitis（蜂巣炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cellulitis 蜂巣炎	phlegmon	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/06/25 （84 日目）	2018/09/19 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/10/31～持続），左第 1 趾皮膚潰瘍（2018/04/05～持続），左足第 2 度熱傷（2018/02/01～2018/03/15 治癒），2 型糖尿病（2017/05/13～持続），慢性腎臓病（2018/02/20～持続），左第 1 趾蜂窩織炎（2018/04/17～持続），左第 1 趾骨髄炎（2018/04/19～2018/06/12 治癒），左第 1 趾切断術（2018/05/02～2018/06/12 治癒）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LINAGLIPTIN（5 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（12 U/日），PIRENOXINE（適量/日），MAGNESIUM OXIDE（330 mg/日），ALPROSTADIL ALFADEX（適量/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），SULFADIAZINE SILVER（適量/日），CEFOTIAM HYDROCHLORIDE（1 g/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM CITRATE DIHYDRATE（1 L/日），INSULIN HUMAN（4 U/日），CEFAZOLIN SODIUM（4 g/日），HEPARIN SODIUM（10 mL/日），INSULIN HUMAN（6 U/日），INSULIN HUMAN（2 U/日），GLUCOSE INJECTION（20 mL/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），CEFAZOLIN SODIUM（3 g/日），INSULIN HUMAN（2 U/日），SODIUM PICOSULFATE（適量/日），SENNOSIDE A+B（12 mg/日），SODIUM BICARBONATE; SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDROUS)（1 錠/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM CITRATE DIHYDRATE（2 L/日），CALCIUM CHLORIDE; MALTOSE MONOHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL/日），CEFAZOLIN SODIUM（2 g/日），GLUCOSE INJECTION（40 mL/日），SEVOFLURANE（15.455 mL，2 回），PROPOFOL（10 mL，1 回），ROCURONIUM BROMIDE（6 mL，2 回），REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE（10.13 mL，1 回），SUGAMMADEX SODIUM（2 mL，1 回），CALCIUM GLUCONATE MONOHYDRATE; GLUCOSE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM CITRATE DIHYDRATE（500 mL，1 回），LIDOCAINE（5 g，1 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），GLUCOSE INJECTION（80 mL/日），HEPARIN SODIUM（20 mL/日），GLUCOSE INJECTION（20 mL/日），HEPARIN SODIUM（10 mL，1 回），GLUCOSE INJECTION（40 mL/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/04/03～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/03～	MT-6548	450 mg/日
2018/05/16～	MT-6548	600 mg/日
2018/05/30～	MT-6548	450 mg/日
2018/06/13～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/25～	MT-6548	150 mg/日
2018/09/19	MT-6548	0 mg/日（休薬）

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/04/03	治療期間 I 期開始
2018/06/12	2018/04/19 より蜂窩織炎，骨髄炎の治療のため入院していたが，症状軽快認めたため連日処置へ外来通院してもらうこととし退院した.
2018/06/22	培養結果（2018/06/15 提出）：メチシリン感受性表皮ブドウ球菌（MSSE）（1+）
2018/06/25（SAE 発現日）	当院整形外科外来受診時浸出液増加しており，左下肢熱感・腫脹，左第 1 趾切断創部周囲の浮腫あり．蜂窩織炎再燃のため入院となった．ピペラシリンナトリウム 2 g 投与開始．薬浴，ガーゼ保護の処置方法継続.
2018/06/28	全身皮疹，掻痒感出現し，当院皮膚科受診．ピペラシリンナトリウムによる薬疹と診断され，ピペラシリンナトリウム中止．軟膏処方された.
2018/06/29	薬浴後，ホルムガーゼ保護へ処置方法変更.
2018/06/30	薬疹に対しグリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・L-システイン配合注射剤開始.
2018/07/03	皮膚科再診．ピペラシリンナトリウム中止後も皮疹拡大しており，アジルサルタン，リナグリプチンも 2018/07/04 より中止．また，レボセチリジン塩酸塩錠処方となった. 培養結果（2018/06/29 提出）：(–)
2018/07/05	ホルムガーゼでの処置終了．アルプロスタジルアルファデクス投与開始.
2018/07/11	培養結果（2018/07/06 提出）：アシネトバクター（+）
2018/07/17	当院皮膚科再診．全身皮疹消退しており，薬疹の治療終了.
2018/07/19	白糖・ポビドンヨード配合軟膏使用へ処置方法変更.
2018/07/20	培養結果（2018/07/14 提出）：アシネトバクター（+）
2018/07/25	培養結果（2018/07/20 提出）：アシネトバクター（+）
2018/07/27	処置のため通院してもらい外来フォローしていくこととし退院となった.
2018/07/31	培養結果（2018/07/27 提出）：(–)
2018/08/18	培養結果（2018/08/03 提出）：(–)
2018/09/12	左足部に表皮剥離あり，白糖・ポビドンヨード配合軟膏使用し処置施行.
2018/09/19	処置のため当院整形外科外来受診．創部乾燥しており処置終了．回

日付	内容
2018/09/19（続き）	復の転帰をとった.

治験責任医師コメント

一度は蜂窩織炎，骨髄炎ともに軽快を認めたが，合併症に糖尿病があり本人の保清が不十分であったために，感染が再燃し蜂窩織炎となった重篤な有害事象であるため.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Osteomyelitis（骨髄炎），Drug eruption（薬疹），Skin ulcer（皮膚潰瘍），Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹），Reactive perforating collagenosis（反応性穿孔性膠原線維症），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Abscess limb（四肢膿瘍），Vasculitis（血管炎）

被験者識別コード J100908（MT-6548群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Exacerbation of chronic kidney disease	入院又は入院期間の延長 高度	2018/08/27 （57 日目）	2019/01/07 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：81 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/06/17～持続），慢性腎臓病（2016/06/14～持続），高血圧症（2006/-/-～持続），高尿酸血症（2016/10/31～持続），高カリウム血症（2018/06/04～持続），代謝性アシドーシス（2017/05/22～持続），甲状腺機能低下症（2018/06/04～持続），左副腎結節（2016/06/14～持続），逆流性食道炎（2017/05/23～持続），不眠症（2016/-/-～持続），骨ミネラル代謝異常（2018/06/18～持続），アレルギー性結膜炎（2018/06/27～持続），便秘症（2018/02/19～持続），眼瞼下垂症（2016/-/-～持続），核性白内障（2018/06/13～持続），内シャント造設術（2018/09/03）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（10 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），TRIAZOLAM（0.25 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1000 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（8 滴/日），SODIUM BICARBONATE（2 g/日），SODIUM BICARBONATE（3 g/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/07/02～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/30～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/27～2018/11/04	MT-6548	600 mg/日
2018/11/05		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/14	同意取得
2018/07/02	治療期間 I 期開始
2018/07/17	院内検査結果で肝酵素増悪あったが，治験薬投与量変更せず経過観察.
2018/07/23	肝機能検査のため来院．院内検査結果，肝酵素改善見られ治験薬投与継続.
2018/07/30	院内検査結果にて，電解質・酸塩基平衡異常増悪傾向，透析治療導入について検討しながら経過観察.
2018/08/27 （SAE 発現日）	被験者及び家族より下肢浮腫の悪化，眼瞼浮腫発現との聴取．慢性腎臓病増悪，浮腫管理目的のため入院となった．体重 51.8 kg.

日付	内容
2018/08/29	院内検査結果，腎機能障害増悪傾向．体重 50.6 kg（-1.2 kg）.
2018/08/30	保存的酸塩基平衡管理が困難となりつつある．内シャント造設を予定した．体重 50.2 kg（-0.4 kg）.
2018/08/31	体重 50.4 kg（+0.2 kg）．浮腫改善なくフロセミド 40 mg 投与開始.
2018/09/01	院内検査結果，Hb 値 8.0 g/dl．貧血増悪傾向．体重 49.8 kg（-0.6 kg）.
2018/09/03	左内シャント造設術施行．手術中疼痛による体動あるもバイタル著変なく経過した. シャント音良好，スリル触知可．体重 48.5 kg（-1.3 kg）.
2018/09/04	体重 48.1 kg（-0.4 kg）．シャント確認. 2018/09/06 に胃カメラ後，退院可能.
2018/09/05	体重 48.8 kg（+0.7 kg）．術創部，疼痛軽度あり.
2018/09/06	院内採血結果，Hb 値 9.0 g/dl．腎機能横ばい．浮腫改善し退院となった.
2018/09/25	腎機能障害増悪傾向.
2018/10/15	浮腫増悪．フロセミド 80 mg へ増量.
2018/11/05	規定外の来院．息苦しいとの訴えあり．体液管理困難であり透析導入とした．2018/11/07 より透析導入予定，治験中止と判断した.
2018/11/06	血液透析導入目的にて入院となった. ポリスチレンスルホン酸カルシウム経口液，炭酸水素ナトリウム錠中止.
2018/11/07	血液透析実施.
2018/11/08	シャント穿刺部は問題なく，血液透析経過も安定．フェブキソスタット，アムロジピンベシル酸塩中止.
2018/11/09	感冒あり，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩顆粒処方.
2018/11/10	血液透析実施．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）30 μg 投与．沈降炭酸カルシウム中止.
2018/11/11	独歩にて退院．今後は他院にて維持透析となった.
2019/01/07	経過安定しており，透析も問題なく施行できている.

治験責任医師コメント

治験薬投与開始時，慢性腎臓病のステージG5A3（末期腎不全）であった．腎機能障害の増悪は自然経過の予測範囲内であり，治験薬との因果関係は否定できると判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hepatic function abnormal（肝機能異常），Vomiting（嘔吐），Blepharitis（眼瞼炎），Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J101001（MT-6548群）：Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cardiac failure congestive うっ血性心不全	worsening of congestive heart failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/10 （141 日目）	2018/10/12 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：85 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/07/20～持続），慢性腎臓病（2017/08/24～持続），高血圧症（1996/02/14～持続），脂質異常症（1996/07/15～持続），高尿酸血症（2017/09/22～持続），前立腺肥大症（2010/09/16～持続），頚動脈狭窄症（2011/08/02～持続），閉塞性動脈硬化症（1996/02/27～持続），腹部大動脈瘤（2017/08/31～持続），陳旧性心筋梗塞（1996/02/14～持続），肺気腫（～持続），尿毒症（2017/10/10～持続），うっ血性心不全（2017/09/22～持続），浮腫（2017/09/22～持続），陳旧性脳梗塞（2011/08/02～持続），高カリウム血症（2017/06/01～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（10 mg/日），TOLVAPTAN（15 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（1 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），NIPRADOLOL（6 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（4 mg/日），NICORANDIL（15 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），NAFTOPIDIL（50 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），FUROSEMIDE（60 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/02/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/31	MT-6548	450 mg/日
2018/08/01		治験中止

経過

日付	内容
2018/01/23	同意取得
2018/02/20	治療期間 I 期開始
2018/07/10 （SAE 発現日）	胸部 X 線にて心拡大，両側胸水貯留を認める．体重増加あり．うっ血性心不全の増悪として，入院加療することとした．
2018/07/17	入院となった． カルペリチド（遺伝子組換え）注射用 1000 μg，輸液用電解質液投与

日付	内容
2018/07/17（続き）	開始.
2018/07/18	カルペリチド（遺伝子組換え）注射用 1000 μg/日投与.
2018/07/19	カルペリチド（遺伝子組換え）注射用 1000 μg/日投与. 体外限外濾過法（ECUM）施行. 2 kg 除水目標とした.
2018/07/20	除水困難であり，透析が必要な状態になったため，シャント造設を家族に説明. 2018/07/26 にシャント造設予定となった. 本日も ECUM 施行. 2 kg 除水.
2018/07/23	腹膜透析を検討するため，腹部 CT 検査施行. 右腹部バイパス軟部組織腫瘤増大が見られた.
2018/07/25	ECUM 施行. 2.2 kg 除水.
2018/07/26	左前腕内シャント造設術施行. 右腹部バイパス部腫瘤穿刺. 血腫と診断.
2018/07/27	ECUM 施行. 血腫増大し，疼痛あり. 腹部血腫切開ドレナージ施行.
2018/07/30	X 線施行. 両側胸水著変なし.
2018/08/01	血腫部位より大量出血あり. 生理食塩液輸液，アトロピン硫酸塩水和物にて軽快. Hb 値 7.0 g/dL. 赤血球液 2 単位輸血施行. 被験者の安全を考慮し，治験継続困難と判断，治験を中止した.
2018/08/03	本日より血液透析導入.
2018/09/19	人工血管修復術施行に対し，右腋窩動脈-総大腿動脈バイパス移植術を施行.
2018/10/03	抜糸施行. 術後経過良好.
2018/10/11	透析後，心臓超音波検査施行.
2018/10/12	本日退院. 昨日の心臓超音波検査の結果，本事象は回復したと判断.

治験責任医師コメント

治験薬投与開始より20週経過しており, 時間的経過から考察すると治験薬との因果関係は否定できる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Constipation（便秘），Renal impairment（腎機能障害），Vascular rupture（血管破裂），Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍），Myalgia（筋肉痛），Insomnia（不眠症），Blood potassium decreased（血中カリウム減少），Atrial flutter（心房粗動）

被験者識別コード J101001（MT-6548群）：Vascular rupture（血管破裂）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Vascular rupture 血管破裂	Broken artifical blood vessel	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/23 （154 日目）	2018/10/04 回復	投与中止	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：85 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/07/20～持続），慢性腎臓病（2017/08/24～持続），高血圧症（1996/02/14～持続），脂質異常症（1996/07/15～持続），高尿酸血症（2017/09/22～持続），前立腺肥大症（2010/09/16～持続），頚動脈狭窄症（2011/08/02～持続），閉塞性動脈硬化症（1996/02/27～持続），腹部大動脈瘤（2017/08/31～持続），陳旧性心筋梗塞（1996/02/14～持続），肺気腫（～持続），尿毒症（2017/10/10～持続），うっ血性心不全（2017/09/22～持続），浮腫（2017/09/22～持続），陳旧性脳梗塞（2011/08/02～持続），高カリウム血症（2017/06/01～持続），経皮経管的血管形成術（左 CIA）（1996/03/08～持続），経皮経管的冠動脈形成術（1996/03/14～持続），大動脈・大腿動脈バイパス術（右 CIA）（1996/03/19～持続），経皮経管的血管形成術（左 SFA）（1996/04/12～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（10 mg/日），TOLVAPTAN（15 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（1 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），NIPRADOLOL（6 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（4 mg/日），NICORANDIL（15 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），NAFTOPIDIL（50 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），FUROSEMIDE（60 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），TECHNETIUM TC 99M TETROFOSMIN（888 MBq，1 回），CARPERITIDE（1000 μg/日），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（200 mL/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），SENNA ALEXANDRINA（1.5 g/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; GLUCOSE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE（13560 mL/日），HEPARIN SODIUM（250 U，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（36 mg，1 回），SODIUM CHLORIDE（1500 mL/日），POTASSIUM CHLORIDE（20 mL，1 回），PARNAPARIN SODIUM（200 U，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/02/20～2018/07/30	MT-6548	300 mg/日
2018/07/31	MT-6548	450 mg/日
2018/08/01		治験中止

経過

日付	内容
2018/01/23	同意取得
2018/02/20	治療期間 I 期開始
2018/07/17	うっ血性心不全の増悪にて入院.
2018/07/23 （SAE 発現日）	腹部 CT 検査施行．右腹部バイパス軟部組織腫瘤増大が見られた.
2018/07/26	左前腕内シャント造設術施行．右腹部バイパス部腫瘤穿刺．血腫と診断.
2018/07/27	血腫増大し，疼痛あり．腹部血腫切開ドレナージ施行.
2018/08/01	血腫部位より大量出血あり．生理食塩液輸液，アトロピン硫酸塩水和物にて軽快. Hb 値 7.0 g/dL．赤血球液 2 単位輸血施行. 被験者の安全を考慮し，治験継続困難と判断．治験を中止した.
2018/08/02	血腫部局所麻酔下切開．人工血管破綻，断裂あり．右腹壁人工血管修復術施行．Hb 値 8.6 g/dL．赤血球液 2 単位輸血施行.
2018/08/03	血液透析開始．赤血球液 2 単位輸血施行. 人工血管破綻に対し，2018/08/08 に全身麻酔下バイパス術予定とした．皮下血腫及び出血の主な原因が，人工血管の破綻であるため，事象名を皮下血腫から人工血管破綻へと変更した.
2018/09/19	全身麻酔下バイパス術は延期され，本日，右腋窩動脈-総大腿動脈バイパス移植術を施行.
2018/10/03	抜糸施行．術後経過良好．創部離開なし.
2018/10/04	転帰を回復とした.

治験責任医師コメント

人工血管はダクロン製であり，経年変化による硬化性変化を認めていた．破綻部位は特に経年変化が強かったため，破綻したと考えられる.

上記の理由により治験薬との因果関係は否定できると考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cardiac failure congestive（うっ血性心不全），Constipation（便秘），Renal impairment（腎機能障害），Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍），Myalgia（筋肉痛），Insomnia（不眠症），Blood potassium decreased（血中カリウム減少），Atrial flutter（心房粗動）

被験者識別コード J101001（MT-6548群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	renal function aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/26 （157 日目）	2018/10/12 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：85 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/07/20～持続），慢性腎臓病（2017/08/24～持続），高血圧症（1996/02/14～持続），脂質異常症（1996/07/15～持続），高尿酸血症（2017/09/22～持続），前立腺肥大症（2010/09/16～持続），頚動脈狭窄症（2011/08/02～持続），閉塞性動脈硬化症（1996/02/27～持続），腹部大動脈瘤（2017/08/31～持続），陳旧性心筋梗塞（1996/02/14～持続），肺気腫（～持続），尿毒症（2017/10/10～持続），うっ血性心不全（2017/09/22～持続），浮腫（2017/09/22～持続），陳旧性脳梗塞（2011/08/02～持続），高カリウム血症（2017/06/01～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（10 mg/日），TOLVAPTAN（15 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（1 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），NIPRADOLOL（6 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（4 mg/日），NICORANDIL（15 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），NAFTOPIDIL（50 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），FUROSEMIDE（60 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），TECHNETIUM TC 99M TETROFOSMIN（888 MBq，1 回），CARPERITIDE（1000 μg/日），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（200 mL/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），SENNA ALEXANDRINA（1.5 g/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; GLUCOSE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE（13560 mL/日），HEPARIN SODIUM（250 U，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（36 mg，1 回），SODIUM CHLORIDE（1500 mL/日），POTASSIUM CHLORIDE（20 mL，1 回），PARNAPARIN SODIUM（200 U，1 回），CEFOZOPRAN HYDROCHLORIDE（0.5 g/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; GLUCOSE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE（13560 mL，1 回），SODIUM CHLORIDE（1500 mL，1 回），HEPARIN SODIUM（5250 U，1 回），CAMPHOR; MENTHOL; METHYL SALICYLATE（2 枚，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/02/20	MT-6548	300 mg/日
2018/07/31	MT-6548	450 mg/日
2018/08/01		治験中止

経過

日付	内容
2018/01/23	同意取得
2018/02/20	治療期間 I 期開始
2018/07/17	うっ血性心不全の増悪にて入院.
	カルペリチド（遺伝子組換え）注射用 1000 μg/日投与開始.
2018/07/18	カルペリチド（遺伝子組換え）注射用 1000 μg/日投与.
2018/07/19	カルペリチド（遺伝子組換え）注射用 1000 μg/日投与．体外限外濾過法（ECUM）施行．2 kg 除水目標とした.
2018/07/20	除水困難であり，透析が必要な状態になったため，シャント造設を家族に説明．2018/07/26 にシャント造設予定となった.
	本日も ECUM 施行．2 kg 除水.
2018/07/23	腹膜透析を検討するため，腹部 CT 検査施行．右腹部バイパス軟部組織腫瘤増大が見られた.
2018/07/25	ECUM 施行．2.2 kg 除水.
2018/07/26	左前腕内シャント造設術施行．右腹部バイパス部腫瘤穿刺．血腫と
（SAE 発現日）	診断.
2018/07/27	ECUM 施行．血腫増大し，疼痛あり．腹部血腫切開ドレナージ施行.
2018/07/30	X 線施行．両側胸水著変なし.
2018/08/01	血腫部位より大量出血あり．生理食塩液輸液，アトロピン硫酸塩水和物にて軽快.
	Hb 値 7.0 g/dL．赤血球液 2 単位輸血施行．被験者の安全を考慮し，治験継続困難と判断，治験を中止した.
	被験者の安全を考慮し，治験継続困難と判断．治験を中止した.
2018/08/02	血腫部局所麻酔下切開．人工血管破綻，断裂あり．右腹壁人工血管修復術施行．Hb 値 8.6 g/dL．赤血球液 2 単位輸血施行.
2018/08/03	本日より血液透析導入．赤血球液 2 単位輸血施行.
2018/09/19	右腋窩動脈-総大腿動脈バイパス移植術を施行.
2018/10/03	抜糸施行．術後経過良好.
2018/10/12	本日退院．本事象は慢性化し，持続的な透析治療を開始しているため，これ以上の追跡調査は不要と判断.

治験責任医師コメント

治験薬投与開始より20週経過しており, 時間的経過から考察すると治験薬との因果関係は否定できる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）, Constipation（便秘）, Vascular rupture（血管破

裂），Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍），Myalgia（筋肉痛），Insomnia（不眠症），Blood potassium decreased（血中カリウム減少），Atrial flutter（心房粗動）

被験者識別コード J101003（MT-6548 群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	renal function aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/08/07 （141 日目）	2018/10/23 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/25～持続），慢性腎臓病（2016/10/07～持続），高血圧症（2016/10/22～持続），脂質異常症（2016/10/22～持続），2 型糖尿病（2016/10/22～持続），喘息（2016/10/22～持続），高尿酸血症（2016/11/02～持続），前立腺肥大症（2016/11/02～持続），高カリウム血症（2016/10/07～持続），うっ血性心不全（2017/09/14～持続），慢性胃炎（～持続），尿毒症（2017/03/28～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），AZELNIDIPINE; OLMESARTAN MEDOXOMIL（1 錠/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），MONTELUKAST SODIUM（10 mg/日），FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE（2 吸入/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（30 U/日），RABEPRAZOLE SODIUM（5 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 包/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（34 U/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（32 U/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），DUTASTERIDE（0.5 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/03/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/17～	MT-6548	150 mg/日
2018/05/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/10～2018/09/05	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/03/20	治療期間 I 期開始

日付	内容
2018/08/07 （SAE 発現日）	院内の臨床検査値にてクレアチニン 6.69 mg/dL，K 6.9 mEq/L．腎機能悪化．透析準備のため，シャント造設予定となった．
2018/08/08	入院．
2018/08/09	内シャント（左）造設術施行．
2018/08/13	採血施行．クレアチニン 6.14 mg/dL，K 5.1 mEq/L．
2018/08/14	術後，合併症なく経過良好．
2018/08/19	シャント管理も良好に行えているため，退院となった．
2018/09/04	胸部 X 線，CT 検査実施．うっ血傾向を認めた．全身浮腫も著明．うっ血性心不全の増悪にて入院となった．
2018/09/06	透析導入．持続的な透析が必要となった．中止基準に該当するため，本日にて治験中止とした．
2018/09/13	胸部 X 線検査施行．心拡大減少傾向あり．
2018/09/20	心室頻脈発現し，集中治療室（ICU）入室となった．
2018/09/25	シャント狭窄のため経皮的血管形成術（PTA）施行．
2018/09/27	胸部 X 線検査施行．
2018/10/03	本日退院となった．今後も週 3 回の血液維持透析は必要．
2018/10/23	2018/09/25 に後観察期間終了．本事象は慢性化し，持続的な透析治療を開始しているため，これ以上の追跡調査は不要と判断．

治験責任医師コメント

治験薬投与開始より20週経過しているため治験薬との因果関係は否定できる．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cardiac failure congestive（うっ血性心不全），Pneumonia（肺炎），Hypoglycaemic coma（低血糖昏睡），Bronchitis（気管支炎），Dizziness（浮動性めまい），Nausea（悪心），Ventricular tachycardia（心室性頻脈），Hepatic function abnormal（肝機能異常），Shunt stenosis（シャント狭窄），Insomnia（不眠症）

被験者識別コード J101003（MT-6548群）：Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cardiac failure congestive うっ血性心不全	worsening of congestive heart failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/04 （169 日目）	2018/10/20 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/25～持続），慢性腎臓病（2016/10/07～持続），高血圧症（2016/10/22～持続），脂質異常症（2016/10/22～持続），2 型糖尿病（2016/10/22～持続），喘息（2016/10/22～持続），高尿酸血症（2016/11/02～持続），前立腺肥大症（2016/11/02～持続），高カリウム血症（2016/10/07～持続），うっ血性心不全（2017/09/14～持続），慢性胃炎（～持続），尿毒症（2017/03/28～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），AZELNIDIPINE; OLMESARTAN MEDOXOMIL（1 錠/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），MONTELUKAST SODIUM（10 mg/日），FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE（2 吸入/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（30 U/日），RABEPRAZOLE SODIUM（5 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 包/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（34 U/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（32 U/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），DUTASTERIDE（0.5 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（16 U/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（18 mL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/03/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/17～	MT-6548	150 mg/日
2018/05/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/10～2018/09/05	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/03/20	治療期間 I 期開始
2018/09/04 （SAE 発現日）	胸部 X 線，CT 検査実施．うっ血傾向を認めた．全身浮腫も著明． うっ血性心不全の増悪にて入院となった．
2018/09/06	透析導入．持続的な透析が必要となった．中止基準に該当するため，本日にて治験中止とした．
2018/09/13	胸部 X 線検査施行．心拡大減少傾向あり．
2018/09/20	心室頻脈発現し，集中治療室（ICU）入室となった．
2018/09/25	シャント狭窄のため経皮的血管形成術（PTA）施行．
2018/09/27	胸部 X 線検査施行．
2018/10/03	本日退院となった．今後も週 3 回の血液維持透析は必要．
2018/10/20	透析後に CT 施行．
2018/10/22	CT レポートの結果，うっ血性心不全の悪化は回復していると判断．

治験責任医師コメント

治験薬投与開始より24週経過しているため治験薬との因果関係は否定できる．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Renal impairment（腎機能障害），Pneumonia（肺炎），Hypoglycaemic coma（低血糖昏睡），Bronchitis（気管支炎），Dizziness（浮動性めまい），Nausea（悪心），Ventricular tachycardia（心室性頻脈），Hepatic function abnormal（肝機能異常），Shunt stenosis（シャント狭窄），Insomnia（不眠症）

被験者識別コード J101003（MT-6548群）：Pneumonia（肺炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由程度	SAE 発現日（投与開始からの日数）	転帰日転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Pneumonia 肺炎	Bronchopneumonia	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/04（169 日目）	2018/09/14 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/25～持続），慢性腎臓病（2016/10/07～持続），高血圧症（2016/10/22～持続），脂質異常症（2016/10/22～持続），2 型糖尿病（2016/10/22～持続），喘息（2016/10/22～持続），高尿酸血症（2016/11/02～持続），前立腺肥大症（2016/11/02～持続），高カリウム血症（2016/10/07～持続），うっ血性心不全（2017/09/14～持続），慢性胃炎（～持続），尿毒症（2017/03/28～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），AZELNIDIPINE; OLMESARTAN MEDOXOMIL（1 錠/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），MONTELUKAST SODIUM（10 mg/日），FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE（2 吸入/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（30 U/日），RABEPRAZOLE SODIUM（5 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 包/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（34 U/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（32 U/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），DUTASTERIDE（0.5 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（16 U/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（18 mL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/03/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/17～	MT-6548	150 mg/日
2018/05/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/10～2018/09/05	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/03/20	治療期間 I 期開始
2018/09/04 （SAE 発現日）	胸部 X 線，CT 検査実施．気管支肺炎所見あり．C 反応性蛋白（CRP）0.4 mg/dL，WBC 11200/μL. 気管支肺炎にて入院加療となった．注射用アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム 1.5 g 投与開始.
2018/09/06	透析導入．持続的な透析が必要となった．中止基準に該当するため，本日にて治験中止とした.
2018/09/14	2018/09/13 の胸部 X 線結果および本日の検査結果報告書の結果から，転帰を回復とした.

治験責任医師コメント

治験薬投与開始より24週経過しているため治験薬との因果関係は否定できる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Renal impairment（腎機能障害），Cardiac failure congestive（うっ血性心不全），Hypoglycaemic coma（低血糖昏睡），Bronchitis（気管支炎），Dizziness（浮動性めまい），Nausea（悪心），Ventricular tachycardia（心室性頻脈），Hepatic function abnormal（肝機能異常），Shunt stenosis（シャント狭窄），Insomnia（不眠症）

被験者識別コード J101003（MT-6548群）：Hypoglycaemic coma（低血糖昏睡）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由程度	SAE 発現日（投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Hypoglycaemic coma 低血糖昏睡	Diabetic hypoglycemic coma	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/04（169 日目）	2018/09/14 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/25～持続），慢性腎臓病（2016/10/07～持続），高血圧症（2016/10/22～持続），脂質異常症（2016/10/22～持続），2 型糖尿病（2016/10/22～持続），喘息（2016/10/22～持続），高尿酸血症（2016/11/02～持続），前立腺肥大症（2016/11/02～持続），高カリウム血症（2016/10/07～持続），うっ血性心不全（2017/09/14～持続），慢性胃炎（～持続），尿毒症（2017/03/28～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），AZELNIDIPINE; OLMESARTAN MEDOXOMIL（1 錠/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），MONTELUKAST SODIUM（10 mg/日），FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE（2 吸入/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（30 U/日），RABEPRAZOLE SODIUM（5 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 包/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（34 U/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（32 U/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），DUTASTERIDE（0.5 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（16 U/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（18 mL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/03/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/17～	MT-6548	150 mg/日
2018/05/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/10～2018/09/05	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/03/20	治療期間 I 期開始
2018/09/04 （SAE 発現日）	院内検査にて血糖値 38 mg/dL．眠いと訴えあり．意識混濁も認めた．ブドウ糖 1 個内服し，血糖値 58 mg/dL となった．糖尿病性低血糖性昏睡にて入院加療とした． 同日，ブドウ糖注射液 50% 20 mL 2 アンプル投与．血糖値 188 mg/dL となった．インスリンリスプロ混合製剤中止．
2018/09/06	透析導入．持続的な透析が必要となった．中止基準に該当するため，本日にて治験中止とした．
2018/09/13	2018/09/04 より行っていたインスリンスケール対応を中止．
2018/09/14	血糖コントロール良好と判断． 転帰を回復とした．

治験責任医師コメント

当日の朝の血糖値が70 mg/dL台であったがインスリン12単位投与した様子．朝食も少なめであったとのこと．

上記の経緯より発現した事象と考えられる．よって治験薬との因果関係は否定できる．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Renal impairment（腎機能障害），Cardiac failure congestive（うっ血性心不全），Pneumonia（肺炎），Bronchitis（気管支炎），Dizziness（浮動性めまい），Nausea（悪心），Ventricular tachycardia（心室性頻脈），Hepatic function abnormal（肝機能異常），Shunt stenosis（シャント狭窄），Insomnia（不眠症）

被験者識別コード J101102（MT-6548群）：Cholelithiasis（胆石症）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cholelithiasis 胆石症	Cholelithiasis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/02 （134 日目）	2018/12/12 軽快	休薬	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/12/16～持続），胆石症（2018/08/25～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ENALAPRIL MALEATE（10 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（3 mg/日），DIPHENHYDRAMINE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），PIRENOXINE（8 滴/日），HYALURONATE SODIUM（8 滴/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），ENZYME PREPARATIONS（3 錠/日），URSODEOXYCHOLIC ACID（300 mg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/06/22～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/20～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/01～	MT-6548	600 mg/日
2018/11/02～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/11/06		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/28	同意取得
2018/06/22	治療期間 I 期開始
2018/11/02 （SAE 発現日）	被験者から，2018/11/01 に胆石発作で他院受診し入院，胆石除去手術を受けることとなった旨の連絡を受けた．禁食補液で対応． 内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP），放射型コンピュータ断層撮影（ECT）施行，胆道ステント留置． 他院担当医師より本日分から治験薬休薬との連絡を受けた．
2018/11/03	体液貯留あり，フロセミド投与．
2018/11/06	他院担当医師よりダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）投与実施するとの連絡あり．治験中止と判断．ERCP 施行，ステント抜去しバルーンカテーテルでのクリーニング実施．
2018/11/07	経過良好，食事開始．
2018/11/09	入院先院内スタッフより，シャント造設手術を実施したとの連絡を受けた．

日付	内容
2018/11/12	被験者から 2018/11/10 に退院したとの連絡を受けた.

治験責任医師コメント

治験薬開始前より胆石症であったことが推測されるため, 治験薬との因果関係は否定できると考える．入院が必要な事象であるため，重篤な有害事象として判断した.

当該事象については処置のみで痛みが軽減しており, シャントの造設を入院期間中に実施し経過良好のため退院.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Renal impairment（腎機能障害），Retinal haemorrhage（網膜出血），Retinal exudates（網膜滲出物）

被験者識別コード J101102（MT-6548群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	Renal function aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/09 （141 日目）	2018/12/12 軽快	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/12/16～持続），慢性腎臓病（2015/09/-～持続），腎機能の悪化（2018/10/27～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ENALAPRIL MALEATE（10 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（3 mg/日），DIPHENHYDRAMINE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），PIRENOXINE（8 滴/日），HYALURONATE SODIUM（8 滴/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），ENZYME PREPARATIONS（3 錠/日），URSODEOXYCHOLIC ACID（300 mg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），CEFOPERAZONE SODIUM; SULBACTAM SODIUM（2 バッグ/日），ULINASTATIN（150000 U/日），MIDAZOLAM（10 mg/日），GLUCAGON（1 mg/日），FLUMAZENIL（0.5 mg/日），PETHIDINE HYDROCHLORIDE（35 mg/日），FUROSEMIDE（100 mg/日），ULINASTATIN（150000 U/日），FLUMAZENIL（0.5 mg/日），PETHIDINE HYDROCHLORIDE（35 mg/日），FUROSEMIDE（160 mg/日），FUROSEMIDE（200 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/06/22～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/20～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/01～	MT-6548	600 mg/日
2018/11/02～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/11/06		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/28	同意取得
2018/06/22	治療期間 I 期開始
2018/11/02	被験者から，2018/11/01 に胆石発作で他院受診し入院，胆石除去手術を受けることとなった旨の連絡を受けた．禁食補液で対応． 内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP），放射型コンピュータ断層撮影（ECT）施行，胆道ステント留置． 他院担当医師より本日分から治験薬休薬との連絡を受けた．

日付	内容
2018/11/03	体液貯留あり，フロセミド投与.
2018/11/06	他院担当医師よりダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）投与実施するとの連絡あり．治験中止と判断．ERCP 施行，ステント抜去しバルーンカテーテルでのクリーニング実施.
2018/11/07	経過良好，食事開始.
2018/11/09（SAE 発現日）	入院先院内スタッフより，シャント造設手術を実施したとの連絡を受けた.
2018/11/12	被験者から 2018/11/10 に退院したとの連絡を受けた.

治験責任医師コメント

慢性腎臓病の経過で見られる腎機能悪化であるため, 治験薬との因果関係は否定できると考える．入院治療が必要な事象であるため，重篤な有害事象と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cholelithiasis（胆石症），Retinal haemorrhage（網膜出血），Retinal exudates（網膜滲出物）

被験者識別コード J101209（darbepoetin群）：Shunt occlusion（シャント閉塞）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Shunt occlusion シャント閉塞	shunt occlusion	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/12/12 （149 日目）	2018/12/16 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：67 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/04/03～持続），慢性腎臓病（2018/04/03～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： TELMISARTAN（40 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），FLUOCINOLONE ACETONIDE（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg，週 1 回），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（4 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），BETAMETHASONE VALERATE（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/07/31	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/08/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，2 週に 1 回
2018/08/29～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，2 週に 1 回
2018/12/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/06/19	同意取得．シャント音消失．血栓除去では間に合わず，透析必要時に再手術することとした．
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2018/12/04	クレアチニン 6.87 mg/dL，尿素窒素 108.8 mg/dL． 慢性腎不全の悪化による人工透析導入に備えて 2018/12/12 に再内シャント造設予定．
2018/12/12 （SAE 発現日）	再内シャント造設のため入院． 静脈かなり細く，皮膚縫合後音消失．明日右前腕で再増設予定のため，入院延長．
2018/12/13	内シャント造設．
2018/12/14	本日退院予定だったが，術後の血圧変動の確認のため，入院期間の延長とした．合併症である高血圧とシャントの経過観察のため，今回の入院期間の延長は新たな重篤な有害事象には該当しない．
2018/12/16	シャント造設部，血圧問題なく退院となった．

治験責任医師コメント

治験薬投与前からシャント閉塞は合併しており慢性腎不全の悪化による透析導入に備えて，シャント閉塞のため再度内シャント造設とした．よって治験薬との因果関係はなしと判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J101505（darbepoetin群）：Cystitis（膀胱炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cystitis 膀胱炎	Cystitis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/05/26 （5 日目）	2018/06/06 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：83 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/09/30～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（5 mg/日），FEBUXOSTAT（40 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（1 mg/日），SODIUM BICARBONATE（3 g/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），KETOPROFEN（適量，頓用），PIRENOXINE（6 滴/日），TIMOLOL MALEATE; TRAVOPROST（2 滴/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/13	同意取得
2018/05/22	治療期間 I 期開始
2018/05/26 （SAE 発現日）	下腹部痛のため当院救急外来受診．身体所見として右下腹部圧痛（++），単純 CT では炎症所見などは明らかでなかった．消化器肝臓内科にコンサルトし，急性結腸炎の診断で，禁食，補液による入院加療が必要と判断された．
2018/05/27	腎臓・高血圧・内分泌内科に入院．禁食し，セフメタゾール Na 静注，補液を開始．
2018/05/28	尿塗抹よりグラム陰性桿菌及びグラム陽性球菌を検出し，尿路感染疑いとなった．感受性結果が出るまではセフメタゾール Na 静注の方針とした．
2018/05/29	尿培養の結果明らかな起因菌検出せず．下痢等なく，尿路感染が主な原因と考え，昼食より食事再開，補液の減量を検討することとなった．
2018/05/30	腹痛改善傾向，下痢等なし．補液減量し本日で終了とした．
2018/05/31	便培養において菌検出なし，血液培養は本日時点で（–）．セフメタゾール Na 静注を内服へ変更する方針となった．
2018/06/01	セフメタゾール Na 静注終了とし，明日より内服に切り替え．
2018/06/02	臨床検査値全般の回復を確認し，退院となった．

日付	内容
2018/06/02（続き） 2018/06/06	モシフロキサシン塩酸塩錠内服開始. 治療期間 2 週（TV2）のため外来受診. モシフロキサシン塩酸塩錠本日にて内服終了．臨床検査値全般確認し，回復と判断した.

治験責任医師コメント

治験開始前より治験薬と同じダルベポエチンアルファを投与していたため, 治験薬との因果関係はないと判断する．血培，尿培，便培の結果より事象名を急性結腸炎から膀胱炎へ変更.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Constipation（便秘）, Cystitis（膀胱炎）, Vertigo（回転性めまい）, Urethritis（尿道炎）, Gastrointestinal disorder（胃腸障害），Osteoarthritis（変形性関節症），Hypertension（高血圧），Diplopia（複視），Cough（咳嗽）

被験者識別コード J101705（darbepoetin群）：Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	acute myocardial infarction	死に至るもの 高度	2018/01/23 （58 日目）	2018/01/25 死亡	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：56 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/03/-～持続），慢性腎臓病（2015/-/-～持続），高血圧（2012/-/-～持続），糖尿病（2012/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE BESILATE; IRBESARTAN（1 錠/日），TENELIGLIPTIN HYDROBROMIDE（20 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2017/11/27	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2017/12/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2017/12/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/01/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/01/23	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2018/01/25		治験中止

経過

日付	内容
2017/11/06	同意取得
2017/11/27	治療期間 I 期開始
2018/01/23 （SAE 発現日）	被験者より 2018/01/06 に嘔吐し，その後食欲が低下しているとの訴えがあった． ※夜に A 病院に緊急搬送され，治療を受けた．
2018/01/25	2018/01/23 の検査結果で尿素窒素異常値のためアラート発現（90.1 mg/dl） 臨床的な意義（有：尿毒症の疑いがあるため），加療の有無（有），治験継続の可否（否）と判断した．被験者に電話にて連絡を入れたが不通だった．
2018/01/29	被験者の家族から，急性心筋梗塞にて 2018/01/25 に死亡したと連絡を受けた．
2018/02/05	被験者の家族から，搬送先が A 病院と聴取．
2018/02/14	A 病院より診療情報提供書を入手し，※の情報を入手した．

治験責任医師コメント

2018/01/29急性心筋梗塞で死亡したことが発覚，重篤と判断した．エリスロポエチン製剤においてHb高値の場合，血液粘稠度が上昇することによる心筋梗塞の報告があるが，被験者のHb値の経過より，治験薬投与に伴うHb値の上昇は見られてないこと，被験者は糖尿病と高血圧を合併しており，心筋梗塞のリスクは高かったことから，治験薬との因果関係はないと考える．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Vomiting（嘔吐），Decreased appetite（食欲減退），Azotaemia（高窒素血症）

被験者識別コード J101802（darbepoetin群）：Gastric cancer（胃癌）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Gastric cancer 胃癌	Gastric cancer	その他医学的に重要 軽度	2018/05/31 （51 日目）	2019/05/29 未回復	休薬	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：74 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/10/23～持続），高血圧（2012/-/-～持続），脂質異常症（2012/-/-～持続），便秘症（2010/-/-～持続），皮膚色素沈着（2014/-/-～持続），眼乾燥（2016/-/-～持続），大腸ポリープ（2005/12/-～2005/12/-治癒），下垂体先端巨大症（2014/04/-～2014/-/-治癒），経蝶形骨洞手術（2014/04/-～2014/-/-治癒）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： OLMESARTAN MEDOXOMIL（10 mg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），SENNOSIDE A+B（48 mg/日），RIBOFLAVIN TETRABUTYRATE（40 mg/日），PYRIDOXAL PHOSPHATE（20 mg/日），ASCORBIC ACID; CALCIUM PANTOTHENATE（2 g/日），CYSTEINE（80 mg/日），TRANEXAMIC ACID（500 mg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（keishibukuryogankayokuinin）（5 g/日），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/05/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/07/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/08/08～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/10/30	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/11/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/11/29～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/12/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2019/02/22～2019/03/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/03/15	同意取得
2018/04/11	治療期間 I 期開始
2018/05/31	（SAE 発現）
2018/06/06	被験者より下記内容聴取した． 2018/05/24 に A 病院にて胃内視鏡検査実施．2018/05/31 に初期の胃がんとの診断を受けた．2018/06/05 に消化管造影検査を実施．
2018/06/22	被験者より下記内容聴取した．

日付	内容
2018/06/22（続き）	2018/06/21 に A 病院より連絡あり．2018/06/25 に CT 検査と心臓超音波検査を実施予定．2018/07/02 に腹腔鏡での胃がん切除手術予定．2018/06/29 より B 病院へ入院予定．2018/06/29 に検査結果，手術方法，今後の治療方針について説明予定.
2018/06/29	B 病院へ入院.
2018/07/02	腹腔鏡手術で胃がん切除.
2018/07/19	B 病院を退院.
2018/08/08	治療期間 12 週（TV7）のアロワンスが 2018/07/01～2018/07/07 であり，アロワンス中の入院となったため，許容範囲内での来院ができなかったことから，TV7 の規定検査項目は欠測と判断された．また，2018/06/23～2018/08/07 までダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）が休薬となった.
2019/05/29	追跡期間を終了．退院以降，3 ケ月に 1 度の頻度で受診されており，終了時まで再発なし，加療なしとのこと．症状も安定しているため，追跡不要と判断した.

治験責任医師コメント

本事象はダルベポエチンアルファの投与開始6週間経過後に診断されたものであり，内視鏡検査で確認できる悪性腫瘍が発現することは時間的に考えにくく，ダルベポエチンアルファの添付文書に本事象の副作用の記載がないため，治験及び治験薬との因果関係はないと判断した.

術後，本治験薬の投与を再開，また3ケ月に1度の頻度で経過観察しているが，症状安定のため追跡不要と判断した．しかし追跡終了時において手術からの経過日数は1年未満であり，受診頻度も継続することを鑑みると，本事象の転帰は判断できず，未回復とした.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J101901（MT-6548群）：Cataract（白内障）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cataract 白内障	Cataract （right eye）	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/31 （49 日目）	2018/08/01 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：77 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/08/22～持続），白内障（両眼）（2018/05/23～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（20 mg/日），AZILSARTAN（40 mg/日），CILNIDIPINE（20 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），FEBUXOSTAT（30 mg/日），OMEPRAZOLE（10 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（5 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（75 μg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），MOMETASONE FUROATE（適量/日），WHITE SOFT PARAFFIN（適量/日），HEPARINOID（適量，頓用），DIFLUCORTOLONE VALERATE（適量/日），SODIUM BICARBONATE（500 mg/日），FUROSEMIDE（10 mg/日），SODIUM BICARBONATE（1500 mg/日），LEVOFLOXACIN（適量/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/06/13～2018/08/01	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/09	同意取得
2018/06/13	治療期間 I 期開始
2018/07/02	眼科受診．運転免許証更新のため白内障手術希望．2018/07/31 入院，白内障手術（右眼），2018/08/01 退院予定となった． 白内障手術は本人の希望であり，重篤なものではない．
2018/07/31 （SAE 発現日）	入院，白内障手術（右眼）を行った．
2018/08/01	術後経過良好，退院．

治験責任医師コメント

白内障手術は合併症の範囲内であり，治験薬との因果関係はない．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diarrhoea（下痢），Contusion（挫傷），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Chronic kidney disease（慢

性腎臓病）

被験者識別コード J101901（MT-6548群）：Cataract（白内障）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cataract 白内障	Cataract（left eye）	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/08/28 （77 日目）	2018/08/29 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：77 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/08/22～持続），白内障（両眼）（2018/05/23～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（20 mg/日），AZILSARTAN（40 mg/日），CILNIDIPINE（20 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），FEBUXOSTAT（30 mg/日），OMEPRAZOLE（10 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（5 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（75 μg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），MOMETASONE FUROATE（適量/日），WHITE SOFT PARAFFIN（適量/日），HEPARINOID（適量，頓用），DIFLUCORTOLONE VALERATE（適量/日），SODIUM BICARBONATE（500 mg/日），FUROSEMIDE（10 mg/日），SODIUM BICARBONATE（1500 mg/日），LEVOFLOXACIN（適量/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g/日），LIDOCAINE（適量/日），CHONDROITIN SULFATE SODIUM（適量，1 回），HYALURONATE SODIUM（適量，1 回），OFLOXACIN（適量，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE（適量/日），DICLOFENAC SODIUM（適量/日），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（適量/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（200 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（150 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2000 mg/日），FUROSEMIDE（5 mg/日），LEVOFLOXACIN（適量/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/06/13～2018/08/29	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/09	同意取得
2018/06/13	治療期間 I 期開始
2018/07/02	眼科受診．運転免許証更新のため白内障手術希望．2018/07/31 入院，白内障手術（右眼），2018/08/01 退院予定となった． 白内障手術は本人の希望であり，重篤なものではない．
2018/07/31	入院，白内障手術（右眼）を行った．
2018/08/01	術後経過良好，退院．
2018/08/22	眼科受診．反対眼の早期手術希望強いため．左眼白内障手術を下記の日程で行うこととなった．2018/08/28 入院，白内障手術（左眼），

日付	内容
2018/08/22（続き）	2018/08/29 退院予定. 白内障手術は本人の希望であり，重篤なものではない.
2018/08/28 （SAE 発現日）	入院，白内障手術（左眼）を行った.
2018/08/29	退院.

治験責任医師コメント

白内障手術は合併症の範囲内であり，治験薬との因果関係はない.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diarrhoea（下痢），Contusion（挫傷），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

被験者識別コード J102301（darbepoetin群）：Oedema peripheral（末梢性浮腫）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Oedema peripheral 末梢性浮腫	Edema（Both legs）	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/10/26 （155 日目）	2018/11/09 回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：73 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/01/07～持続），慢性腎不全（2014/01/07～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： PREDNISOLONE（5 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（75 µg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），AZILSARTAN（40 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 µg/日），CILNIDIPINE（20 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），FLUVASTATIN SODIUM（30 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），CALCIUM CARBONATE; COLECALCIFEROL; MAGNESIUM CARBONATE（2 錠/日），DOXAZOSIN MESILATE（8 mg/日），DIFENIDOL HYDROCHLORIDE（75 mg/日），EDOXABAN TOSILATE MONOHYDRATE（15 mg/日），DENOSUMAB（60 mg/1 年に 2 回），DOXAZOSIN MESILATE（4 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），SODIUM PICOSULFATE（適量，頓用），FUROSEMIDE（20 mg，2 回），AZOSEMIDE（60 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（100 µg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/06/08	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/06/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/07/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/07/20～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，2 週に 1 回
2018/08/31	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/09/14～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）
2018/10/26		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/23	同意取得
2018/05/25	治療期間 I 期開始
2018/08/15	被験者より両下肢浮腫訴えあり.
2018/09/11	フロセミド投与.
2018/09/12	アゾセミド 30 mg/日から 60 mg/日へ変更.
2018/09/28	フロセミド投与.

日付	内容
2018/10/26 （SAE 発現日） 2018/10/29 2018/11/09	被験者より治験中止の申し出あり，中止時検査の実施. 下肢浮腫軽快せず入院必要と判断. 当院入院. 安静と食事療法にて回復退院.

治験責任医師コメント

安静と食事療法にて回復したことから，慢性腎不全増悪によるものではなく，外来での塩分過剰摂取によるものと思われ，治験薬との因果関係はなしと考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Constipation（便秘），Sciatica（坐骨神経痛）

被験者識別コード J102909（MT-6548群）：Renal failure（腎不全）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal failure 腎不全	Worse of renal failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/14 （148 日目）	2019/01/08 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：84 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/02/16～持続），慢性腎臓病（2018/01/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： SILODOSIN（8 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），MAGNESIUM OXIDE（660 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），INDAPAMIDE（1 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（2.5 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INDOMETACIN（140 mg/日），INDOMETACIN（適量，頓用），SUVOREXANT（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg，1 回），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），DUTASTERIDE（0.5 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（150 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），METHYLDOPA SESQUIHYDRATE（250 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（200 mg/日），METHYLDOPA SESQUIHYDRATE（500 mg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/07/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/18～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/15～	MT-6548	600 mg/日
2018/12/29～2019/01/08	MT-6548	0 mg/日（休薬）

経過

日付	内容
2018/06/22	同意取得
2018/07/20	治療期間 I 期開始
2018/12/14 （SAE 発現日）	循環器内科・腎臓内科を受診．腎不全の悪化にて入院となった．内服治療（トルバプタン 7.5 mg/日），食事療法（塩分制限食）を開始した．
2018/12/18	内服治療，食事療法にて胸水減少傾向．
2018/12/28	HemoCue の値（7.5 g/dL）から治験薬一旦休薬し，救済治療としてダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）120 μg を投与した．
2018/12/31	院内採血にて Hb 値 7.1 g/dL と低値であったため，赤血球液 2 単位輸

日付	内容
2018/12/31（続き）	血施行.
2019/01/04	内服治療，食事療法にて胸水，下肢浮腫改善．腎機能及び脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）値も改善見られた.
2019/01/08	状態安定したため，退院した.

治験責任医師コメント

原疾患の悪化であり，時間的関連性から治験薬との因果関係は否定できると判断した．上記及び，入院加療によって回復したため，治験薬との因果関係は否定できると判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

なし

被験者識別コード J103001（MT-6548群）：Cataract（白内障）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cataract 白内障	worsening of right cataract	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/05/17 （59 日目）	2018/06/01 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2010/-/-～持続），慢性腎臓病（2010/-/-～持続），2 型糖尿病（2009/-/-～持続），高血圧症（2001/-/-～持続），脂質異常症（2010/-/-～持続），気管支喘息（1969/-/-～持続），高尿酸血症（2010/-/-～持続），慢性胃炎（2013/09/26～持続），花粉症（～持続），高カリウム血症（2014/01/21～持続），便秘症（～持続），不眠症（～持続），肩こり（～持続），左白内障手術（2015/-/-），胃ポリープ切除（2010/02/18），大腸ポリープ切除（2013/11/14）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LANSOPRAZOLE（15 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE; IRBESARTAN（1 錠/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），MOSAPRIDE CITRATE（10 mg/日），DOMPERIDONE（20 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），BUDESONIDE;FORMOTEROL FUMARATE（適量，頓用），PROCATEROL HYDROCHLORIDE（適量，頓用），CARBOCISTEINE（適量，頓用），SENNA ALEXANDRINA（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER（適量/日），CASANTHRANOL; DOCUSATE SODIUM（6 錠/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），ESZOPICLONE（1 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/03/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/18～	MT-6548	450 mg/日
2018/05/15～2018/06/01	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/03/06	当院眼科にて眼底検査実施，その際に右白内障を指摘された.
2018/03/20	治療期間 I 期開始
2018/05/15	本年 8 月に自動車免許更新があるため，それまでに白内障手術を受けることを本人が希望し，2018/05/17 に当院受診予定となった.

日付	内容
2018/05/17 （SAE 発現日）	眼科受診．2018/05/30 に右白内障手術が予定された.
2018/05/30	眼科にて右白内障手術．術後入院.
2018/06/01	術後の経過順調，退院．本事象回復と判断.

治験責任医師コメント

治験薬との因果関係：なし

判断根拠：手術が必要と眼科医が診断したため，事象名は増悪としたが，白内障自体は治験薬服薬前より発症していたため.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹），Abdominal discomfort（腹部不快感），Malaise（倦怠感）

被験者識別コード J103106（MT-6548群）：Renal failure（腎不全）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal failure 腎不全	degeneration of renal failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/11 （90 日目）	2018/09/07 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/05/27～持続），慢性腎臓病（2010 年頃～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： REBAMIPIDE（200 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（4000 mg/日），AMLODIPINE BESILATE; IRBESARTAN（1 錠/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（20 mg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），ZOLPIDEM TARTRATE（5 mg/日），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），GLUCOSE（20 mL，1 回），BENFOTIAMINE; CYANOCOBALAMIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE（1 バイアル，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（200 mL，1 回），GLUCOSE（20 mL，1 回），BENFOTIAMINE; CYANOCOBALAMIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE（1 バイアル，1 回），METOCLOPRAMIDE（15 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/04/13～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/26～2018/07/26	MT-6548	450 mg/日
2018/07/26		治験中止

経過

日付	内容
2018/03/16	同意取得
2018/04/13	治療期間 I 期開始
2018/06/25	嘔気，食欲不振の訴えあり，救急外来受診．尿毒症による症状と診断．
2018/07/06	クレアチニン，尿素窒素上昇．尿毒症症状継続．
2018/07/11 （SAE 発現日）	尿毒症治療のため，入院加療開始．
2018/07/21	尿毒症改善ないため，左前腕シャント設置術実施．
2018/07/26	透析導入予定のため，治験中止と判断．本日をもって治験薬中止．
2018/07/28	被験者都合により一時退院．2018/08/03 に再入院及び透析開始予定．
2018/08/03	透析導入目的にて再入院．本日より透析開始となった．
2018/08/13	維持透析へ移行のため，退院．今後は透析クリニックにて週 3 回外

日付	内容
2018/08/13（続き） 2018/09/07	来透析予定. 追跡調査実施.

治験責任医師コメント

慢性腎臓病の進行に伴う症状と考えられるため，治験薬との因果関係はなしと判断する．腎不全の悪化による症状のため，事象名を「尿毒症」から「腎不全の悪化」に変更する．今後回復の見込みないが，状態安定している．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Insomnia（不眠症），Dehydration（脱水），Pyrexia（発熱），Cough（咳嗽）

被験者識別コード J103201（darbepoetin群）：Metabolic acidosis（代謝性アシドーシス）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Metabolic acidosis 代謝性アシドーシス	Metabolic acidosis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/03/01 （29 日目）	2018/03/15 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：80 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2009/08/07～持続），慢性腎不全（～持続），腎硬化症（～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CILNIDIPINE（20 mg/日），CANDESARTAN CILEXETIL; HYDROCHLOROTHIAZIDE（14.25 mg/日），ALLOPURINOL（50 mg/日），LAFUTIDINE（10 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），PIRENOXINE（3 滴/日），CYANOCOBALAMIN（3 滴/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/02/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/02/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/03/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/03/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/01/04	同意取得
2018/02/01	治療期間 I 期開始
2018/03/01 （SAE 発現日）	自宅にて胸痛，冷汗のため救急搬送．採血，CT，腹部エコー，心エコー検査実施．その結果より代謝性アシドーシスを認めた．炭酸水素ナトリウムにて加療開始．
2018/03/03	アシドーシスの改善により自覚症状も改善．血液検査にてアシドーシスの進行もないことから同日退院した．
2018/03/07	上記内容の診療情報提供書を入手．現時点において軽快と判断．
2018/03/16	退院後順調に経過しており，体調も問題ないため回復と判断した．

治験責任医師コメント

治験参加前よりダルベポエチンアルファは投与されており，本事象は慢性腎不全に伴う偶発的な事象であると考えられるため因果関係は否定できると判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Constipation（便秘），Oedema（浮腫），Pneumonia（肺炎），Drug eruption（薬疹）

被験者識別コード J103201（darbepoetin群）：Pneumonia（肺炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Pneumonia 肺炎	pneumonia	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/15 （165 日目）	2018/08/30 回復	投与中止	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：80 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2009/08/07～持続），慢性腎不全（～持続），腎硬化症（～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CILNIDIPINE（20 mg/日），CANDESARTAN CILEXETIL; HYDROCHLOROTHIAZIDE（14.25 mg/日），ALLOPURINOL（50 mg/日），LAFUTIDINE（10 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），PIRENOXINE（3 滴/日），CYANOCOBALAMIN（3 滴/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），SODIUM BICARBONATE（1.5 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（15 g/日），SORBITOL（90 mL/日），MAGNESIUM OXIDE（750 mg/日），SODIUM BICARBONATE（4.5 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），ACHYRANTHES BIDENTATA ROOT; ACONITUM SPP. PROCESSED ROOT; ALISMA PLANTAGO-AQUATICA VAR. ORIENTALE TUBER; CINNAMOMUM CASSIA BARK; CORNUS OFFICINALIS FRUIT; DIOSCOREA SPP. RHIZOME; PAEONIA X SUFFRUTICOSA ROOTBARK; PLANTAGO ASIATICA SEED; PORIA COCOS SCLEROTIUM; REHMANNIA GLUTINOSA ROOT（7.5 g/日），SORBITOL（30 ml/日），TROPICAMIDE（適量，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/02/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/02/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/03/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/03/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2018/03/29～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，1 週に 1 回
2018/05/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，1 週に 1 回
2018/05/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，1 週に 1 回
2018/06/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2018/06/21	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/07/05	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/07/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/08/30		治験中止

経過

日付	内容
2018/01/04	同意取得
2018/02/01	治療期間 I 期開始
2018/07/15 （SAE 発現日）	発熱，右頚部痛が出現，他院にて点滴加療.
2018/07/17	全身に皮疹が出現しており他院へ緊急搬送．胸部レントゲンにて右上肺野に浸潤影を認め肺炎疑い，皮疹に関しては薬疹の疑い．肺炎・薬疹の加療目的にて入院.
2018/07/18	肺炎に対してタゾバクタム／ピペラシリン（TAZ／PIPC）の投与開始.
2018/07/21	喀痰検査より有意な菌認めず，セフォチアム／クリンダマイシン（CTM／CLDM）に変更.
2018/07/31	胸水の増加，溢水状態による呼吸状態の悪化を認めたためアモキシシリン／スタミシリン（AMPC／SBTPC）に変更.
2018/08/15	再度発熱を認め，喀痰より緑膿菌が認められたためレボフロキサシン（LVFX）にて治療開始.
2018/08/28	状態は順調に改善したため退院．薬疹に関しても入院後改善.
2018/08/30	当院受診にて治験の中止を判断し，中止時検査実施. 肺炎に関しては状態も安定していることから，回復と判断した.

治験責任医師コメント

薬剤の作用機序や現在までの投与歴から考えても本事象との因果関係は否定できると判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Metabolic acidosis（代謝性アシドーシス），Constipation（便秘），Oedema（浮腫），Drug eruption（薬疹）

被験者識別コード J103202（MT-6548群）：Pneumonia chlamydial（クラミジア性肺炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Pneumonia chlamydial クラミジア性肺炎	chlamydial pneumonia	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/05/15 （106 日目）	2018/06/05 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/01/30～持続），慢性腎不全（2002/-/-～持続），2 型糖尿病（2008/-/-～持続），低アルブミン血症（～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： INSULIN LISPRO（34 U/日），INSULIN GLARGINE（20 U/日），TORASEMIDE（2 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（2 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），CARVEDILOL（20 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），INSULIN GLARGINE（15 U/日），INSULIN LISPRO（15 U/日），SPIRONOLACTONE（25 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/01/30～	MT-6548	300 mg/日
2018/02/27～	MT-6548	450 mg/日
2018/03/27～2018/06/05	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/01/23	同意取得
2018/01/30	治療期間 I 期開始
2018/05/15 （SAE 発現日）	悪寒，発熱が出現し他院受診し入院勧められるも拒否.
2018/05/16	悪寒，発熱が続いていたため当院受診．精査加療目的にて他院紹介受診．入院する運びとなった. 採血結果： WBC 194×10^2/μL，Hb 値 11.1 g/dL，ヘマトクリット 33.1%，血小板数 21.0×10^4/μL，アルブミン 2.7 g/dL，クレアチンホスホキナーゼ（CPK）598 IU/L，血中尿素窒素（BUN）59.9 mg/dL，クレアチニン 6.01 mg/dL，HbA1c 5.6 %，中性脂肪 165 mg/dL，LDL-C 121 mg/dL，C 反応性蛋白（CRP）24.17 mg/dL，マイコプラズマ／PA 40 倍未満，C.ニューモニエ IgG 32（±）EIU，C.ニューモニエ IgA 8（±）EIU，

日付	内容
2018/05/16（続き）	尿中肺炎球菌莢膜抗原（−），尿中レジオネラ血清型（+）． レジオネラ肺炎・クラミジア肺炎と診断され入院加療となった． レジオネラ肺炎・クラミジア肺炎：レボフロキサシン（LVFX）+ミノサイクリン（MIN）から開始．CCr 10.0 mL/min 以降 WBC は低下傾向も CRP は上昇傾向．
2018/05/18	WBC 12400/μL，CRP 35.58 mg/dL．尿中レジオネラ血清型陽性のため MIN 併用していたが，無効と判断したためアジスロマイシンに変更．胸部レントゲンにおいては右上肺野の陰影は拡大傾向．
2018/05/19	エンドトキシン<3.0．
2018/05/21	2018/05/16 採取，血液培養（−），喀痰培養 Pseudomonas aeruginosa（−），Legionella 培養陰性．
2018/05/25	WBC 10900/μL，CRP 4.44 mg/dL．アジスロマイシンは中止．
2018/05/30	WBC 8000/μL，CRP 1.33 mg/dL と改善．
2018/05/31	他院を退院．転帰は軽快，治験は継続と判断した．
2018/06/05	症状安定していることを確認したため，本日にて回復と判断した．

治験責任医師コメント

被験者より5月12日にラジウム温泉にいったことを聴取．その際に感染した可能性が高いと判断しており，現状では治験薬との因果関係は否定できると判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cardiac failure chronic（慢性心不全），Hypertonic bladder（緊張性膀胱），Shunt stenosis（シャント狭窄），Seroma（漿液腫），Pneumonia（肺炎）

被験者識別コード J103202（MT-6548群）：Seroma（漿液腫）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Seroma 漿液腫	seroma	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/06/12 （134 日目）	2018/06/26 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/01/30～持続），慢性腎不全（2002/-/-～持続），2 型糖尿病（2008/-/-～持続），左肘窩自己血管用皮下動静脈瘻（AVF）設置術（2018/05/30～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： INSULIN LISPRO（34 U/日），INSULIN GLARGINE（20 U/日），TORASEMIDE（2 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（2 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），CARVEDILOL（20 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），INSULIN GLARGINE（15 U/日），INSULIN LISPRO（15 U/日），SPIRONOLACTONE（25 mg/日），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE（1 g/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（45 mg/日），AZITHROMYCIN DIHYDRATE（500 g/日），AMINO ACIDS NOS; ELECTROLYTES NOS; GLUCOSE; THIAMINE HYDROCHLORIDE（500 mL/日），BENFOTIAMINE; CYANOCOBALAMIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE（1 バイアル/日），VOGLIBOSE（0.9 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），SODIUM BICARBONATE（9 g/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/01/30～	MT-6548	300 mg/日
2018/02/27～	MT-6548	450 mg/日
2018/03/27～2018/06/26	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/01/23	同意取得
2018/01/30	治療期間 I 期開始
2018/05/28	末期腎不全に対して，尿素窒素 67.9 mg/dL，クレアチニン 8.56 mg/dL と腎機能が悪化したために，2018/05/28 に左肘窩自己血管使用皮下動静脈瘻（AVF）設置術を施行.
2018/05/30	シャントの発達を認めたが，シャント吻合部が徐々に膨瘤しシャント音が微弱となった．AVF 血清腫にてシャント吻合部圧迫され，閉塞のリスクが高まった.

日付	内容
2018/06/12 （SAE 発現日）	漿液腫発現.
2018/06/17	外科的な除去目的にて入院となった.
2018/06/18	除去術施行. 局所麻酔下に皮切は 4 cm 程度行ったところ，痰黄色透明の浸出液が噴き出し，スリル音は良好となった. 吻合した橈側皮静脈と橈骨動脈を固定，剥離しようと試みたが触診でスリル音良好であり，癒着も強かったため，剥離は行わなかった. 明らかにフレッシュな浸出液も出てきておらず，念のためサージセルコットンを用いて圧迫したのち，4-0 ナイロンにて皮膚縫合し手術終了となった.
2018/06/22	症状安定に伴い退院. 転帰は軽快と判断した.
2018/06/26	血清腫の再発も認めず安定していることから，回復と判断した.

治験責任医師コメント

本事象はAVF設置術を行うことで起こりえる事象であり，治験薬の服用期間及び作用機序から考えても因果関係は否定できると判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cardiac failure chronic（慢性心不全），Pneumonia chlamydial（クラミジア性肺炎），Hypertonic bladder（緊張性膀胱），Shunt stenosis（シャント狭窄），Pneumonia（肺炎）

被験者識別コード J103502（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Exacerbation of chronic renal failure	入院又は入院期間の延長 高度	2018/11/01 （147 日目）	2018/12/04 軽快	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：85 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/11/17～持続），心筋梗塞（2004/11/01～2004/11/11 治癒），糖尿病（2004/11/01～持続），高血圧（2004/11/01～持続），末梢動脈性病変（右外腸骨動脈狭窄）（2009/07/21～持続），腰部脊柱管狭窄症（2011/01/21～持続），前立腺肥大（2015/12/02～持続），慢性腎不全（2015/11/17～持続），HCV 抗体陽性（2018/11/01～持続），経皮的冠動脈形成術（PCI）（2004/11/01），下肢経皮的血管形成術（PTA）（2009/07/02～持続），棘突起縦割椎弓形成術（2011/08/22～持続），左動静脈（AV）シャント増設術（2017/08/29～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FERRIC CITRATE（1500 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），AZOSEMIDE（60 mg/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），PREGABALIN（50 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2 g/日），CARVEDILOL（10 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），CILOSTAZOL（200 mg/日），TOPIROXOSTAT（40 mg/日），NICORANDIL（15 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（20 g/日），TORASEMIDE（4 mg/日），SODIUM BICARBONATE（3 g/日），TORASEMIDE（8 mg/日），AZOSEMIDE（75 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），KETOPROFEN（120 mg/日），AZOSEMIDE（90 mg/日），AZOSEMIDE（120 mg/日），FUROSEMIDE（160 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/08	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/06/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/07/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/07/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/08/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/08/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2018/10/01～2018/10/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/11/01		治験中止

経過

日付	内容
2004/11/01	急性心筋梗塞発症．他院にて経皮的冠動脈形成術（PCI）施行し#12 にステント留置．以降同病院にて高血圧，糖尿病に対しても

日付	内容
2004/11/01（続き）	加療開始.
2009/07/21	他院にて高血圧・糖尿病のため加療中，徐々に腎機能悪化あり．右下肢間欠性跛行出現．精査のため当院放射線科紹介受診．精査の結果，右外腸骨動脈狭窄あり，狭窄部に対して経皮的血管形成術（PTA）及びステント留置.
2011/08/02	2010/12 頃より腰痛・間欠性跛行あり．脊柱管狭窄症疑われ，他院整形外科紹介受診．2011/01 受診先にて腰部脊柱管狭窄症と診断．棘突起縦割椎弓形成術施行．PTA 後フォローも含め下肢症状に対して，当院放射線科にて経過観察・加療.
2015/10/16	椎弓形成術後，腰痛・間欠性跛行軽快するが，2013/08 頃より再度間欠性跛行出現．当院整形外科での治療を希望され，当院整形外科受診．MRI で脊柱管狭窄の所見なく，神経孔狭窄のみであり，神経根ブロックの適応判断のため当院麻酔科紹介.
2015/11/04	麻酔科医師より抗凝固療法の服用中止の可否や腎機能の経過に関して他院に確認．他院より休薬によるリスクの上昇があるという返答や高度腎障害の経過報告により，当院での神経根ブロックは実施されず.
2015/12/07	高度腎障害の経過，それに伴う透析導入を考慮し他院より当科へ紹介受診され，加療開始. クレアチニン 3.14 mg/dL，Hb 値 10.6 g/dL．2015/11/17 当科への紹介状に腎性貧血に対して 1 ケ月に 1 回ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）30 μg/0.5 mL 投与との記載あり.
2016/03/01	Hb 値に応じ，当科にてダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）60～120 μg 投与開始.
2017/08/29	2017/07/07 当科採血にてクレアチニン 5.83 mg/dL まで上昇あり．今後維持透析の導入の必要性考慮し，泌尿器科にて左動静脈（AV）シャント作成術施行．シャント作成のみで，透析導入なし.
2017/09/01	Hb 値に応じ，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）100～250 μg 投与開始.
2018/05/11	同意取得
2018/06/08	治療期間 I 期開始
2018/09/03	クレアチニン 7.67 mg/dL に上昇．胸部レントゲンにて胸水あり，下肢浮腫増悪あり．利尿薬増量し経過観察．Hb 値 10.6 g/dL.
2018/09/14	クレアチニン 8.14 mg/dL．2 週前と比較し胸水減少あり，治験継続可能と判断．Hb 値 11.3 g/dL.
2018/10/01	クレアチニン 7.67 mg/dL．利尿薬増量後，下肢浮腫軽減．Hb 値 12.7 g/dL.
2018/10/12	クレアチニン 8.27 mg/dL．下肢浮腫再度増強あり，利尿薬増量し経過観察．Hb 値 11.8 g/dL.
2018/10/26	クレアチニン 8.39 mg/dL．胸部レントゲンにて軽度胸水見られるも，利尿薬増量し 2 週間後に再度胸部レントゲン評価の方針. Hb 値 11.8 g/dL.
2018/11/01 （SAE 発現日）	突然の胸痛・呼吸苦あり．救急車内にて血圧 200／116 mmHg，SpO_2 60%（室内気），当院救急搬送.

日付	内容
2018/11/01（続き）	慢性腎不全の増悪，慢性心不全の急性増悪により冠動脈疾患集中治療室（CCU）入院. 胸部レントゲン上で肺うっ血著明，クレアチニン 8.18 mg/dL，Hb 値 13.6 g/dL．緊急透析施行となり，今後も維持透析必要となることを考慮し治験中止となった. CCU にて血液透析（HD）及び体外限外濾過法（ECUM）にて除水．除水後体重 74.6 kg から 68.5 kg に低下．非侵襲的陽圧換気法（NIPPV）装着し呼吸管理.
2018/11/02	胸部レントゲン上肺うっ血・胸水継続するも，下肢浮腫軽減．クレアチニン 7.78 mg/dL，Hb 値 11.5 g/dL．NIPPV からシンプルマスク，その後カニューレに酸素投与変更できたが，呼吸状態の改善目指し HD 及び ECUM にて除水継続．除水後 67.2 kg から 64.6 kg に低下．CCU 退室し，一般病棟へ転棟.
2018/11/03	胸部レントゲン上うっ血継続，カニューレにて酸素投与．クレアチニン 7.31 mg/dL，Hb 値 11.6 g/dL．HD 及び ECUM 実施．体重 65.8 kg から 63.3 kg に低下.
2018/11/05	胸部レントゲン上うっ血増悪，カニューレにて酸素投与継続．クレアチニン 7.09 mg/dL，Hb 値 12.5 g/dL．HD 及び ECUM 実施．体重 63.1 kg から 60.0 kg に低下.
2018/11/07	胸部レントゲン上著明にうっ血改善．酸素投与終了．HD 実施し，体重 60.1 kg から 59.5 kg に低下．クレアチニン 6.90 mg/dL，Hb 値 12.4 g/dL.
2018/11/12	胸部レントゲン上うっ血改善．週 3 回透析実施された．体重 50 kg 台で経過．クレアチニン 6.0 mg/dL 台，Hb 値 12.0 g/dL 台.
2018/12/04	胸部レントゲンも著変なく経過．週 3 回透析実施．体重 50 kg 台で経過，浮腫消失．クレアチニン 5.0 mg/dL 台，Hb 値 11.0～12.0 g/dL 台で経過. 透析導入完了し，当院での入院加療は終了となった．リハビリにより日常生活動作（ADL）上昇は見られていたが，退院直後より独居での生活は困難であり，継続したリハビリを行いながら自宅での社会資源サービスが利用できるような自宅環境の調整を行っていくため，慢性期病院へ転院となった.

治験責任医師コメント

本事象の治療として入院に至ったため，重篤な有害事象と判断する.

糖尿病性腎症による慢性腎不全の増悪の経過として相違なく，治験薬との因果関係はないと考える.

本事象への加療は永続的なものであり，本事象自体も回復することはないため，転帰を軽快（2018/12/04）と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cardiac failure acute（急性心不全），Urinary tract infection（尿路感染），Intracranial aneurysm（頭蓋内動脈瘤）

被験者識別コード J103502（darbepoetin群）：Cardiac failure acute（急性心不全）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cardiac failure acute 急性心不全	Acute exacerbation of chronic heart failure	入院又は入院期間の延長 高度	2018/11/01 （147 日目）	2018/12/04 回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：85 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/11/17～持続），心筋梗塞（2004/11/01～2004/11/11 治癒），糖尿病（2004/11/01～持続），高血圧（2004/11/01～持続），慢性心不全（2004/11/01～持続），末梢動脈性病変（右外腸骨動脈狭窄）（2009/07/21～持続），腰部脊柱管狭窄症（2011/01/21～持続），前立腺肥大（2015/12/02～持続），HCV 抗体陽性（2018/11/01～持続），経皮的冠動脈形成術（PCI）（2004/11/01），下肢経皮的血管形成術（PTA）（2009/07/02～持続），棘突起縦割椎弓形成術（2011/08/22～持続），左動静脈（AV）シャント増設術（2017/08/29～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FERRIC CITRATE（1500 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），AZOSEMIDE（60 mg/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），PREGABALIN（50 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2 g/日），CARVEDILOL（10 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），CILOSTAZOL（200 mg/日），TOPIROXOSTAT（40 mg/日），NICORANDIL（15 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（20 g/日），TORASEMIDE（4 mg/日），SODIUM BICARBONATE（3 g/日），TORASEMIDE（8 mg/日），AZOSEMIDE（75 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），KETOPROFEN（120 mg/日），AZOSEMIDE（90 mg/日），AZOSEMIDE（120 mg/日），FUROSEMIDE（160 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/08	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/06/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/07/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/07/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/08/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，2 週に 1 回
2018/08/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，2 週に 1 回
2018/10/01～2018/10/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，2 週に 1 回
2018/11/01		治験中止

経過

日付	内容
2004/11/01	急性心筋梗塞発症．他院にて経皮的冠動脈形成術（PCI）施行し#12にステント留置．以降同病院にて高血圧，糖尿病に対しても加療開始．
2009/07/21	他院にて高血圧・糖尿病のため加療中，徐々に腎機能悪化あり．右下肢間欠性跛行出現． 精査のため当院放射線科紹介受診．精査の結果，右外腸骨動脈狭窄あり，狭窄部に対して経皮的血管形成術（PTA）及びステント留置．
2011/08/02	2010/12 頃より腰痛・間欠性跛行あり．脊柱管狭窄症疑われ，他院整形外科紹介受診．2011/01 受診先にて腰部脊柱管狭窄症と診断．棘突起縦割椎弓形成術施行．PTA 後フォローも含め下肢症状に対して，当院放射線科にて経過観察・加療．
2015/10/16	椎弓形成術後，腰痛・間欠性跛行軽快するが，2013/08 頃より再度間欠性跛行出現．当院整形外科での治療を希望され，当院整形外科受診．MRI で脊柱管狭窄の所見なく，神経孔狭窄のみであり，神経根ブロックの適応判断のため当院麻酔科紹介．
2015/11/04	麻酔科医師より抗凝固療法の服用中止の可否や腎機能の経過に関して他院に確認．他院より休薬によるリスクの上昇があるという返答や高度腎障害の経過報告により，当院での神経根ブロックは実施されず．
2015/12/07	高度腎障害の経過，それに伴う透析導入を考慮し他院より当科へ紹介受診され，加療開始． クレアチニン 3.14 mg/dL，Hb 値 10.6 g/dL．2015/11/17 当科への紹介状に腎性貧血に対して 1 ケ月に 1 回ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）30 μg/0.5 mL 投与との記載あり．
2016/03/01	Hb 値に応じ，当科にてダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）60～120 μg 投与開始．
2017/08/29	2017/07/07 当科採血にてクレアチニン 5.83 mg/dL まで上昇あり．今後維持透析の導入の必要性考慮し，泌尿器科にて左動静脈（AV）シャント作成術施行．シャント作成のみで，透析導入なし．
2017/09/01	Hb 値に応じ，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）100～250 μg 投与開始．
2018/05/11	同意取得
2018/06/08	治療期間 I 期開始
2018/09/03	クレアチニン 7.67 mg/dL に上昇．胸部レントゲンにて胸水あり，下肢浮腫増悪あり．利尿薬増量し経過観察．Hb 値 10.6 g/dL．
2018/09/14	クレアチニン 8.14 mg/dL．2 週前と比較し胸水減少あり，治験継続可能と判断．Hb 値 11.3 g/dL．
2018/10/01	クレアチニン 7.67 mg/dL．利尿薬増量後，下肢浮腫軽減．Hb 値 12.7 g/dL．
2018/10/12	クレアチニン 8.27 mg/dL．下肢浮腫再度増強あり，利尿薬増量し経過観察．Hb 値 11.8 g/dL．
2018/10/26	クレアチニン 8.39 mg/dL．胸部レントゲンにて軽度胸水見られるも，利尿薬増量し 2 週間後に再度胸部レントゲン評価の方針．Hb 値 11.8 g/dL．

日付	内容
2018/11/01 （SAE 発現日）	突然の胸痛・呼吸苦あり．救急車内にて血圧 200／116 mmHg，SpO_2 60%（室内気），当院救急搬送． 慢性腎不全の増悪，慢性心不全の急性増悪により冠動脈疾患集中治療室（CCU）入院．胸部レントゲン上で肺うっ血著明，クレアチニン 8.18 mg/dL，Hb 値 13.6 g/dL．緊急透析施行となり，今後も維持透析必要となることを考慮し治験中止となった． CCU にて血液透析（HD）及び体外限外濾過法（ECUM）にて除水．非侵襲的陽圧換気法（NIPPV）装着し呼吸管理．ニトログリセリン，カルペリチド（遺伝子組換え）の持続投与を行い，降圧を図った．
2018/11/02	胸部レントゲン上胸水・うっ血継続あるが下肢浮腫軽減．血圧 130 mmHg 台，心拍数 70 bpm 台．ニトログリセリン持続投与終了し，アムロジピンベシル酸塩追加のうえカルベジロール，ニコランジルの内服による加療も開始した．クレアチニン 7.78 mg/dL，Hb 値 11.5 g/dL．NIPPV からシンプルマスク，その後カニューレに酸素投与変更．CCU 退室し，一般病棟へ転棟．
2018/11/03	胸部レントゲン上肺うっ血残存．血圧徐々に高値へ．ニカルジピン塩酸塩投与し血圧管理．血圧 110～150 mmHg 台，脈拍数 60 bpm 台．
2018/11/04	ニカルジピン塩酸塩持続投与終了し，血圧 140～160 mmHg 台，脈拍数 50～60 bpm 台．
2018/11/05	胸部レントゲン上肺うっ血増強．カニューレにて酸素投与継続．血圧 180 mmHg 台，脈拍数 70 bpm 台で経過．心エコー実施，左室駆出率（EF）41%と心機能低下あり（2015/12，EF 73%）．
2018/11/07	胸部レントゲン上うっ血改善．酸素投与終了．血圧 140～150 mmHg 台，脈拍数 60～70 bpm 台で経過．
2018/11/14	胸部レントゲン上うっ血改善し，著変なく経過． 2018/11/05 心エコーにて 3 年前と比較すると心機能低下あり．心機能低下の原因検索・既往歴からの冠動脈評価のためラジオアイソトープ（RI）実施．側壁に固定性欠損・下壁に逆再分布現象あり．更なる冠動脈の精査のため，家族にカテーテル検査の実施有無を確認するが，急変時以外はカテーテル検査・治療は実施しないという方針となった．
2018/12/04	胸部レントゲンも著変なく経過．2018/11/02 時点より内服薬変更なく血圧 110～120 mmHg 台，脈拍数 60 bpm 台で経過． 心不全症状は消失し，当院での入院加療は終了となった．リハビリにより日常生活動作（ADL）上昇は見られていたが，退院直後より独居での生活は困難であり，継続したリハビリを行いながら自宅での社会資源サービスが利用できるような自宅環境の調整を行っていくため，慢性期病院へ転院となった．

治験責任医師コメント

本事象の治療として入院に至ったため，重篤な有害事象と判断する．

慢性心不全の急性増悪の経過として相違なく，治験薬との因果関係はないと考える．

内服加療により血圧適正値を維持し，胸部症状も出現なく経過できている．RIで見られた病

変部位は未治療であるが被験者本人・家族も治療は希望していない．慢性期病院へ転院しリハビリ継続予定ではあるが，救急来院時の心不全症状は消失しており，本事象に対する加療が必要な状態ではないため，回復と判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Chronic kidney disease（慢性腎臓病），Urinary tract infection（尿路感染），Intracranial aneurysm（頭蓋内動脈瘤）

被験者識別コード J103508（MT-6548群）：Abdominal pain（腹痛）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Abdominal pain 腹痛	Abdominal pain	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/11/26 （162 日目）	2018/12/26 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：75 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/06/04～持続），慢性膵炎（治験開始前～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FERROUS SULFATE（105 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），ALLOPURINOL（100 mg/日），DILAZEP DIHYDROCHLORIDE（300 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（50 mg/日），CAMOSTAT MESILATE（300 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（25 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），HYOSCINE BUTYLBROMIDE（20 mg，1 回），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），HYOSCINE BUTYLBROMIDE（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/06/19～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/11～	MT-6548	150 mg/日
2018/11/06～	MT-6548	300 mg/日
2018/12/04～2018/12/26	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/06/04	同意取得
2018/06/18	治療期間 I 期開始
2018/11/21	2018/11/15 頃より起床時にお腹に力を入れようとした際に胃に痛みを感じるようになった．症状が継続するため，骨折を疑い近医受診のうえレントゲン撮影実施．骨に異常はないとされ経過観察となった．
2018/11/22	昼頃より腹部疼痛が強くなり，動けないため救急車にて当院緊急搬送となった．採血・CT にて精査するも腹痛の原因明らかにならず，胃痙攣疑われブチルスコポラミン臭化物静脈注射とブチルスコポラミン臭化物内服処方され帰宅となった．
2018/11/26 （SAE 発現日）	腹痛持続し他院へ緊急搬送され，入院となった．
2018/11/30	被験者より，腹痛消失し退院したと連絡あり．
2018/12/03	被験者来院し，現在も腹痛継続していることを聴取．他院での診療

日付	内容
2018/12/03（続き）	情報取得. CT にて下行結腸～S 状結腸の肥厚認められ，虚血性腸炎疑われたとのことであるが，本人希望により内視鏡検査実施されなかったことを確認．精神的なストレスを感じたときにも症状がでると聴取した. 腹痛精査のため 2018/12/07 他院にて上部内視鏡検査，当院にて 2018/12/17 MR 胆管膵管撮影（MRCP），2018/12/19 下部内視鏡検査実施予定とした.
2018/12/26	被験者来院，腹痛は消失したことを聴取した．他院での上部内視鏡は異常なしと診断されたことを被験者より確認．当院での MRCP でも膵臓に悪性を示唆する所見なし．下部内視鏡検査においても，多発結腸腺腫が見られ同日に切除術を実施しているが，今回の腹痛の原因となる所見ではないと判断した.

治験責任医師コメント

本事象の治療として入院に至ったため，重篤な有害事象と判断する.

腹痛精査のための検査終了し，原因となる疾患は特定できなかったが，本事象そのものは消失しており，転帰を回復とする．また治験薬の内服は継続しながらも，本事象の要因となる疾患はなく，回復に至ったため，治験薬との因果関係はなしと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Rash（発疹），Presyncope（失神寸前の状態），Colon adenoma（大腸腺腫），Dizziness（浮動性めまい），Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J103513（MT-6548群）：End stage renal disease（末期腎疾患）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
End stage renal disease 末期腎疾患	End stage renal disease	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/29 （147 日目）	2018/12/23 軽快	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：81 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/10/06～持続），2 型糖尿病（1997/-/-～持続），慢性腎臓病（糖尿病性腎症）（2008/02/20～持続），腎生検（2008/02/21～持続），左動静脈（AV）シャント増設術（2017/08/22～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： NIFEDIPINE（80 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），TEPRENONE（150 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM（20 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE（200 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（7.5 g/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），CARVEDILOL（5 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），TRICHLORMETHIAZIDE（2 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1000 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1250 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（7.5 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），HEPARINOID（適量/日），DIPHENHYDRAMINE（適量/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（2250 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），METHYLDOPA（750 mg/日），FUROSEMIDE（240 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（4 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/07/07～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/04～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/01～2018/11/29	MT-6548	600 mg/日
2018/11/29		治験中止

経過

日付	内容
1997/-/-	脳梗塞と診断され，当院脳外科で開頭手術施行．同時期に境界型糖尿病と診断された．
2008/02/21	健康診断で蛋白尿指摘．通院中であった当院脳外科に相談し，当科

日付	内容
2008/02/21（続き）	紹介受診．腎生検にて糖尿病性腎症と診断された．
2017/08/22	当科にてフォロー行っていたがクレアチニン漸増あり，2018/07 の診察時にクレアチニン 4.38 mg/dL となったため，血液透析導入も考慮し，左上肢内シャント増設術施行． 食事療法・薬剤調整行い，更なる腎機能悪化が見られれば，血液透析導入する方針となった．
2018/05/11	クレアチニン 4～5 mg/dL で推移していたが，クレアチニン 7.07 mg/dL に上昇．尿毒症症状見られず経過観察となった．
2018/06/26	同意取得
2018/07/06	治療期間 I 期開始．クレアチニン 7.89 mg/dL，体重 59.4 kg，下肢浮腫なし．
2018/10/23	採血にてクレアチニン 8.72 mg/dL，浮腫増悪あり，体重 64.5 kg．Ca 横ばいであるが，P 上昇あり．血圧 150 mmHg 台と高値持続．利尿薬，高リン血症治療薬，降圧薬増量し，経過観察となった．
2018/11/20	クレアチニン 8.81 mg/dL，体重 67.9 kg，浮腫も増悪．利尿薬・降圧薬追加の上，2 週間後（2018/12/04）に規定外来院予定．次回来院時までに症状悪化するようであれば，すぐ受診するよう説明した．
2018/11/29 （SAE 発現日）	前日に夜も眠ることができない程の口喝を自覚したため，緊急受診．クレアチニン 9.24 mg/dL，体重 70.5 kg．透析導入必要であり緊急入院，治験中止となった．
2018/11/30	血液透析開始．腎性貧血に対し透析時にダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）30 μg/週 1 回，含糖酸化鉄 40 mg/週 3 回投与．
2018/12/23	透析導入し，不均衡症状なく経過．クレアチニン 5.86 mg/dL，体重 53.8 kg，浮腫軽減． 退院となった．

治験責任医師コメント

本事象の治療として入院に至ったため，重篤な有害事象と判断する．

糖尿病性腎症の増悪による末期腎不全の経過として相違なく，治験薬との因果関係はないと考える．

本事象に対して今後永続的な透析治療が必要となり，本事象そのものが回復することはないため，転帰は軽快と判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diarrhoea（下痢）

被験者識別コード J103514（darbepoetin群）：Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Inguinal hernia 鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/11/12 （118 日目）	2018/11/21 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：81 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/05/13～持続），鼠径ヘルニア（2014/11/02～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： OLMESARTAN MEDOXOMIL（20 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），AZOSEMIDE（15 mg/日），TENELIGLIPTIN HYDROBROMIDE（40 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），ALENDRONATE SODIUM（35 mg，週 1 回），PREDNISOLONE（6 mg/日），CALCIUM CARBONATE（2000 mg/日），SODIUM BICARBONATE（1 g/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），HEPARINOID（適量/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/10/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，4 週に 1 回
2018/11/05	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2014/09/24	2014/09 中旬より左下腹部に鶏卵大の硬結あり．消化器内科受診．腹部 CT 施行.
2014/11/21	2014/09/24 の CT にて右鼠径ヘルニア疑いあり，手術適応判断のため当院消化器外科受診．今後腫瘤の増大・疼痛の出現により手術も考慮されたが当院では手術を実施しておらず，また前述の症状も認められないため経過観察となった.
2018/07/02	同意取得
2018/07/18	治療期間 I 期開始
2018/10/10	治療期間 12 週の診察時，これまで左鼠径部に見られていた腫瘤が，2018/09/30 より右鼠径部に変わり，消失しないとの訴えあり（過去の受診時には右鼠径ヘルニアが指摘されていたが，被験者本人より，気が付くと腫瘤は左鼠径部に変わり，出現・消失を繰り返していたため，様子を見ていたとのこと）. 精査加療目的のため他院紹介.
2018/11/05	治療期間 16 週の診察時，2018/11/12 紹介先病院にて鼠径ヘルニア手術が決定したことを確認．被験者より，過去の経過から左鼠径部に

日付	内容
2018/11/05（続き）	もヘルニアがあり手術するかもしれないこと，入院は 1 週間程度が想定されていることを聴取. 治験薬投与による入院・手術への影響は少ないことを考慮し治験継続可能と判断.
2018/11/12 （SAE 発現日）	他院へ入院したことを確認.
2018/11/21	被験者より，手術終了し退院したと連絡を受けた.
2018/12/03	被験者来院し，他院での入院診療情報入手．腹腔鏡下鼠径ヘルニア根治術（TAPP）実施され，術中問題なく経過したこと，左鼠径も精査され明らかなヘルニアは観察されなかったことを確認．退院後も創部等問題なく経過.

治験責任医師コメント

本事象の治療として入院に至ったため，重篤な有害事象と判断する.

治験薬投与以前からの合併症であり，過去に手術も考慮されていた経緯があることからも，治験薬の因果関係はないと考えられる.

退院をもって，本事象は回復と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Peripheral artery（末梢動脈瘤）

被験者識別コード J103602（MT-6548群）：Chest pain（胸痛）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chest pain 胸痛	Chest pain	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/04/22 （25 日目）	2018/04/28 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/08～持続），僧帽弁狭窄症（2004/06/03～持続），僧帽弁閉鎖不全症（2007/08/20～持続），うっ血性心不全（2015/12/08～持続），狭心症（2016/11/08～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），FUROSEMIDE（10 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），ISOSORBIDE DINITRATE（1 枚/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（45 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/03/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/27～2018/04/28	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/02/01	同意取得
2018/03/29	治療期間 I 期開始
2018/04/22 （SAE 発現日）	入眠時に胸痛発現.
2018/04/23	当院，循環器内科を受診した．昨日（2018/04/22）の夜入眠時，胸痛があったため急遽来院され，精査目的のため入院となった．治験薬は投与継続とした.
2018/04/24	ホルター心電図実施（2018/04/23～2018/04/24）
2018/04/25	冠動脈 CT のため，生食食塩液 500 mL 点滴実施．CT 予定であったが，腎機能考慮し CT 中止となった.
2018/04/26	膵臓 MRI 実施．2018/04/23 血液検査でアミラーゼ 848 U/L と高値のため，精査目的にて実施となった.
2018/04/28	胸痛症状なく経過しており，経過観察で問題ないため退院となった.

治験責任医師コメント

精査目的ではあるが，入院を要する事象のため重篤な有害事象である.

治験薬投与開始約1ケ月経過してからの症状発現であり，時間的な関連からも本事象と治験薬との合理的な因果関係があるとは考えにくい. また, 各検査からも器質的な異常は見られず, 治験薬継続している状態でも症状発現することなく経過しているため, 因果関係は否定できると判断した.

経過良好であり，本事象は回復と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hyperamylasaemia（高アミラーゼ血症），Diverticulum intestinal（腸憩室），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Conjunctivitis（結膜炎），Arthralgia（関節痛）

被験者識別コード J103903（darbepoetin群）：Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Blood creatinine increased 血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/08/31 （155 日目）	2019/04/17 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：59 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/09/16～持続），慢性腎不全（2016/09/16～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（150 μg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（2 g/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（12.5 μg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），IRBESARTAN（1 錠/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/03/30	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/04/13	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/04/27	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/05/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/05/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2018/07/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/08/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/08/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/08/31	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/09/14～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/09/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/10/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，4 週に 1 回
2018/11/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2018/12/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2019/01/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2019/02/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2019/03/01		治験中止

経過

日付	内容
2018/03/09	同意取得
2018/03/30	治療期間 I 期開始
2018/08/17	診察時に，他院の採血検査結果をもって腎機能の悪化（クレアチニン 6.00 mg/dL 以上）を指摘され，シャント造設の話がされた.
2018/08/31 （SAE 発現日）	規定外検査時の診察にて，シャント造設のための入院が 2018/10/01，シャント造設術が 2018/10/02 予定となった.
2018/09/14	術前検査実施し問題なし.
2018/10/01	血中クレアチニン上昇に伴いシャント造設のため，本日より入院.
2018/10/02	内シャント造設術（左腕）実施，無事終了.
2018/10/11	オペ後の傷の経過も順調のため，本日退院.
2019/03/01	他院の検査にてクレアチニン値が上昇した旨を聴取し，院内でも検査実施．検査結果よりクレアチニン値が 9.4 mg/dL であったことから，医師が透析導入を勧め被験者も納得され，治験中止となった. 2019/03/11 に透析導入となり入院予定となった.
2019/03/11	本日より透析導入のため入院となった.
2019/03/18	透析を 4 回実施したが，体調不良になることもなく経過も順調のため，本日退院.
2019/04/17	追跡調査終了のため来院．本事象は未回復であるが，今後は通常診療でフォローすることとした.

治験責任医師コメント

治験薬投与開始時期より急激に腎機能が悪化したが，Hb値は悪化せず，上昇していたことから治験薬との因果関係は否定されると判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Tendon pain（腱痛），Retinal haemorrhage（網膜出血），Diarrhoea（下痢），Hordeolum（麦粒腫），Back pain（背部痛），Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J104004（darbepoetin群）：Pneumonia（肺炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Pneumonia 肺炎	Pneumonia	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/01 （128 日目）	2018/10/12 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/06/26～持続），慢性腎不全（2012/04/13～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE（10 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），SPIRONOLACTONE（12.25 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），CARVEDILOL（5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/08/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，4 週に 1 回
2018/09/13	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/03/30	同意取得
2018/04/27	治療期間 I 期開始
2018/09/01 （SAE 発現日）	咳，痰，倦怠感，食欲低下の症状発現.
2018/09/08	当院受診し，採血検査，胸部 X 線検査より肺炎と診断．加療目的で入院．セフトリアキソン Na 2.0 g，生理食塩液 100 mL（1 日 1 回）投与開始.
2018/09/09	06:30 血圧 89/69 mmHg．アムロジピンベシル酸塩（5 mg）1 錠朝食後内服中止．L-カルボシステイン 500 mg 3 錠毎食後投与開始.
2018/09/13	院内にて採血，胸部 X 線検査実施 セフトリアキソン Na 1.0 g，生理食塩液 100 mL（1 日 1 回）へ減量
2018/09/16	症状軽快と医師判断，退院となった.
2018/10/12	症状回復.

治験責任医師コメント

上気道感染からの発症であるため，因果関係はなし.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Decubitus ulcer（褥瘡性潰瘍），Neurosis（神経症），Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J104105（darbepoetin群）：Wrist fracture（手首関節骨折）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Wrist fracture 手首関節骨折	Wrist fracture（left）	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/11 （153 日目）	2019/02/25 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：80 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/10/04～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： GLIMEPIRIDE（1 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（20 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），MIGLITOL（150 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），METFORMIN HYDROCHLORIDE（750 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），HEPARINOID（適量/日），LIMAPROST ALFADEX（15 μg/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（80 mg，週 2 回），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），LEVOFLOXACIN（適量/日），IBUDILAST（適量/日），LIDOCAINE（1.8 mL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2018/08/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2018/10/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/12/25～2019/01/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/15	同意取得
2018/06/12	治療期間 I 期開始
2018/11/11 （SAE 発現日）	屋外にて猫を追いかけている際，躓いて転倒．左手首を打撲．
2018/11/12	朝方，左手関節部周囲の腫脹認め，当院整形外科受診．レントゲンにて，左橈骨遠位端骨折認め，手術目的のため入院となった．
2018/11/14	全身麻酔下にて骨折観血的手術施行．
2018/11/15	リハビリテーション開始．シーネ，三角巾にて固定．疼痛自制内．
2018/11/18	超音波骨折治療器（アクセラス）使用開始．創部ドレーン抜去．抜去後も創トラブルなく経過．
2018/11/27	創部抜糸．
2018/12/01	軽快退院．

日付	内容
2019/02/25	整形外来受診．日常生活動作に問題なし．疼痛なし．

治験責任医師コメント

偶発的事故のため，治験薬との因果関係は全くないと判断する．

日常生活動作に問題なく回復と判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Constipation（便秘），Blepharitis（眼瞼炎），Conjunctivitis allergic（アレルギー性結膜炎），Dermatophytosis of nail（爪の皮膚糸状菌症）

被験者識別コード J104205（darbepoetin群）：Dehydration（脱水）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Dehydration 脱水	Dehydration	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/10/26 （113 日目）	2018/11/09 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：85 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/02/21～持続），慢性腎臓病（2018/02/21～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），URAPIDIL（30 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），MINODRONIC ACID（50 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg，1 回），REBAMIPIDE（適量，頓用），LATANOPROST（1 滴/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/10/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/11/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/11	同意取得
2018/07/06	治療期間 I 期開始
2018/10/26 （SAE 発現日）	2018/10/19 より下痢症状出現，2018/10/24 症状改善するも，食欲不振，倦怠感継続．本日治験にて規定来院日のため来院した際，内科を受診．採血結果より，脱水による腎機能の悪化が見られたため，加療目的で同日入院となった． 点滴治療（生理食塩液：2018/10/26 250 mL/1 回，輸液用電解質液：2018/10/26 500 mL 2 本/日，2018/10/27～2018/10/28 500 mL/日，塩化ナトリウム：2018/10/26 20 mL 2 本/日，2018/10/27～2018/10/28 20 mL/日），内服処方（デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物錠，モンテルカストナトリウム錠：2018/10/26～2018/10/29）を実施．
2018/11/01	2018/10/31，38.0°C 発熱のため CT 検査実施，明らかな所見はなく，マイコプラズマ抗体，尿中肺炎球菌莢膜抗原，尿中レジオネラ抗原検査はすべて陰性． 点滴治療（輸液用電解質液：2018/11/01～2018/11/05 500mL/日，アン

日付	内容
2018/11/01（続き）	ピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注用 3 g：2018/11/01～2018/11/05 1 キット/日），ネブライザー（サルブタモール硫酸塩，ブロムヘキシン塩酸塩：2018/11/01～2018/11/04 1 回/日）を実施.
2018/11/05	症状，検査結果より軽快と判断し退院．退院時処方薬としてアモキシシリン水和物カプセル，アンブロキソール塩酸塩を処方した．なお，2018/10/19 発現の下痢症状，食欲不振，倦怠感，2018/10/31 の発熱は感冒によるものと判断した.
2018/11/09	本日外来受診，脱水は症状より回復と判断した.

治験責任医師コメント

感冒による食欲不振，下痢症状が生じたため脱水となり，それに伴い急激な腎機能の悪化が発現したと考えられるため，治験薬（ダルベポエチンアルファ）との因果関係はない.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Cystitis（膀胱炎）

被験者識別コード J104407（MT-6548群）：Oedema peripheral（末梢性浮腫）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Oedema peripheral 末梢性浮腫	Odema legs aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/10/17 （93 日目）	2018/10/30 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2006/06/13～持続），慢性腎臓病（2015/02/10～持続），下肢浮腫（2018/02/23～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（60 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日），ZOPICLONE（7.5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），TOLVAPTAN（7.5 mg/日），FEBUXOSTAT（40 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（5 U/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），HEPARINOID（適量/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），BIMATOPROST（適量/日），BRINZOLAMIDE; TIMOLOL MALEATE（適量/日），HYALURONATE SODIUM（適量/日），AMLODIPINE BESILATE（7.5 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（適量，頓用），PREGABALIN（適量，頓用），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（4 U/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（適量，頓用），FUROSEMIDE（80 mg/日），CHLORPHENAMINE MALEATE; DIHYDROCODEINE PHOSPHATE; METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL（3 mL/日），INSULIN DEGLUDEC（3 U/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/07/17～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/15～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11～2018/10/30	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/06/26	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2018/10/17 （SAE 発現日）	本日，下肢浮腫増強．足が重く腰痛出現．2018/10/09 規定 Visit 来院時から体重 2.5 kg 増加あり．血圧 123／51 mmHg，脈拍数 67 bpm，SpO_2 95%，気分不良なし．

日付	内容
2018/10/17（続き）	利尿剤の静脈注射を実施し浮腫のコントロール目的にて入院となった.
2018/10/18	フロセミド持続投与中，自尿 350～600 mL あり．夜間著変なし．本日の体重 56.0 kg．昨日から 1.7 kg 減.
2018/10/19	日常生活動作（ADL）低下予防のため，リハビリ開始．体調変わりなし四肢浮腫あるが足背動脈触知可.
2018/10/21	体重改善 54.0 kg．内服利尿剤検討．バイタル著変なし.
2018/10/23	本日でフロセミド持続投与終了．経口利尿剤へ変更．トルバプタン 7.5 mg から 15 mg に変更，フロセミド内服 120 mg 開始.
2018/10/25	入院時より順調に体重減少見られ，腎機能悪化なし.
2018/10/27	順調に体重減少あるが，内服変更後から体重の減りは変化なし.
2018/10/30	本日，症状安定したため退院となった.

治験責任医師コメント

治験参加開始前にも食生活の乱れや利尿剤の服用忘れが時々見られ, 下肢浮腫増悪をきたすことがあった．その際に浮腫コントロール目的にて入院している．今回も以前入院した状況と同様のため治験薬との因果関係はなしと判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Hyponatraemia（低ナトリウム血症），Pyrexia（発熱），Pulmonary congestion（肺うっ血），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Urticaria（蕁麻疹），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Renal impairment（腎機能障害），Fluid retention（体液貯留），Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折），Mouth haemorrhage（口腔内出血），Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J104407（MT-6548群）：Hyponatraemia（低ナトリウム血症）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Hyponatraemia 低ナトリウム血症	Hyponatraemia	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/06 （113 日目）	2018/11/14 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2006/06/13～持続），慢性腎臓病（2015/02/10～持続），下肢浮腫（2018/02/23～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（60 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日），ZOPICLONE（7.5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），TOLVAPTAN（7.5 mg/日），FEBUXOSTAT（40 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（5 U/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），HEPARINOID（適量/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），BIMATOPROST（適量/日），BRINZOLAMIDE; TIMOLOL MALEATE（適量/日），HYALURONATE SODIUM（適量/日），AMLODIPINE BESILATE（7.5 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（適量，頓用），PREGABALIN（適量，頓用），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（4 U/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（適量，頓用），FUROSEMIDE（80 mg/日），CHLORPHENAMINE MALEATE; DIHYDROCODEINE PHOSPHATE; METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL（3 mL/日），INSULIN DEGLUDEC（3 U/日），FUROSEMIDE（200 mL/日），INSULIN HUMAN（2 U/日），INSULIN HUMAN（3 U/日），FUROSEMIDE（120 mg/日），TOLVAPTAN（15 mg/日），BRINZOLAMIDE; TIMOLOL MALEATE（適量/日），PREGABALIN（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/07/17～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/15～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11～2018/11/14	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/06/26	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2018/10/17	下肢浮腫増強あり，体重コントロール目的で入院となった.
2018/10/30	入院中 7 日間利尿剤の持続点滴投与．その後内服薬に切り替え，症状も安定していたため，退院となった.
2018/11/06 （SAE 発現日）	2018/11/05 から右足趾疼痛のため立位困難．本日起床してこないため家族が様子を見に行くと立位困難，呂律難も認めたため救急要請し当院受診．食事も十分に摂取出来ていなかったとのこと. 採血の結果，低ナトリウム血症を認めた．立位困難もあり，低ナトリウム血症の改善を目的に入院となった.
2018/11/07	下肢浮腫持続中だが，足趾の疼痛消失．バイタル著変なし. 体温 38.5℃ 悪寒，体熱感あり．アセトアミノフェン 0.5 g 服用.
2018/11/08	体温 36.2℃，SpO_2 94%，気分不良なし.
2018/11/09	採血実施．Na 134 mEq/L．低ナトリウム血症改善傾向.
2018/11/12	気分不良なし．バイタル著変なし．下肢浮腫あり圧痕見られた. 前回，今回の入院のことを踏まえて，今後透析導入の検討が必要なことも説明.
2018/11/14	低ナトリウム血症回復したため退院.

治験責任医師コメント

前回の入院にて利尿剤を増量したことによる影響と考えるため治験薬との因果関係はなしと判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Oedema peripheral（末梢性浮腫），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Pyrexia（発熱），Pulmonary congestion（肺うっ血），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Urticaria（蕁麻疹），Renal impairment（腎機能障害），Fluid retention（体液貯留），Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折），Mouth haemorrhage（口腔内出血），Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J104407（MT-6548群）：Oedema peripheral（末梢性浮腫）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Oedema peripheral 末梢性浮腫	Oedema legs aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/21 （158 日目）	2018/12/28 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2006/06/13～持続），慢性腎臓病（2015/02/10～持続），下肢浮腫（2018/02/23～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（60 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日），ZOPICLONE（7.5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），TOLVAPTAN（7.5 mg/日），FEBUXOSTAT（40 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（5 U/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），HEPARINOID（適量/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），BIMATOPROST（適量/日），BRINZOLAMIDE; TIMOLOL MALEATE（適量/日），HYALURONATE SODIUM（適量/日），AMLODIPINE BESILATE（7.5 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（適量，頓用），PREGABALIN（適量，頓用），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（4 U/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（適量，頓用），FUROSEMIDE（80 mg/日），CHLORPHENAMINE MALEATE; DIHYDROCODEINE PHOSPHATE; METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL（3 mL/日），INSULIN DEGLUDEC（3 U/日），FUROSEMIDE（200 mL/日），INSULIN HUMAN（2 U/日），INSULIN HUMAN（3 U/日），FUROSEMIDE（120 mg/日），TOLVAPTAN（15 mg/日），BRINZOLAMIDE; TIMOLOL MALEATE（適量/日），PREGABALIN（適量，頓用），SODIUM CHLORIDE（500 mL/日），PARACETAMOL（適量，頓用），INSULIN LISPRO（4 U/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），INSULIN LISPRO（3 U/日），INSULIN DEGLUDEC（2 U/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INSULIN LISPRO（5 U/日），INSULIN LISPRO（2 U/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE（適量/日），TRICHLORMETHIAZIDE（適量，頓用），FUROSEMIDE（80 mg/日），PARACETAMOL（500 mg/日），ALENDRONATE SODIUM（35 mg，週 1 回），FUROSEMIDE（120 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），INSULIN HUMAN（5 U/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/07/17～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/15～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11～2018/12/28	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/06/26	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2018/12/19	デイケアにてマッサージチェアーを使用後より右下肢擦過傷より浸出液あり．救急救命室（ER）受診し，創部感染症状なし． ゲンタマイシン硫酸塩軟膏塗布しガーゼ保護にて帰宅.
2018/12/20	他院受診．下肢浮腫著明，体重増加あり.
2018/12/21 （SAE 発現日）	下肢浸出液治療・体重コントロール目的にて入院. 入院時体重 60.3 kg．フロセミド持続点滴開始．1 回尿量 400～600 mL．バイタル著変なし.
2018/12/22	体重 55.2 kg．フロセミド持続中.
2018/12/23	前胸部，背部に蕁麻疹様の皮疹，掻痒感あり．軟膏処方追加にて様子を見た.
2018/12/24	利尿剤効果良好．2018/12/25 利尿剤持続点滴から経口へ変更する． 下肢浸出液なし.
2018/12/25	体重 52.6 kg．このまま体重上がらなければ 2018/12/28 退院予定.
2018/12/26	蕁麻疹継続．バイタル変わりなし，皮膚科コンサルト予定. 51.8 kg．体重コントロール良好のため退院検討.
2018/12/27	今後シャント作成し透析導入となることを伝えた.
2018/12/28	本日症状安定したため，退院となった.

治験責任医師コメント

治験参加開始前にも食生活の乱れや利尿剤の服用忘れが時々見られ，下肢浮腫増悪をきたすことがあった．その際に浮腫コントロール目的にて入院している．今回も以前入院した状況と同様のため治験薬との因果関係はなしと判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Hyponatraemia（低ナトリウム血症），Pyrexia（発熱），Pulmonary congestion（肺うっ血），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Urticaria（蕁麻疹），Renal impairment（腎機能障害），Fluid retention（体液貯留），Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折），Mouth haemorrhage（口腔内出血），Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J105002（MT-6548群）：End stage renal disease（末期腎疾患）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日（投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
End stage renal disease 末期腎疾患	end stage renal disease	入院又は入院期間の延長 高度	2018/12/21（163 日目）	2019/01/04 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：81 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/08/10～持続），慢性腎臓病（2017/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE（5 mg/日），DOXAZOSIN（4 mg/日），CANDESARTAN（8 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），VILDAGLIPTIN（50 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），MONTELUKAST SODIUM（5 mg/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（45 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），GUANABENZ ACETATE（4 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），CEFAZOLIN（1 g，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE/（1 滴，1 回），HYALURONATE SODIUM（1 滴/日），FLUOROMETHOLONE（1 滴/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/07/12～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/11～	MT-6548	150 mg/日
2018/11/01～	MT-6548	300 mg/日
2018/11/29～2018/12/19	MT-6548	450 mg/日
2018/12/20		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/28	同意取得
2018/07/12	治療期間 I 期開始．Hb 値 11.4 g/dL，クレアチニン 4.92 mg/dL.
2018/09/11	治療期間 8 週の受診にて，Hb 値 12.6 g/dL，クレアチニン 5.48 mg/dL.
2018/11/01	治療期間 16 週の受診にて，Hb 値 10.4 g/dL，クレアチニン 5.90 mg/dL．症状はないが急激な腎機能の悪化に備えて，2018/11/21 シャント造設予定となった.
2018/11/21	シャント造設のため，A 病院に入院となった.
2018/11/22	シャント造設術を施行.
2018/11/29	シャント造設後，問題なく A 病院を退院となった. 同日，治療期間 20 週の受診にて，Hb 値 10.0 g/dL，クレアチニン 6.28 mg/dL.
2018/12/20	治療期間 24 週の受診にて，Hb 値 11.1 g/dL，クレアチニン 7.07

日付	内容
2018/12/20（続き）	mg/dL．腹部膨満感，食欲不振などの症状が出現． 維持透析導入のため治験中止となった．
2018/12/21 （SAE 発現日）	維持透析導入のため，A 病院に入院となった．
2018/12/27	シャントトラブルもなく経過．今後は他院にて維持透析を継続予定．
2018/12/28	入院中，シャントトラブルもなく退院となった．今後は他院にて維持透析を実施予定．

治験責任医師コメント

本事象は，入院が必要となったため重篤な有害事象と判断した．因果関係については，原疾患の進行が考えられるため，治験薬との関連はなしと判断した．透析導入により症状は改善したため転帰は軽快とした．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Conjunctivitis（結膜炎）

被験者識別コード J105404（MT-6548群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Exacerbation of chronic kidney disease	入院又は入院期間の延長 高度	2018/11/16 （134 日目）	2019/01/10 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：71 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/03/11～持続），慢性腎臓病（2013/12/20～持続），高血圧症（2009/05/19～持続），2 型糖尿病（2011/04/15～持続），脂質異常症（2011/05/19～持続），虚血性心疾患（2011/05/19～持続），白内障（2018/02/20～持続），環状肉芽腫（2010/02/11～持続），高尿酸血症（2017/09/09～持続），脳梗塞後遺症（～持続），高カリウム血症（2016/02/12～持続），感染性皮膚炎（2009/03/27～持続），ペースメーカー（2009/05/19～2017/07/28 治癒），腎瘻（2017/08/02～持続），ステント留置（2009/05/19～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），FERROUS SULFATE（105 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），DEXAMETHASONE PROPIONATE（適量，頓用），GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），LINAGLIPTIN（5 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），IBUDILAST（20 mg/日），IRBESARTAN（200 mg/日），NICORANDIL（12.5 mg/日），OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER（2 g/日），BEPOTASTINE BESILATE（10 mg/日），TACROLIMUS MONOHYDRATE（適量/日），BILASTINE（20 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/07/06～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/04～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/17～2018/11/16	MT-6548	300 mg/日
2018/11/16		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/18	同意取得
2018/07/06	治療期間 I 期開始
2018/10/26	食欲低下の訴えあり．腎機能低下の傾向認められるため，シャント造設を考慮し経過観察.
2018/11/16 （SAE 発現日）	3 日前から息切れ，体動困難の訴えあり診察．眼瞼，両下肢浮腫，腹部膨満著明．腹水貯留の可能性ありと診断．採血，胸腹部 CT，胸

日付	内容
2018/11/16（続き）	部 X 線，心電図検査，血液ガス実施し，代謝性アシドーシスによる呼吸性代償，慢性腎臓病の悪化，緊急透析が必要と判断. 右内径動脈よりダブルルーメンカテーテル（DLC）挿入し，透析実施．透析終了後入院の運びとなった．透析前体重 70.3 kg，透析後体重 67.8 kg. 今後シャント造設し維持透析導入の予定のため，治験薬投与は同日にて中止と判断.
2018/11/17	DLC より透析実施．腹部膨満は同様．透析前体重 66.9 kg，透析後体重 66.3 kg.
2018/11/18	下痢症状訴えあり，整腸剤（ビフィズス菌）内服開始.
2018/11/21	入院時からの腹部膨満に関して内科コンサルト施行. 内科医師見解では肝硬変による低アルブミン血症，腹水貯留の関与の可能性を指摘．慢性肝障害スクリーニング検査にて精査実施.
2018/11/29	下痢症状消退．整腸剤内服終了した.
2018/11/30	右上腕内シャント造設術施行.
2018/12/01	DLC より透析実施．シャントスリル良好．今後他院での維持透析に移行予定.
2018/12/04	排尿時違和感あり．尿細菌検査にてグラム陰性桿菌 3+．膀胱炎と診断．2018/12/05 よりセフカペンピボキシル塩酸塩水和物内服開始.
2018/12/05	上部消化管内視鏡にて悪性所見を指摘できず，低アルブミン血症が遷延しているため夜間分割食（LES）として肝不全用経口栄養剤内服開始．今後も定期的フォローの方針となった.
2018/12/06	発熱 37.6℃ あり．尿路感染についてセフカペンピボキシル塩酸塩水和物耐性のため，トリメトプリム・スルファメトキサゾール内服開始.
2018/12/07	解熱した．2018/12/13 トリメトプリム・スルファメトキサゾール内服終了.
2018/12/10	陰嚢腫脹あり．腹水貯留，鼠径ヘルニアの可能性あり．透析導入で改善無ければ手術も検討.
2018/12/14	右肘創部に膨隆あり．創部感染徴候なし．エコーにて皮下の液貯留によるものと確認し 18G 針で穿刺，排液した．術後リンパ嚢腫と判断した．他シャントに問題なし.
2018/12/15	シャントより透析開始．シャントに問題なし.
2018/12/17	シャント創部リンパ嚢腫再度貯留見られたが，経過観察.
2018/12/19	シャントリンパ嚢腫は増大なし．内科にて腹水貯留については肝硬変と診断．栄養状態の改善はないが，肝不全用経口栄養剤内服継続し，内科外科フォローアップとした.
2018/12/24	シャント透析に問題なし．本日透析実施後退院となった．今後維持透析は近医にて実施することになった.
2019/01/10	腎瘻カテーテル交換のため来院．体調著変なし．近医での維持透析を継続中.

治験責任医師コメント

治験薬投与開始時，慢性腎不全のステージG4であり長期における腎機能障害の増悪については自然経過の予測範囲内であり，治験薬との因果関係は否定できると判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diarrhoea（下痢），Hepatic cirrhosis（肝硬変）

被験者識別コード J105601（MT-6548群）：Renal cyst infection（腎嚢胞感染）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal cyst infection 腎嚢胞感染	Renal cyst infection	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/30 （115 日目）	2018/11/09 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：70 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/05/26～持続），高血圧（～持続），脂質異常症（～持続），常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎（～持続），尿膜管切除（2002/-/-治癒），逆流性食道炎（2018/03/27～持続），白内障（2018/05/14～持続），食道憩室（2018/03/27～持続），便秘（～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），VONOPRAZAN FUMARATE（20 mg/日），SENNOSIDE A+B（12 mg/日），POLAPREZINC（150 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（1000 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/06/08～2018/11/09	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/20	同意取得
2018/06/08	治療期間 I 期開始
2018/09/30	（SAE 発現）
2018/10/01	被験者より，昨日（2018/09/30）の日中から発熱があり今朝は嘔吐してしまったとの連絡あり.
2018/10/02	被験者より，体調が改善しないため近医を受診するとの連絡あり. 同日近医クリニックを受診．レントゲン検査，血液検査を実施. 上記検査結果より胆嚢炎疑いの所見があった．また，抗生剤の内服指示｛セフカペンピボキシル塩酸塩錠 100 mg（1 日 1 回 1 錠内服）2018/10/02～2018/10/03 の 2 日間分｝あり.
2018/10/03	検査結果確認のため，近医クリニックを再受診．血液検査の結果より炎症を示す検査項目が高値であることからそのまま総合病院を受診するよう指示あり．他院消化器内科を受診. 臨床検査，レントゲン検査，腹部 CT 検査，腹部超音波検査を実施．腎嚢胞感染であることからセフォタキシムナトリウム 1 g を投与．今後の加療は当院でフォローするように他院消化器内科医より依頼あり.

日付	内容
2018/10/05	当院を受診．血圧 127／71 mmHg，脈拍 68 bpm，SpO_2 97%，体温 35.9°C． 右側腹部痛は軽快傾向ではあるものの継続．来院時 1 回嘔吐．圧痛あり．血尿なし． 再度レントゲン検査，臨床検査を実施．腎機能増悪，臨床検査結果非改善．腎嚢胞感染であることを再確認，このまま入院加療が必要と判断．当日緊急入院となった． ・外来処置：セフトリアキソンナトリウム水和物静注用 1 g，生理食塩液 100 mL，糖質・電解質輸液 500 mL を投与 ・入院時検査：心電図検査実施（正常所見） ・入院時処方：アムロジピンベシル酸塩錠 5 mg 2 錠/日（2018/10/05～），腎不全用総合アミノ酸注射液 200 mL（2018/10/05～），輸液用電解質液 200 mL（2018/10/05～），ブドウ糖注射液 50% 20 mL（2018/10/05～）
2018/10/06	血圧：118／69 mmHg，脈拍：68 回/分，SpO_2：99 %，体温：36.3°C． セフトリアキソンナトリウム水和物静注用 1 g/日にて症状（疼痛，倦怠感）改善傾向．右腹部痛は 5／10 程度．食事摂取良好にて補液中止，抗菌剤継続指示． 同日午後より微熱あり（37.1°C～37.5°C 未満を推移）経過観察． ・中止薬剤：腎不全用総合アミノ酸注射液 200 mL，輸液用電解質液 200 mL，ブドウ糖注射液 50% 20 mL ・用量調整薬剤：センノシド A・B 2 錠内服
2018/10/07	気分不快，嘔気軽減．微熱（37.0°C 前後）は継続しているが処置等なく経過観察． ・用量調整薬剤：センノシド A・B 2 錠内服
2018/10/08	体温 36.0°C 台まで解熱． 心窩部痛，腹痛等の訴えなし．倦怠感以外の自覚症状なく改善傾向．同日排便なしのため，ビサコジル坐薬 10 mg 使用． ・用量調整薬剤：センノシド A・B 3 錠内服
2018/10/09	倦怠感軽度，嘔気・嘔吐等の訴えなし．このまま入院加療を継続． 同日午後嘔気症状の訴えあるもその後消失，倦怠感継続． 入眠前に不眠薬の内服希望あり．担当医にてゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg 1 錠処方，内服（今後も頓用にて指示）．
2018/10/10	炎症反応は改善傾向ではあるがまだ高値．右上腹部痛は一時軽快するも今朝から再燃傾向にて経過観察．体温 37.1°C～37.4°C． ・頓用での内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg 1 錠内服，ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg 1 錠追加内服（眠れないとの訴えに伴うもの）
2018/10/11	昨日まで連日微熱，倦怠感継続しているが経過観察． 本日よりセフトリアキソンナトリウム水和物静注用 1 g/日から 2 g/日へ増量（2018/10/11～）． ・用量調整薬剤：センノシド A・B 2 錠スキップ ・連日内服薬剤：エチゾラム錠 0.5 mg 1 錠（2018/10/11～1 日 1 回就寝前）
2018/10/12	昨日以降の体温は 36.0°C 台にて推移．悪化傾向なし． 心窩部痛，胃部不快感増強に伴い，本日よりアルギン酸ナトリウム

日付	内容
2018/10/12（続き）	内用液 5%適量（1 日 3 回）追加処方，ポラプレジンク錠 75 mg 1 錠（1 日 2 回）再開． ・用量調整薬剤：センノシド A・B 1 錠内服 ・頓用内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 1 錠内服，その後同薬剤 1 錠追加内服
2018/10/13	倦怠感，不眠継続． ・頓用内服薬剤 ・ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 錠 2 錠内服
2018/10/14	倦怠感持続するも疼痛出現なし．排便促進のためにビサコジル坐薬 10 mg 1 個使用． ・用量調整薬剤：センノシド A・B 4 錠内服 ・頓用内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 錠 2 錠内服
2018/10/15	炎症反応下降傾向．全身状態改善傾向にて退院に向けて調整を検討． ・用量調整薬剤：センノシド A・B 4 錠内服 ・頓用内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 錠 2 錠内服
2018/10/16	疼痛，嘔気，嘔吐等の症状なし．両下肢掻痒の訴えあり．ジフェンヒドラミンクリーム 30 g 処方，適宜適量使用開始となった． ・排便促進目的：グリセリン浣腸液 50% 60 mL 1 回 1 本投与 ・用量調整薬剤：センノシド A・B 2 錠内服（以降，連日 2 錠内服） ・頓用内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 錠 2 錠内服
2018/10/17	昨晩転倒しベッド横のベンチにて頭部打撲．CT 検査を実施するも画像所見上は問題なく経過観察．夜間不眠継続．エチゾラム錠 0.5 mg 内服に加え，頓用にてゾルピデム酒石酸塩 10 mg 内服したことによるふらつきが原因の可能性あり．エチゾラム錠をスボレキサント錠 15 mg へ変更．長期間のベッド上安静に伴う下肢筋力低下により同日よりリハビリ開始．同日夕方，左脇下疼痛の訴えがあるも徐々に軽快．経過観察． ・頓用内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩 5 mg 錠 1 錠内服
2018/10/18	夜間不眠継続にて経過観察中．リハビリ継続． 同日，骨密度測定実施（骨密度 0.307 g/cm^2）． ・頓用内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg 2 錠内服
2018/10/19	併用薬をエチゾラム錠からスボレキサント錠へ変更するも，不眠持続． 2018/10/20 当院精神科医師の診察介入予定．リハビリ継続． ・頓用内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg 1 錠内服
2018/10/20	不眠持続に伴い当院精神科受診．スボレキサント錠からブロチゾラム錠 0.25 mg 錠内服開始．同日院内臨床検査実施． 炎症反応低下するも陰性化せず．セフトリアキソンナトリウム水和物静注用 2 g/日を継続投与．リハビリ継続． ・頓用内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg 1 錠内服
2018/10/21	不眠改善傾向．リハビリ継続． ・頓用内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg 1 錠内服
2018/10/22	疼痛等の症状は改善傾向．不眠症状継続． 本日のリハビリ中に血圧 103／60 mmHg，脈拍 58 bpm と低下．5 分

日付	内容
2018/10/22（続き）	後の再測定にて血圧 130／62 mmHg，脈拍 58 bpm まで上昇．状態安定にて経過観察． ・用法用量変更薬剤：アムロジピンベシル酸塩錠 5 mg 1 日 1 回就寝前へ（2018/10/23～）
2018/10/23	軽度倦怠感の訴えあるも体調安定． ・頓用内服薬剤：ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg l 錠内服（22:48）
2018/10/24	炎症反応低下，本日をもってセフトリアキソンナトリウム水和物静注投与終了．同日，当院精神科医師診察．不眠継続中でブロチゾラム錠の効果が得られず，ふらつきの症状も強いことから内服中止．オランザピン錠 2 5 mg を 0.5 錠（1 日 1 回）へ変更．深夜に胃痛症状の訴えあり．レバミピド錠 1 錠内服．1 時間程度で症状回復した．
2018/10/25	退院． ・退院時処方：セフカペンピボキシル塩酸塩水和物錠 100 mg 1 日 1 回 1 錠（2018/10/25～5 日分），アルギン酸ナトリウム内服液 5 % 1 日 3 回適量（2018/10/25～7 日分）
2018/10/26	院内臨床検査より C 反応性蛋白（CRP）はまだ陰性化していないこと，上腹部痛の違和感は残るが抗生剤（セフカペンピボキシル塩酸塩水和物錠 100 mg/日）投与継続中．
2018/10/27	被験者より，深夜に腹痛で目が覚め明け方に 1 回嘔吐があった．痛みも継続していると連絡が入った．同日当院腎・透析内科を受診，以下検査を実施した． ・血圧 148／81 mmHg，脈拍 78 回/分，体温 36.3°C． ・臨床検査 ・腹部 CT 検査：胆嚢内，High density な胆泥を確認．胆石胆嚢炎疑いとの診断にて緊急入院．絶食及び併用薬にて加療を開始した（抗生剤は，セフカペンピボキシル塩酸塩水和物錠からセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注薬剤へ変更）．
2018/10/29	炎症反応やや上昇傾向．
2018/11/01	炎症反応低下傾向．
2018/11/05	炎症反応低下傾向．
2018/11/09	炎症反応陰性化を確認．当該事象を回復と判断した．

治験責任医師コメント

原疾患に関連した腎嚢胞感染が原因であると判断，治験薬との因果関係はないと考える．他事象（胆石胆嚢炎疑い）の入院加療時に実施した院内臨床検査にて経過を確認．2018/11/09 の結果より炎症反応陰性化を確認．これをもって回復と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Insomnia（不眠症），Pruritus（そう痒症），Contusion（挫傷），Cholecystitis（胆嚢炎），Blood pressure increased（血圧上昇）

被験者識別コード J105601（MT-6548群）：Cholecystitis（胆嚢炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cholecystitis 胆嚢炎	Cholecystitis and Cholelithiasis Suspected	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/10/27 （142 日目）	2019/01/18 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：70 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/05/26～持続），高血圧（～持続），脂質異常症（～持続），常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎（～持続），尿膜管切除（2002/-/-治癒），逆流性食道炎（2018/03/27～持続），白内障（2018/05/14～持続），食道憩室（2018/03/27～持続），便秘（～持続），腎嚢胞感染（2018/09/30～持続），不眠（2018/10/09～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），VONOPRAZAN FUMARATE（20 mg/日），SENNOSIDE A+B（12 mg/日），POLAPREZINC（150 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（1000 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），CEFOTAXIME SODIUM（1 g/日），CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE（1 g/日），SODIUM CHLORIDE（100 mL/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL/日），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; GLUTAMIC ACID; GLYCINE; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（200 mL/日），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL/日），GLUCOSE（20 mL/日），BENFOTIAMINE; CYANOCOBALAMIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE（1 バイアル/日），ASCORBIC ACID（500 mg/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），BISACODYL（適量，頓用），ZOLPIDEM TARTRATE（適量，頓用），CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE（2 g/日），ETIZOLAM（0.5 mg/日），POLAPREZINC（150 mg/日），SODIUM ALGINATE（60 mL/日），DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），GLYCEROL（60 mL，1 回），SUVOREXANT（15 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），OLANZAPINE（2.5 mg/日），REBAMIPIDE（100 mg/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/06/08～2019/01/18	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/20	同意取得
2018/06/08	治療期間 I 期開始
2018/10/05	2018/09/30 より体調不良継続．近医を受診し腎嚢胞感染との診断を受け，同日当院腎・透析内科を規定外受診．腎嚢胞感染であることを再確認，同日緊急入院の上加療開始した．
2018/10/25	症状軽快にて退院．
2018/10/26	院内臨床検査より C 反応性蛋白（CRP）はまだ陰性化していないこと，上腹部痛の違和感は残るが抗生剤（セフカペンピボキシル塩酸塩水和物錠 100 mg/日）投与継続中であるため，次回（2018/11/09）に規定外来院として経過を確認予定．
2018/10/27 （SAE 発現日）	被験者より，深夜に腹痛で目が覚め明け方に 1 回嘔吐があった．痛みも継続していると連絡が入った．同日当院腎・透析内科を受診，以下検査を実施した． ・血圧 148／81 mmHg，脈拍 78 回/分，体温 36.3°C ・臨床検査 ・腹部 CT 検査：胆嚢内，High density な胆泥を確認． 胆石胆嚢炎疑いとの診断にて緊急入院．絶食及び併用薬にて加療を開始した（抗生剤は，セフカペンピボキシル塩酸塩水和物錠からセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注薬剤へ変更）． ・入院加療に伴う開始薬剤：輸液用電解質液 500 mL（2018/10/27～朝のみ），リン酸チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・ビタミン B_6・シアノコバラミン・ビタミン B_{12} 静注用 1 瓶（2018/10/27～），アスコルビン酸注射液 500 mL（2018/10/27～），ブドウ糖注射液 50% 40 mL（2018/10/27～），腎不全用総合アミノ酸注射液：200 mL（2018/10/27～），セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注用 1 g（2018/10/27～1 日 2 回），塩化ナトリウム 100 mL（2018/10/27～1 日 2 回）
2018/10/28	疼痛，嘔気/嘔吐症状なし．
2018/10/29	院内臨床検査実施．本日より食事再開．以下併用薬を明日（2018/10/30）から投与中止． ・中止薬剤：輸液用電解質液 500 mL，リン酸チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・ビタミン B_6・シアノコバラミン・ビタミン B_{12} 静注用 1 瓶，アスコルビン酸注射液 500 mL，ブドウ糖注射液 50% 40 mL，腎不全用総合アミノ酸注射液 200 mL 前回入院時（2018/10/05）以降，不眠傾向あり．臨床心理士介入し不眠についてサポートを継続する．同日よりリハビリ開始した．
2018/11/01	院内臨床検査実施．炎症反応（CRP）が低下傾向ではあるが，同日より右季肋部痛再燃．再度絶食での加療を再開．それに伴い以下薬剤の再投与開始（2018/11/01～）． ・再開薬剤：輸液用電解質液 500 mL，リン酸チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・ビタミン B_6・シアノコバラミン・ビタミン B_{12} 静注用 1 瓶，アスコルビン酸注射液 500 mL，ブドウ糖注射液 50% 40 mL，腎不全用総合アミノ酸注射液 200 mL
2018/11/05	院内臨床検査実施．炎症反応低下傾向．同日昼より食事再開，明日

日付	内容
2018/11/05（続き）	（2018/11/06）より以下薬剤の投与中止．リハビリ，心理療法継続中． ・中止薬剤：輸液用電解質液 500 mL，リン酸チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・ビタミン B_6・シアノコバラミン・ビタミン B_{12} 静注用 1 瓶，アスコルビン酸注射液 500 mL，ブドウ糖注射液 50% 40 mL，腎不全用総合アミノ酸注射液 200 mL
2018/11/06	疼痛等なく状態安定．経過観察． 以下薬剤の投与を明日（2018/11/07)より中止することとした． ・中止薬剤：セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注用 1 g，塩化ナトリウム 100 mL
2018/11/07	精神科医による入院精神療法実施．不眠軽快傾向．退院後，オランザピン錠は中止でも問題ない旨を指示した． 同日，腹部 CT 検査実施．胆泥は減少傾向．
2018/11/09	院内臨床検査実施．炎症反応陰性化を確認．同日午後に退院した．
2018/11/16	有害事象：血圧上昇（治験薬との因果関係なし）を確認．アムロジピンベシル酸塩錠 5 mg 1 錠追加．
2018/12/14	状態安定．次回来院時に腹部 CT 検査実施予定とした．
2019/01/18	腹部 CT 検査施行．胆泥消失を確認，回復と判断．

治験責任医師コメント

腎嚢胞感染加療にて使用した抗生剤（セフトリアキソンナトリウム水和物静注用）の副作用によるものである可能性が高く，治験薬との因果関係はないと判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Renal cyst infection（腎嚢胞感染），Insomnia（不眠症），Pruritus（そう痒症），Contusion（挫傷），Blood pressure increased（血圧上昇）

被験者識別コード J105707（darbepoetin群）：End stage renal disease（末期腎疾患）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
End stage renal disease 末期腎疾患	End stage kidney disease	入院又は入院期間の延長 高度	2018/11/07 （155 日目）	2018/12/19 未回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：87 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/09/03～持続），高血圧症（1998/04/-～持続），慢性腎臓病 stage 4（2012/09/06～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（20 mg/日），SODIUM BICARBONATE（4500 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（25 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），CILNIDIPINE（15 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（3.27 g/日），DIPHENHYDRAMINE（適量/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），DUTASTERIDE（0.5 mg/日），SOLIFENACIN SUCCINATE（2.5 mg/日），CILNIDIPINE（適量，頓用），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），CILNIDIPINE（20 mg/日），SODIUM BICARBONATE（6000 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），DOXAZOSIN MESILATE（1 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2018/07/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/08/29～2018/10/24	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2018/10/31		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/09	同意取得
2018/06/06	治療期間 I 期開始
2018/07/04	推算糸球体ろ過量（eGFR）6.6 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 6.84 mg/dL.
2018/07/18	eGFR 6.7 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 6.72 mg/dL.
2018/08/01	eGFR 6.9 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 6.53 mg/dL.
2018/08/15	eGFR 6.7 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 6.75 mg/dL. ロサルタンカリウム錠 25 mg/日中止，フロセミド 20 mg/日から 40 mg/日，シルニジピン 15 mg/日から 20 mg/日，炭酸水素ナトリウム錠 4500 mg/日から 6000 mg/日へ増量.
2018/08/29	eGFR 5.9 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 7.59 mg/dL.
2018/09/26	eGFR 5.7 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 7.82 mg/dL.

日付	内容
2018/09/26（続き）	ドキサゾシンメシル酸塩錠 1 mg/日開始.
2018/10/24	eGFR 4.9 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 8.90 mg/dL.
2018/10/31	前回 visit の中央検査の結果より治験中止となり，中止時検査実施. 自覚症状としては顕著な体調悪化は言われていないが，本人及び家族も同席し病状の説明を受け血液透析導入に同意された.
2018/11/07（SAE 発現日）	血液透析導入のため入院.
2018/11/08	eGFR 4.7 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 9.32 mg/dL，血液透析導入（3 回/週）.
2018/11/13	eGFR 5.6 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 7.91 mg/dL.
2018/11/15	eGFR 6.2 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 7.26 mg/dL.
2018/11/21	血液透析継続のため，退院受診.
2018/11/24	血液透析導入も順調に経過．他院で透析継続すること決定したため，本日の血液透析後に退院となった.
2018/12/19	他院で透析継続し，全身状態良好で経過.

治験責任医師コメント

本事象は慢性腎臓病（CKD）の自然経過と考えられ，治験薬との因果関係はないと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hypoparathyroidism secondary（続発性副甲状腺機能低下症）

被験者識別コード J106503（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	worsening of chronic kidney disease	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/17 （168 日目）	2019/01/16 未回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/03/31～持続），2 型糖尿病（2000/-/-～持続），慢性腎臓病（2016/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： OLMESARTAN MEDOXOMIL（10 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），INSULIN DETEMIR（11 IU/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量，頓用），SODIUM BICARBONATE（2 g/日），TRIMEBUTINE MALEATE（300 mg/日），ITOPRIDE HYDROCHLORIDE（150 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（3 錠/日），ALISMA PLANTAGO-AQUATICA VAR. ORIENTALE TUBER; ATRACTYLODES SPP. RHIZOME; CINNAMOMUM CASSIA BARK; POLYPORUS UMBELLATUS SCLEROTIUM; PORIA COCOS SCLEROTIUM（7.5 g/日），DARBEPOETIN ALFA（90 μg，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，2 日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/07/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/07/31	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/08/14～2018/11/21	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/12/05		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/22	同意取得
2018/07/03	治療期間 I 期開始
2018/12/05	慢性腎臓病の悪化に伴う血液透析導入のため，治験の中止を決定した.
2018/12/17 （SAE 発現日）	動静脈内シャント造設のため，入院．シャント造設後に経過を見て入院中に血液透析を導入するか，一旦退院するかを決定することとした.
2018/12/18	動静脈内シャント造設術施行.
2018/12/19	血液透析導入.

日付	内容
2018/12/27	退院．今後も維持血液透析を継続.

治験責任医師コメント

慢性腎臓病の悪化（有害事象）により，血液透析を導入することになった．動静脈内シャント造設のための入院が必要となり，本入院を以て重篤な有害事象と判断する.

慢性腎臓病の悪化は，治験薬との因果関係を積極的に疑うものではない.

2019/01/16時点で今後回復の見込みなく状態安定しているため，追跡調査を終了とした.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Heat illness（熱中症），Retinal aneurysm（網膜血管瘤）

被験者識別コード J107006（darbepoetin群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	renal dysfunction	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/11/12 （116 日目）	2019/06/28 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：86 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/01/13～持続），慢性腎臓病（2015/01/13～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），PERINDOPRIL ERBUMINE（8 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），MECOBALAMIN（1000 μg/日），TOCOPHERYL NICOTINATE（200 mg/日），BERAPROST SODIUM（40 μg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），EBASTINE（10 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量/日），WHITE SOFT PARAFFIN（適量/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），BUTENAFINE HYDROCHLORIDE（適量/日），ETIZOLAM（0.5 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量/日），DEXAMETHASONE VALERATE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），METHYLDOPA SESQUIHYDRATE（250 mg/日），EFINACONAZOLE（適量/日），BILASTINE（20 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/08/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2019/02/01～2019/04/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2019/05/14		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/15	同意取得
2018/07/20	治療期間 I 期開始
2018/11/06	血液検査を実施したところ，腎機能障害の悪化を指摘された.
2018/11/12 （SAE 発現日）	腎機能障害の悪化に対して，薬剤調整及び食事療法目的で入院. 腎機能障害の悪化に伴う高カリウム血症を認め，ポリスチレンスルホン酸カルシウム増量.
2018/11/16	カリウム値が正常化したことを確認．腎機能障害は横ばいで推移.
2018/11/17	退院.
2019/02/21	血液透析準備のために，内シャント造設術の目的で入院.
2019/02/22	内シャント造設術を実施.

日付	内容
2019/02/25	退院.
2019/05/14	透析導入のため緊急入院，透析開始となり治験中止.
2019/05/31	退院.

治験責任医師コメント

治験開始前より慢性腎臓病を合併しており, 腎機能障害の悪化は治験薬と因果関係はないと考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折），Conjunctivitis（結膜炎），Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J107403（MT-6548群）：Pneumonia（肺炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Pneumonia 肺炎	Acute pneumonia	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/08/09 （120 日目）	2018/08/28 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/08/07～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： PITAVASTATIN CALCIUM（1 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（50 μg/日），DULOXETINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），CANDESARTAN CILEXETIL（8 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/04/12～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/10～	MT-6548	450 mg/日
2018/06/07～2018/08/28	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/02/16	同意取得
2018/04/12	治療期間 I 期開始
2018/08/09	（SAE 発現）
2018/08/13	2018/08/09 より感冒症状，2018/08/10 より食思低下，2018/08/11 より微熱， 本日来院し CT 上肺炎像があり急性肺炎にて入院となった． 補液，タゾバクタム・ピペラシリン水和物静注用 4.5 g（抗生剤）1 日 1 回にて治療開始．
2018/08/14	補液，タゾバクタム・ピペラシリン水和物静注用 4.5 g（抗生剤）1 日 3 回にて治療継続．
2018/08/16	補液，タゾバクタム・ピペラシリン水和物静注用 4.5 g（抗生剤）1 日 2 回にて治療後，補液，メロペネム水和物点滴静注用 0.5 g（抗生剤）変更にて治療継続．
2018/08/27	メロペネム水和物点滴静注用 0.5 g（抗生剤）の治療終了．
2018/08/28	独歩にて退院した．

治験責任医師コメント

誤嚥性の肺炎の可能性が高く治験薬との因果関係は否定できる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Vomiting（嘔吐），Diarrhoea（下痢）

被験者識別コード J107404（darbepoetin群）：Radius fracture（橈骨骨折）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Radius fracture 橈骨骨折	Left distal radius fracture	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/10/14 （125 日目）	2019/01/28 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：77 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/11/06～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ENALAPRIL MALEATE（5 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（1 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），CILNIDIPINE（20 mg/日），SENNOSIDE A+B（160 mg/日），PIRENOXINE（4 滴/日），HYALURONATE SODIUM（4 滴/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），ENALAPRIL MALEATE（2.5 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/06/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/07/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/07/24	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/08/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2018/10/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/10/30	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/11/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/12/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2019/01/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2019/01/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/27	同意取得
2018/06/12	治療期間 I 期開始
2018/10/14 （SAE 発現日）	運転中に転倒し左手首負傷.
2018/10/15	他院整形外科を受診．レントゲン及び CT 検査にて左橈骨遠位端骨折の診断あり．手術適応となったため本日入院，2018/10/16 に手術予定となった.
2018/10/16	左前腕・骨折観血的手術を実施．術後感染予防のため補液，セフメタゾール Na 静注用 1.0 g（抗生剤）1 日 2 回にて治療開始.

日付	内容
2018/10/17	補液，セフメタゾール Na 静注用 1.0 g（抗生剤）1 日 1 回にて治療継続.
2018/10/18	補液，セフメタゾール Na 静注用 1.0 g（抗生剤）1 日 1 回にて治療継続.
2018/10/19	補液，セフメタゾール Na 静注用 1.0 g（抗生剤）1 日 1 回にて治療継続.
2018/10/20	退院
2018/10/29	リハビリテーション（理学療法）開始.
2018/12/17	病院指示でのリハビリテーション（理学療法）終了.
2019/01/28	整形外科受診し診察終了を確認.

治験責任医師コメント

運転中の転倒にて起こった事象であるため因果関係は否定できる.

整形外科受診が終了したため転帰を回復とした.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Otitis media（中耳炎），Dermatophytosis of nail（爪の皮膚糸状菌症），Ingrowing nail（嵌入爪）

被験者識別コード J107703（darbepoetin群）：Lumbar spinal stenosis（腰部脊柱管狭窄症）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Lumbar spinal stenosis 腰部脊柱管狭窄症	lumbar spinal stenosis	入院又は入院期間の延長 高度	2018/08/24 （95 日目）	2018/11/27 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：59 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/05/22～持続），急性腰痛症（2018/08/04～持続），腰椎椎間板ヘルニア（2018/08/17～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FAMOTIDINE（20 mg/日），SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM（1 錠，週 3 回），MINODRONIC ACID（50 mg，4 週に 1 回），PRAVASTATIN SODIUM（5 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），PREDNISOLONE（10 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），TRAVOPROST（2 滴/日），TIMOLOL MALEATE（4 滴/日），CYANOCOBALAMIN（8 滴/日），FERROUS FUMARATE（100 mg/日），KETOPROFEN（適量，頓用），LUBIPROSTONE（適量，頓用），PARACETAMOL（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），PREDNISOLONE（5 mg/日），PREDNISOLONE（10 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/06/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/07/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/07/31～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/08/14～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）
2018/09/25		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/01	同意取得
2018/05/22	治療期間 I 期開始
2018/08/09	2018/08/04 頃から強い腰痛が続き，当院内科受診．ケトプロフェンテープ L 40 mg 2 枚/日，アセトアミノフェン錠 200 mg 2 錠/回処方あり．
2018/08/14	当院内科に定期外来で受診．アセトアミノフェンは効果ないため，腰痛に対し新たにロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg 1 錠/回処方あり．

日付	内容
2018/08/17	近医整形外科を受診，腰椎椎間板ヘルニアと診断あり．安静と鎮痛剤投与による保存的治療の指示あり．
2018/08/24 （SAE 発現日）	仕事を休み自宅療養していたが，腰痛悪化のため，近医整形外科へ入院．
2018/09/07	被験者より連絡あり．現在，安静とリハビリのため，入院継続中．当院で処方された薬を継続服用しているとのこと．2018/09/17 退院し 2018/09/18 当院受診予定．
2018/09/11	入院中の病院より情報提供の FAX あり．入院中の病院での処方薬剤なしと確認．
2018/09/18	被験者より連絡あり．腰痛は入院時に比べると少し改善見られているが，現在も腰痛持続しており，ほとんど歩けない状態．症状悪化や別事象の発現はなく，本人希望により，リハビリの継続希望と退院後の生活に不安があるため，予定を延長して入院継続となった．今後，2018/09/24 頃に退院予定．
2018/09/25	腰痛がある程度改善したため，2018/09/24 に退院．本日当院外来受診した．被験者より，治験で何度も通院するのは難しいため，治験中止の申し出あり．中止時検査を施行． 入院施設から退院時の情報あり．入院施設での処方薬剤なし．
2018/10/16	本日，後観察期間終了日で外来受診．新たな有害事象なし．入院後，ロキソプロフェンとケトプロフェンを使用していないことを，被験者から情報聴取した． 本事象発現時より症状は軽快しているが，今後，完全な回復が見込めないため，治験としての追跡は終了とした．

治験責任医師コメント

本事象は，仕事中の腰に負担のかかる動作が影響しているものと考えられるため，治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した．

重篤な有害事象の定義に準じ，「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」として「重篤」と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Miliaria（汗疹），Constipation（便秘），Intervertebral disc protrusion（椎間板突出）

被験者識別コード J108202（MT-6548群）：Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Spinal compression fracture 脊椎圧迫骨折	Lumbar spine compression fracture	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/30 （124 日目）	2018/11/24 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：80 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/10/29～持続），両膝半月板破裂（2009/05/07～持続），腰部脊椎症（2009/05/11～持続），両変形膝関節症（2012/01/13～持続），腰椎脊柱管狭窄症（2012/01/13～持続），腰椎椎間板ヘルニア（2016/01/19～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），TELMISARTAN（20 mg/日），SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE（50 mg/日），MEXILETINE（300 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（90 g/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（50 μg/日），BUDESONIDE; FORMOTEROL FUMARATE（適量，頓用），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（2.5 g/日），MAGNESIUM OXIDE（1.5 g/日），OXYBUPROCAINE HYDROCHLORIDE（適量/日），PREGABALIN（100 mg/日），LIMAPROST ALFADEX（15 μg/日），PARACETAMOL（400 mg/日），REBAMIPIDE（200 mg/日），LEVOFLOXACIN（1 滴/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量
2018/03/29～2018/11/24	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/02/15	同意取得
2018/03/29	治療期間 I 期開始
2018/07/30 （SAE 発現日）	転倒し，後頭部打撲.
2018/07/31	当院受診，外傷，血腫，吐き気，痛みなし. 頭部 CT 検査するも，異常所見なく帰宅.
2018/08/07	転倒時より，左腰部～下腹部痛があり再受診（他院の整形外科受診するも改善なし）．腰椎 CT 検査，腹部 MRI を実施. 読影結果が翌日判明するため，いったん帰宅.
2018/08/08	読影の結果，腰椎圧迫骨折と診断．当院へ入院となった.
2018/08/16	腰椎 MRI 実施.
2018/08/17	腰椎 MRI の読影結果，腰椎圧迫骨折の診断に変更なし.

日付	内容
2018/08/18	2018/08/20 に他院で本事象の継続治療を行う目的で転院（再入院）するため，退院となった.
2018/08/20	本事象の継続治療のため，他院へ入院したことを被験者より聴取した.
2018/10/18	まだ他院へ入院中であり，リハビリを行っている．退院日は未定である. 他院入院中のため来院間隔が空いたが，被験者の安全性及び Hb 値から考慮し治験継続に問題ないと判断した.
2018/11/15	リハビリのため他院入院中である．月末に退院予定であることを聴取した．腰椎 MRI 実施.
2018/11/16	腰椎 MRI の読影結果確認.「腰椎すべり症」の診断あり.
2018/11/24	他院を退院.
2018/11/26	2018/11/24 に退院したことを確認した．本事象を回復とした.

治験責任医師コメント

治験薬との因果関係：なし

治験薬との因果関係の判断根拠：転倒による事象のため

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Conjunctivitis（結膜炎），Contusion（挫傷），Pyelonephritis（腎盂腎炎），Decreased appetite（食欲減退），Spondylolisthesis（脊椎すべり症），Influenza（インフルエンザ）

被験者識別コード J108701（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日（投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Chronic kidney disease aggravated	入院又は入院期間の延長 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの 中等度	2018/05/18（108 日目）	2018/09/12 軽快	投与中止	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2010/09/17～持続），慢性腎臓病（2010/09/17～持続），高血圧症（2004/06/08～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE BESILATE; IRBESARTAN（1 錠/日），TOPIROXOSTAT（40 mg/日），ASTRAGALUS SPP. ROOT; ATRACTYLODES LANCEA RHIZOME; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; SINOMENIUM ACUTUM STEM; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME; ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT（5 g/日），CLOTIAZEPAM（5 mg/日），KETOPROFEN（20 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），CHIMAPHILA UMBELLATA; EQUISETUM ARVENSE; POPULUS TREMULOIDES; PULSATILLA PRATENSIS（2 錠/日），SILODOSIN（8 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/01/31	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/02/13	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/02/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/03/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/04/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）
2018/04/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/05/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/05/23		治験中止

経過

日付	内容
2017/12/20	同意取得
2018/01/31	治療期間 I 期開始
2018/02/28	体重の増加傾向及び浮腫が見られたため利尿剤を変更（アゾセミド

日付	内容
2018/02/28（続き）	からフロセミド）.
2018/04/11	体重及び浮腫は解消されたため，フロセミドを一旦中止.
2018/04/25	体重，浮腫について著変なし.
2018/05/02	治療期間 12 週の検査結果でクレアチニン値がスクリーニング時期より上昇傾向であったが，経過観察とした
2018/05/18 （SAE 発現日）	朝，トイレにて転倒立ち上がれない状況となり，近隣の病院を受診し，電解質輸液にて処置を受けた. 近隣病院での加療後，検査結果を持参し受診．クレアチニン値が 5.55 mg/dL であり原疾患の悪化と判断し，治験中止とした.
2018/06/07	透析導入のため，A 病院を受診.
2018/06/27	テンコフカテーテル挿入，腹膜透析（PD）導入のため A 病院入院.
2018/08/03	リハビリ目的で B 病院へ転院.
2018/09/12	A 病院より情報入手 2018/06/28 テンコフカテーテル挿入，PD 導入. 2018/07/05 PD 開始. 2018/08/03 退院，B 病院へリハビリのため転院. A 病院で慢性腎臓病（CKD）以外の新たな有害事象はなく，退院となった．退院直前のクレアチニン値は 6.15 mg/dL と高値であるが，当院での通常診療の中で追跡を行うこととした.

治験責任医師コメント

原疾患の自然経過での悪化と考えるため治験薬との因果関係は否定できる.

透析の適応と考えるため,「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」に該当すると判断し重篤な有害事象として報告.

経過中に見られた,「体重増加」「浮腫」については，原疾患に伴う症状である.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Retinal haemorrhage（網膜出血），Haemorrhage subcutaneous（皮下出血）

被験者識別コード J108805（darbepoetin群）：Dehydration（脱水）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Dehydration 脱水	Dehydration	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/13 （24 日目）	2018/08/02 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：88 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/04/01～持続），高脂血症（2007/08/06～持続），下肢筋れん縮症（2007/08/06～持続），不眠症（2007/08/06～持続），変形性関節症（2007/08/06～持続），慢性胃炎（2007/08/06～持続），便秘症（2007/08/06～持続），末梢性神経障害（2007/08/06～持続），反応性うつ病（2007/08/06～持続），高血圧症（2008/03/10～持続），花粉症（2009/02/05～持続），難治性疼痛（2014/07/02～持続），慢性心不全（2017/06/05～持続），大腿骨頚部骨折術後（2017/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： TRIAZOLAM（0.25 mg/日），TEPRENONE（150 mg/日），MECOBALAMIN（1500 µg/日），TOCOPHERYL NICOTINATE（600 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），VALSARTAN（40 mg/日），DICLOFENAC SODIUM（37.5 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），TIZANIDINE HYDROCHLORIDE（2 mg/日），PARACETAMOL; TRAMADOL HYDROCHLORIDE（3 錠/日），ANGELICA ACUTILOBA ROOT; ATRACTYLODES LANCEA RHIZOME; BUPLEURUM FALCATUM ROOT; CNIDIUM OFFICINALE RHIZOME; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PORIA COCOS SCLEROTIUM; UNCARIA SPP. HOOK（5 g/日），CLOXAZOLAM（2 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），TRAMADOL HYDROCHLORIDE（25 mg，頓用），ALPRAZOLAM（1.2 mg/日），ALPRAZOLAM（0.4 mg，頓用），TRIAZOLAM（0.25 mg，頓用），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/20～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/07/04～2018/08/02	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/23	同意取得
2018/06/20	治療期間 I 期開始
2018/07/13 （SAE 発現日）	数日前より（2018/07/10 頃）倦怠感あり，2018/07/11 頃より食欲不振持続し，本日午前中立ち上がることが出来ず，被験者の家族が同行し，当院を受診した．診察の結果「脱水症」と診断し点滴を施行するが回復せず，A 病院に転院し入院となった．
2018/08/02	A 病院を退院した．

治験責任医師コメント

この事象は，夏の脱水症が頻発している時期に起こっており，被験者は，高齢者（88歳）独居老人であり，脱水症が起こりやすい生活状況にあった．

本事象は，入院して輸液にて症状は回復しており，脱水症の経過と合致している．

この入院中にもダルベポエチンアルファの注射を継続しているが，症状の経過には無関係であった．以上により本事象は季節的な要因で発生したものと考えられ，治験薬との因果関係はないものと考える．

入院先の担当医師からの診療情報提供書にて，検査を施行し，問題となる所見は認められなかった旨の内容を確認し，本事象は回復したと判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Platelet count increased（血小板数増加），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Dementia Alzheimer's type（アルツハイマー型認知症）

被験者識別コード J117601（darbepoetin群）：Hyponatraemia（低ナトリウム血症）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日（投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Hyponatraemia 低ナトリウム血症	Hyponatraemia	入院又は入院期間の延長 高度	2018/08/13（33 日目）	2018/08/20 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：83 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/07/20～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），ISOSORBIDE MONONITRATE（40 mg/日），LISINOPRIL DIHYDRATE（20 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（2 mg/日），ALLOPURINOL（200 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（8 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），AST 120（spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），ROXATIDINE ACETATE HYDROCHLORIDE（75 mg/日），TEPRENONE（150 mg/日），UMECLIDINIUM BROMIDE; VILANTEROL TRIFENATATE（1 吸入/日），PROCATEROL HYDROCHLORIDE（0.5 mL，1 回），PREDNISOLONE（30 mg/日），MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE（400 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，2 週に 1 回
2018/07/23～2018/08/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/06/21	同意取得
2018/07/12	治療期間 I 期開始
2018/08/09	数日前より感冒症状があり，自宅にて安静にしていたが，突然呼吸苦の症状を認め，救急車にて当院救急外来を受診した．吸入処置後自覚症状が改善したため，合併症である慢性閉塞性肺疾患（COPD）の増悪と診断，内服薬が処方されて一度帰宅した． 同日，治療期間 4 週の規定受診並びに呼吸器内科を受診し，経過観察とした．
2018/08/13 （SAE 発現日）	呼吸器内科を再度受診し，COPD の増悪については改善したものの，倦怠感と食欲不振を訴え，院内検査にて Na 117 mEq/L と低値であったことから，低ナトリウム血症の経過観察目的にて入院となった．

日付	内容
2018/08/14 2018/08/15 2018/08/20	飲水量の管理のみで Na 121 mEq/L と自然軽快傾向が認められた. 自覚症状としての倦怠感はまだ残存しているものの，Na 125 mEq/L と順調に改善している．退院に向けてリハビリテーションの介入を開始した. Na 133 mEq/L と改善し，低ナトリウム血症が回復したため，退院となった.

治験責任医師コメント

本事象は感冒を契機としたCOPD増悪による食欲低下に起因した事象であり，治験薬との因果関係は否定できると判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患），Dysuria（排尿困難），Malaise（倦怠感），Urticaria（蕁麻疹），Immune thrombocytopenic purpura（免疫性血小板減少性紫斑病），Hypertension（高血圧），Gastroenteritis（胃腸炎），Cardiac failure acute（急性心不全），Pruritus genital（陰部そう痒症），Constipation（便秘），Insomnia（不眠症），Arthralgia（関節痛），Renal failure（腎不全）

2.7.6.25.4.2　治療期間 II 期に発現した死亡被験者及び重篤な有害事象の個別被験者の詳細（経過）

被験者識別コード J100104（darbepoetin群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	Renal function aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/03/10 （265 日目）	2019/05/20 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：74 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/03/20～持続），慢性腎不全（2018/03/27～持続），高血圧（不明～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（40 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），SPIRONOLACTONE（25 mg/日），OMEPRAZOLE（20 mg/日），FLURBIPROFEN（80 mg/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（0.5 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（180 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（1 mg/日），ETIZOLAM（0.5 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），ASARUM SPP. ROOT; CINNAMOMUM CASSIA BARK; EPHEDRA SPP. HERB; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT; PINELLIA TERNATA TUBER; SCHISANDRA CHINENSIS FRUIT; ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME（12 錠/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），FELBINAC（適量/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），FUROSEMIDE（10 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/07/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/07/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/08/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/11/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2019/01/04～2019/02/27	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2019/04/04		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/06	同意取得
2018/06/19	治療期間 I 期開始 クレアチニン 4.71mg/dL.
2019/01/30	慢性腎不全の自然経過により，クレアチニン上昇傾向．クレアチニンが 7 mg/dL を超えたらシャント造設し，透析の準備をしていくことを医師より被験者に説明した.

日付	内容
2019/02/27	クレアチニンが 7.27 mg/dL となり，シャントの準備をしたほうがよいことを説明．シャント造設については他院へ依頼することとした．
2019/03/06	シャント造設について他院受診．
2019/03/07	他院にて術前検査など実施．手術日相談．
2019/03/10（SAE 発現日）	シャント造殻のため他院入院．
2019/03/11	シャント造般．
2019/03/15	発熱あり．原因はシャント感染でもなく，不明であり，抗生剤（セフトリアキソンナトリウム水和物 2 g/日）投与開始．
2019/03/18	解熱し，抗生剤中止となった．
2019/03/19	発熱なく，シャント順調に経過し，退院となった．
2019/03/25	シャント抜糸のため，他院受診．腎機能悪化，尿毒症にて，血液透析実施のため入院．（クレアチニン 15.75 mg/dL）
2019/03/27	治療期間 40 週の来院予定であったが，来院がなく，電話にて家族より上記入院の情報を得た．2019/03/25，2019/03/26，2019/03/27 と連日血液透析施行し，クレアチニン 6.34 mg/dL まで下降した．
2019/04/03	Hb 値 9.5 g/dL，他院にてダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）20 μg 透析終了時に投与した．
2019/04/04	持続的な血液透析が必要となり，転院のため当院受診．治験中止と判断した．
2019/04/05	他院退院．
2019/04/08	当院にて週 3 回透析開始となった．（クレアチニン 7.70 mg/dL）
2019/04/29	透析前採血にてクレアチニン 7.85 mg/dL．
2019/05/13	透析前採血にてクレアチニン 8.7 mg/dL．透析後採血にてクレアチニン 4.12 mg/dL．
2019/05/20	透析導入にて状態悪化なく経過できているが，腎機能の改善はないため，転帰は未回復と判断した．

治験責任医師コメント

原疾患である慢性腎不全の自然経過での進行によるものと考えられ, 治験薬との因果関係はないと判断する．

透析導入により状態悪化なく経過できており, 治験薬との因果関係もないと判断していることから今後の追跡は不要と考える．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Pyrexia（発熱），Pruritus（そう痒症），Constipation（便秘）

被験者識別コード J100210（MT-6548群）：Rotator cuff syndrome（肩回旋筋腱板症候群）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Rotator cuff syndrome 肩回旋筋腱板症候群	Deterioration of rotator cuff tear(left)	入院又は入院期間の延長 高度	2019/04/29 （287 日目）	2019/07/30 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/04/06～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（1 mg/日），ENALAPRIL MALEATE（10 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），FAMOTIDINE（10 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg，1 回），CINNAMOMUM CASSIA BARK; EPHEDRA SPP. HERB; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT; PUERARIA LOBATA ROOT; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME; ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT（7.5 g/日），TRANEXAMIC ACID（750 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），DIMEMORFAN PHOSPHATE（30 mg/日），FUDOSTEINE（600 mg/日），BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM; BIFIDOBACTERIUM INFANTIS（3 g/日），PITAVASTATIN CALCIUM（1 mg/日），PARACETAMOL（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/17～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/31～	MT-6548	450 mg/日
2019/05/22～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/06/04～	MT-6548	450 mg/日
2019/06/19～2019/07/15	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/02	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2019/04/29	（SAE 発現日）
2019/04/30	救急外来を受診したと他院 A より連絡を受けた.
2019/05/02	治験コーディネーター（CRC）より本人へ電話連絡．筋肉が痛く動けなくなり救急搬送されそのまま入院したと聴取した.

日付	内容
2019/05/03	他院 A の担当医から CRC へ電話連絡あり．CRP 10 mg/dL 台で発熱はないが首や肩の痛みを訴えており精密検査をしていく． 治験薬は 2019/04/29 より中止しており Hb 値が低下するようであれば赤血球造血刺激因子（ESA）製剤や輸血の投与も検討していくとのこと．
2019/05/09	レター送付するが他院 A からの連絡なし．連絡があり次第報告をしていくこととした．
2019/05/22	2019/05/10 に疼痛と血液検査データが改善し他院 A を退院した． 2019/05/21 に他院 B を受診し左肩腱板断裂のため 2019/05/27 から 1 週間手術のため入院の予定となった．
2019/06/04	腎機能の悪化のため手術・入院はしていないことを確認した．
2019/07/30	後観察来院． 今後は通常診療でフォローし未回復のまま本事象の報告を終了した．

治験責任医師コメント

加齢により起こる事象のため因果関係は否定できる

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Headache（頭痛）

被験者識別コード J100401（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	worsening of chronic kidney disease	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/03/18 （294 日目）	2019/07/16 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：81 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/08/29～持続），慢性腎不全（2017/01/25～持続），高血圧（2017/02/03～持続），脂質異常症（2017/01/25～持続），高尿酸血症（2017/02/03～持続），高カリウム血症（2017/01/25～持続），高カルシウム血症（2017/01/25～持続），副甲状腺機能亢進症（2017/03/07～持続），痔（1995/-/-～持続），両下肢痛（2009/-/-～持続），咽頭癌（2011/-/-～2011/-/-）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（20 mg/日），TOPIROXOSTAT（40 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（2.5 g/日），SODIUM BICARBONATE（1 g/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），FELBINAC（適量/日），HYDROCORTISONE（適量，頓用），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），AMLODIPINE BESILATE; AZILSARTAN（1 錠/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），KETOPROFEN（30 mg/日），AZOSEMIDE（60 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（1 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/29	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/06/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/06/26～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/08/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）
2018/08/21	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/09/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/09/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/10/16	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）
2018/10/30～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/12/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2019/05/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/15	同意取得
2018/05/29	治療期間 I 期開始
2018/10/16	クレアチニンの上昇，血圧の上昇がみられ，治療の強化が必要となったため，併用薬を追加，慢性腎不全の悪化を有害事象として報告．有害事象及び Hb 値の推移を考慮し，医師判断にてダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を休薬した．
2019/01/22	院内採血にてクレアチニン 5.44 mg/dL．ガイドラインに沿って血液透析の検討を開始した．
2019/02/05	主治医と被験者で血液透析について相談．シャント造設予定となった．
2019/03/18 （SAE 発現日）	慢性腎不全の悪化にて今後血液透析導入予定．シャント造設のため入院となった．
2019/03/19	左前腕へシャント造設．
2019/03/24	全身状態良好のため退院となった．
2019/06/25	院内採血にてクレアチニン 7.47 mg/dL シャント造設後経過観察していたが，慢性腎不全の悪化により透析治療が必要と判断．左前腕のシャントが閉塞している可能性があるため，鼠径部より近況透析実施のため入院．本日より，透析治療開始となった．
2019/06/26	シャント閉塞のため他院に転院し，経皮的血管形成術（PTA）実施予定となった．
2019/06/27	PTA 実施．
2019/06/28	他院より帰院．経過観察のため入院継続．
2019/07/02	ポリスチレンスルホン酸カルシウム内服されていたが，気分不快があるためポリスチレンスルホン酸カルシウムゼリーへ変更となった．
2019/07/06	入院中透析治療は実施せず．数値安定のため退院となった．
2019/07/16	追跡調査実施．著変なし．本事象について今後の回復は見込まず通常診療にてフォロー可能であるため，追跡終了とした．

治験責任医師コメント

末期慢性腎臓病であり，このような臨床経過をたどることは通常しばしば経験できるとおりである．治験薬の関連を直接的に疑うべき理由はない．治験薬の使用によってCre値が上昇する可能性があるという報告はあるが，本例では治験薬使用後に急激に腎機能が悪化したわけではなく，その関与を疑う方がむしろ不自然である．

以上より，本例では治験薬と関係なく，原疾患の自然増悪によって慢性腎臓病が進行したものと主治医は臨床的に判断した．

入院をもって本事象を重篤と判断する．

もともと慢性腎臓病は進行，増悪するものである．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hot flush（ほてり），Vertigo（回転性めまい），Hypertension（高血圧），Musculoskeletal Pain（筋骨格痛）

被験者識別コード J100701（MT-6548 群）：Spinal compression fracture**（脊椎圧迫骨折）**

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Spinal compression fracture 脊椎圧迫骨折	Lumbar spine compression fracture(L5)	入院又は入院期間の延長 高度	2018/12/11 （215 日目）	2019/02/05 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：84 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/09/01～持続），骨粗鬆症（2018/09/03～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），MIGLITOL（150 mg/日），SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM（0.5 錠/日），CILNIDIPINE（5 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），PREDNISOLONE（4 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE（1 滴/日），HYALURONATE SODIUM（3 滴/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），FLURBIPROFEN（160 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（25 mg/日），PREDNISOLONE（3 mg/日），TERIPARATIDE（20 μg/日），PREDNISOLONE（2 mg/日），PREDNISOLONE（1 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/09～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/07～2019/02/05	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/09	同意取得
2018/05/11	治療期間 I 期開始
2018/12/11 （SAE 発現日）	自宅にていつもと変わらない生活を送っていたところ，背中に強い痛みを感じ，その夜他院受診．そのまま入院となった．
2018/12/12	被験者家族より，脊椎圧迫骨折のため他院入院した旨の連絡を受けた．
2018/12/18	被験者家族より，「第 8 胸椎骨折」と診断された旨を聴取した．
2019/01/21	他院より診療情報提供書入手． 【診断名】第 5 腰椎圧迫骨折，第 8 胸椎圧迫骨折 【入院中の経過】 2018/11/26 背伸びをして第 5 腰椎圧迫骨折を受傷し腰痛悪化． 2018/12/10 誘因なく第 8 胸椎圧迫骨折を受傷． 2018/12/11 更に腰痛が悪化し自宅療養困難で入院となった．

日付	内容
2019/01/21（続き）	2018/12/13 骨粗鬆症治療のためデノスマブ 60 mg 皮下注射，ビタミン D・Ca 剤（アルファカルシドール 1 μg・L-アスパラギン酸 Ca 800 mg/日）内服開始. 2018/12/20 リハビリテーション開始 2019/01/09 ビタミン D・Ca 剤（アルファカルシドール 1 μg・L-アスパラギン酸 Ca 800 mg/日）終了. 2019/01/10 沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム配合錠内服開始. 2019/01/11 X 線でも骨折部の仮骨形成が認められ変形進行もなく，自宅療養可能となり退院. 骨折リスクを考慮し，明日（2019/01/22）からプレドニゾロンを 5 mg へ減量するよう指示した．腰痛・胸痛はなく，1 ケ月後他院にてフォロー予定.
2019/02/05	背部から右足にかけての痛みが増強し予定外受診となった．痛みのため歩行器で来室，自宅療養は困難な様子であった．当院満床のため，他院にて入院することとなった．その後，被験者本人より他院にて検査・診察を受け，入院する旨の連絡を受けた.
2019/03/14	有害事象により他院にて長期入院となり，治験の継続が困難のため治験中止と判断した.
2019/03/25	他院の診療情報提供書を被験者より入手した. 【診断名】第 7 胸椎骨折により，2019/02/05 から入院し，2019/03/21 に退院となった.
2019/03/26	他院の診療情報提供書より，2019/02/05 では，第 5 腰椎圧迫骨折は他院担当医より回復していたと判断されたため，転帰を回復とした.

治験責任医師コメント

骨粗鬆症を合併しているため，それが原因で起こしたと考えられる．治験薬との因果関係は関連なしと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Blood pressure increased（血圧上昇），Osteoporosis（骨粗鬆症），Urinary tract infection（尿路感染），Aspergilloma（アスペルギローマ）

被験者識別コード J100701（MT-6548群）：Spinal compression fracture**（脊椎圧迫骨折）**

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Spinal compression fracture 脊椎圧迫骨折	Fractured compression T8	入院又は入院期間の延長 高度	2018/12/11 （215 日目）	2019/02/05 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：84 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/09/01～持続），骨粗鬆症（2018/09/03～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），MIGLITOL（150 mg/日），SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM（0.5 錠/日），CILNIDIPINE（5 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），PREDNISOLONE（4 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE（1 滴/日），HYALURONATE SODIUM（3 滴/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），FLURBIPROFEN（160 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（25 mg/日），PREDNISOLONE（3 mg/日），TERIPARATIDE（20 μg/日），PREDNISOLONE（2 mg/日），PREDNISOLONE（1 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/09～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/07～2019/02/05	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/09	同意取得
2018/05/11	治療期間 I 期開始
2018/12/11 （SAE 発現日）	自宅にていつもと変わらない生活を送っていたところ，背中に強い痛みを感じ，その夜他院受診．そのまま入院となった．
2018/12/12	被験者家族より，脊椎圧迫骨折のため他院入院した旨の連絡を受けた．
2018/12/18	被験者家族より，「第 8 胸椎骨折」と診断された旨を聴取した．
2019/01/21	他院より診療情報提供書入手． 【診断名】第 5 腰椎圧迫骨折，第 8 胸椎圧迫骨折 【入院中の経過】 2018/11/26 背伸びをして第 5 腰椎圧迫骨折を受傷し腰痛悪化． 2018/12/10 誘因なく第 8 胸椎圧迫骨折を受傷． 2018/12/11 更に腰痛が悪化し自宅療養困難で入院となった．

日付	内容
2019/01/21（続き）	2018/12/13 骨粗鬆症治療のためデノスマブ 60 mg 皮下注射，ビタミン D・Ca 剤（アルファカルシドール 1 μg・L-アスパラギン酸 Ca 800 mg/日）内服開始. 2018/12/20 リハビリテーション開始 2019/01/09 ビタミン D・Ca 剤（アルファカルシドール 1 μg・L-アスパラギン酸 Ca 800 mg/日）終了. 2019/01/10 沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム配合錠内服開始. 2019/01/11 X 線でも骨折部の仮骨形成が認められ変形進行もなく，自宅療養可能となり退院. 骨折リスクを考慮し，明日（2019/01/22）からプレドニゾロンを 5 mg へ減量するよう指示した．腰痛・胸痛はなく，1 ケ月後他院にてフォロー予定.
2019/02/05	背部から右足にかけての痛みが増強し予定外受診となった．痛みのため歩行器で来室，自宅療養は困難な様子であった．当院満床のため，他院にて入院することとなった．その後，被験者本人より他院にて検査・診察を受け，入院する旨の連絡を受けた.
2019/03/14	有害事象により他院にて長期入院となり，治験の継続が困難のため治験中止と判断した.
2019/03/25	他院の診療情報提供書を被験者より入手した. 【診断名】第 7 胸椎骨折により，2019/02/05 から入院し，2019/03/21 に退院となった.
2019/03/26	他院の診療情報提供書より，2019/02/05 では，第 8 胸椎圧迫骨折は他院担当医より回復していたと判断されたため，転帰を回復とした.

治験責任医師コメント

骨粗鬆症を合併しているため，それが原因で起こしたと考えられる．治験薬との因果関係は関連なしと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Blood pressure increased（血圧上昇），Osteoporosis（骨粗鬆症），Urinary tract infection（尿路感染），Aspergilloma（アスペルギローマ）

被験者識別コード J100701（MT-6548群）：Spinal compression fracture（脊椎圧迫骨折）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Spinal compression fracture 脊椎圧迫骨折	compression fracture(T7)	入院又は入院期間の延長 高度	2019/02/05 （271 日目）	2019/03/21 回復	投与中止	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：84 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/09/01～持続），骨粗鬆症（2018/09/03～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），MIGLITOL（150 mg/日），SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM（0.5 錠/日），CILNIDIPINE（5 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），PREDNISOLONE（4 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE（1 滴/日），HYALURONATE SODIUM（3 滴/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），FLURBIPROFEN（160 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（25 mg/日），PREDNISOLONE（3 mg/日），TERIPARATIDE（20 μg/日），PREDNISOLONE（2 mg/日），PREDNISOLONE（1 mg/日），DENOSUMAB（60 mg，1 回），ALFACALCIDOL（1 μg/日），ASPARTATE CALCIUM（800 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），CALCIUM CARBONATE; COLECALCIFEROL; MAGNESIUM CARBONATE（2 錠/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/09～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/07～2019/03/13	MT-6548	600 mg/日
2019/03/14		治験中止

経過

日付	内容
2018/03/09	同意取得
2018/05/11	治療期間 I 期開始
2019/02/05 （SAE 発現日）	背部から右足にかけての痛みが増強し予定外受診となった．痛みのため歩行器で来室，自宅療養は困難な様子であった．当院満床のため，他院にて入院することとなった．その後，被験者本人より他院にて検査・診察を受け，入院する旨の連絡を受けた．
2019/03/07	他院入院中も治験薬は継続していたが，治験薬の処方ができないため被験者と話し合いの結果，手持ちの治験薬が終了したら治験を中止することとした．

日付	内容
2019/03/14 2019/03/25	有害事象により他院にて長期入院となり，治験の継続が困難のため治験中止と判断した. 他院より診療情報提供書入手. 【診断名】第 7 胸椎圧迫骨折 【入院中の経過】 2019/02/02 頃 第 7 胸椎圧迫骨折を受傷. 2019/02/05 入院. 2019/02/11 頻回に発熱が認められ，尿路感染と判断しセフォチアム塩酸塩（1 g，1 日 2 回）点滴静注（2019/02/11～2019/02/13）セフトリアキソンナトリウム水和物（1 g，1 日 2 回）点滴静注（2019/02/23～2019/03/01）2019/03/01 には尿路感染は回復した. 2019/02/19 リハビリテーション開始. 2019/03/19 2019/03/14 から治験薬の服薬が終了となり，貧血が悪化傾向にあったため，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）100 μg を皮下注した. 2019/03/21 自宅療養可能となり退院. 被験者本人より背部の痛みはなく，日常生活も問題ないとのことより回復したと判断した.

治験責任医師コメント

骨粗鬆症を合併しているため，それが原因で起こしたと考えられる．治験薬との因果関係は関連なしと判断する.

今回の入院は主に第7胸椎圧迫骨折加療のためにリハビリテーションを行い，尿路感染は入院中に回復したため，重篤な有害事象としない.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Blood pressure increased（血圧上昇），Osteoporosis（骨粗鬆症），Urinary tract infection（尿路感染），Aspergilloma（アスペルギローマ）

被験者識別コード J100802（MT-6548群）：Abscess limb（四肢潰瘍）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Abscess limb 四肢潰瘍	Abscess of left foot bottom	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/03/14 （346 日目）	2019/05/07 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/10/31～持続），2 型糖尿病（2017/05/13～持続），慢性腎臓病（2018/02/20～持続），左第 1 趾蜂窩織炎（2018/04/19～2018/09/21），蜂窩織炎（2018/06/25～2018/09/21），左第 1 趾骨髄炎（2018/04/19～2018/09/21），左膝擦過傷（2019/02/28～2019/03/14）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LINAGLIPTIN（5 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（12 U/日），PIRENOXINE（適量/日），MAGNESIUM OXIDE（330 mg/日），ALPROSTADIL ALFADEX（適量/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），SULFADIAZINE SILVER（適量/日），CEFOTIAM HYDROCHLORIDE（1 g/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM CITRATE DIHYDRATE（1 L/日），INSULIN HUMAN（4 U/日），CEFAZOLIN SODIUM（4 g/日），HEPARIN SODIUM（10 mL/日），INSULIN HUMAN（6 U/日），INSULIN HUMAN（2 U/日），GLUCOSE INJECTION（20 mL/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），CEFAZOLIN SODIUM（3 g/日），SODIUM PICOSULFATE（適量/日），SENNOSIDE A+B（12 mg/日），SODIUM BICARBONATE; SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDROUS)（1 錠/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM CITRATE DIHYDRATE（2 L/日），CALCIUM CHLORIDE; MALTOSE MONOHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL/日），CEFAZOLIN SODIUM（2 g/日），GLUCOSE INJECTION（40 mL/日），SEVOFLURANE（15.455 mL，2 回），PROPOFOL（10 mL，1 回），ROCURONIUM BROMIDE（6 mL，2 回），REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE（10.13 mL，1 回），SUGAMMADEX SODIUM（2 mL，1 回），CALCIUM GLUCONATE MONOHYDRATE; GLUCOSE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM CITRATE DIHYDRATE（500 mL，1 回），LIDOCAINE（5 g，1 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），GLUCOSE INJECTION（80 mL/日），HEPARIN SODIUM（20 mL/日），HEPARIN SODIUM（10 mL，1 回），PIPERACILLIN SODIUM（4 g/日），UREA（適量，頓用），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量，頓用），DIFLUPREDNATE（適量/日），WHITE SOFT PARAFFIN（適量/日），CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID（20 mL/日），LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE（5 mg/日），ALPROSTADIL ALFADEX（40 μg/日），POVIDONE-IODINE; SUCROSE（適量/日），INSULIN DEGLUDEC		

（8 IU/日），INSULIN DEGLUDEC（12 IU/日），HEPARINOID（適量，頓用），INSULIN DEGLUDEC（10 IU/日），GUAIAZULENE（適量/日）

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/03～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/03～	MT-6548	450 mg/日
2018/05/16～	MT-6548	600 mg/日
2018/05/30～	MT-6548	450 mg/日
2018/06/13～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/25～	MT-6548	150 mg/日
2018/09/19～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/10/17～2019/03/25	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/04/03	治療期間 I 期開始
2019/03/08	左足底部にたこのようなものができていることに気づき，当院整形外科受診した．穿刺したところ浸出液あり．培養採取し提出.
2019/03/11	当院整形外科再診．左足底部深部壊死あり．浸出液はなし.
2019/03/13	当院整形外科再診．2019/03/08 提出の培養結果にて，緑膿菌（+）．切開し排膿・洗浄を行う方向となった．2019/03/15 皮膚切開術の予定となった.
2019/03/14 （SAE 発現日）	当院入院. ピペラシリンナトリウム，アルプロスタジルアルファデクスの投与開始．アルプロスタジルアルファデクス終了後刺入部から血管に沿って発赤あり，アルプロスタジルアルファデクス中止となった.
2019/03/15	左足部膿瘍皮膚切開術施行．組織片培養提出.
2019/03/20	2019/03/15 提出の培養結果にて緑膿菌（+）.
2019/03/24	創部抜糸施行.
2019/03/25	3 回/週外来通院しフォローしていく方針となり退院．治療期間完了のため，治験薬服用終了.
2019/03/29	創部包交のため来院.
2019/04/01	創部包交のため来院．創部乾燥してきている.
2019/04/08	創部乾燥しており治療終了.
2019/04/09	後観察期間終了日来院にて創部確認．回復と判断した.
2019/05/07	有害事象（AE）追跡調査終了のため来院．創部より浸出液あり．ゲンタマイシン硫酸塩軟膏処方となり処置実施．転帰回復となっていたが再考し軽快と判断した.

治験責任医師コメント

糖尿病の合併症によるものと考えられ，治験薬との関連はないと判断したため.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Skin ulcer（皮膚潰瘍），Cellulitis（蜂巣炎），Osteomyelitis（骨髄炎），Drug eruption（薬疹），Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹），Reactive perforating collagenosis（反応性穿孔性膠原線維症），skin abrasion（皮膚擦過傷），Vasculitis（血管炎）

被験者識別コード J100901（MT-6548群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Acute exacerbation of chronic kidney disease	入院又は入院期間の延長 高度	2019/02/21 （309 日目）	2019/05/24 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：62 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/02/07～持続），慢性腎臓病（2017/02/08～持続），高血圧症（2017/02/07～持続），高カリウム血症（2017/05/25～持続），脂質異常症（2018/11/29～持続），大動脈解離（2017/02/07～持続），高尿酸血症（2017/04/17～持続），慢性歯周炎（2017/-/-～持続），アレルギー性結膜炎（2018/04/06～持続），甲状腺結節（2017/03/-～持続），代謝性アシドーシス（2017/02/08～持続），低カルシウム血症（2018/11/01～持続），内シャント造設術（2019/02/26～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（10 mg/日），FERROUS SULFATE（105 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（5 mg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（8 滴/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（15 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（30 g/日），NIFEDIPINE（30 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（20 g/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），SODIUM BICARBONATE（0.5 g/日），CALCIUM CARBONATE（1000 mg/日），CALCITRIOL（0.25 μg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（30 g/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CALCITRIOL（0.5 μg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），CALCIUM CARBONATE（2000 mg/日），CALCITRIOL（0.75 μg/日），EZETIMIBE（10 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/19～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/18～	MT-6548	450 mg/日
2019/01/25～2019/04/09	MT-6548	600 mg/日
2019/04/09		治験中止

経過

日付	内容
2018/03/22	同意取得
2018/04/19	治療期間 I 期開始
2018/06/02	高カリウム血症のため，適宜ポリスチレンスルホン酸カルシウム増量で K 値コントロール実施.
2018/11/01	ネフローゼレベルのたんぱく尿排出あり，Ca 値低下．慢性腎臓病の増悪傾向認めた．運動量増加や高血圧の影響を考え，内服コントロールにて経過観察．透析導入も検討していく.
2019/01/24	体調優れず，慢性腎臓病の増悪進行を認めた．内服薬コントロールにて経過観察.
2019/02/21 （SAE 発現日）	体調に関して自覚症状ないが，院内採血結果にて K 6.1 mEq/L と高値．慢性腎臓病の急性増悪認め，入院加療必要と判断．今後透析導入を考慮し，シャント造設も実施することを検討し，本人に説明．治験継続は可能と判断し，本人の同意も取得．本人，家族に病状説明後入院となった. 入院時より欠食し K 値経過観察．ポリスチレンスルホン酸カルシウム 30 g/日に増量．カルシトリオールカプセル 0.25 μg/日に減量．ニフェジピン錠 20 mg/日に減量．補水目的のためブドウ糖電解質液 1 輸液にて持続点滴開始.
2019/02/22	腎臓病食開始.
2019/02/23	補水目的の持続点滴終了．K 値 5.2 mEq/L．ポリスチレンスルホン酸カルシウム 20 g/日に減量．クレアチニン値更に悪化あり．クレアチニン値 7.37 mg/dL．シャント造設術準備.
2019/02/26	左上腕内シャント造設術実施.
2019/02/27	シャント音，スリルともに良好．シャント狭窄なし．クレアチニン値 7.07 mg/dL．K 値 4.0 mEq/L.
2019/02/28	シャント問題なく，本日退院となった．今後，外来通院にてフォローしていくこととなった.
2019/03/02	状態安定．胸部 X 線：胸水なし．炭酸水素ナトリウム 0.25 g/日へ減量.
2019/03/08	体調変化なく，腎機能増悪なし．クレアチニン値：6.38 mg/dL．就労許可となった.
2019/03/14	体調変化なし.
2019/04/05	胸部 X 線：心拡大，肺うっ血，両側胸水，クレアチニン値：7.17 mg/dL. 肺うっ血あり，利尿薬開始するが呼吸器症状出現時は外来受診し，透析導入の予定となった．カルシトリオールカプセル 0.5 μg/日，沈降炭酸カルシウム錠 3000 mg/日に増量．フロセミド錠 40 mg/1 回朝食後開始（体重減少の少ない時適宜増量指示あり）．炭酸水素ナトリウム投与中止.
2019/04/09	2 週間前から体動時に呼吸苦あり，嘔気にて食欲減退．顔面・腹部周りに浮腫あり来院．尿毒症症状であり，血液透析を導入することとした．血液透析導入に伴い治験は中止．明日（2019/04/10）から透析開始予定となった.
2019/04/10	初回透析実施．問題なく終了．ポリスチレンスルホン酸カルシウム Na 末中止.

日付	内容
2019/04/11	頭部 CT： 軽度慢性虚血性変化．ニフェジピン錠投与中止．食事摂取良好．
2019/04/12	シャント音良好，スリル良好．クレアチニン値：7.60 mg/dL，K 値： 3.7 mEq/L，無機リン（IP）値：5. 4 mg/dL．沈降炭酸カルシウム 1500 mg/日に減量．カルシトリオール中止．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）20 μg/週開始．
2019/04/13	ロサルタンカリウム錠 25 mg/日開始．左肘掻痒感に対して，ジフェンヒドラミンクリーム 1% 2～3 回/日塗布．
2019/04/16	フェブキソスタット錠中止．
2019/04/18	食事摂取良好．沈降炭酸カルシウム中止．
2019/04/20	便秘症状あり．ピコスルファートナトリウム水和物内用液 10 滴内服．
2019/04/21	便秘症状改善されず．ピコスルファートナトリウム水和物内用液 20 滴内服．その後排便あり．
2019/04/23	胸部 X 線（2019/04/20 実施）にてドライウェイト（DW）49.8 kg に設定した．シャント音，スリルともに良好．透析中，透析後ともに問題なく経過．今後は他院にて維持透析を継続していく予定となり，本日退院の運びとなった．
2019/05/24	退院後他院にて火・木・土の維持透析実施継続中．全身状態良好．透析導入にて腎機能コントロール良好．今後も他院での維持透析継続，当院での診察は終診となった．

治験責任医師コメント

治験薬投与開始時，慢性腎不全のステージG5A3であり長期における腎機能障害の増悪については自然経過の予測範囲内であり，治験薬との因果関係は否定できると判断した．

維持透析にて腎機能コントロール良好．今後も維持透析を継続治療とする．治験としては今後の追跡調査は不要と考える．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pyrexia（発熱），Hypocalcaemia（低カルシウム血症），Dyslipidaemia（脂質異常症），Pulmonary congestion（肺うっ血），Pruritus（そう痒症），Constipation（便秘）

被験者識別コード J101003（MT-6548群）：Ventricular tachycardia（心室性頻脈）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Ventricular tachycardia 心室性頻脈	Ventricular tachycardia	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/20 （185 日目）	2018/10/24 軽快	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/25～持続），慢性腎臓病（2016/10/07～持続），高血圧症（2016/10/22～持続），脂質異常症（2016/10/22～持続），2 型糖尿病（2016/10/22～持続），喘息（2016/10/22～持続），高尿酸血症（2016/11/02～持続），前立腺肥大症（2016/11/02～持続），高カリウム血症（2016/10/07～持続），うっ血性心不全（2017/09/14～持続），慢性胃炎（不明～持続），尿毒症（2017/03/28～持続），内シャント設置術（2018/08/09）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），AZELNIDIPINE; OLMESARTAN MEDOXOMIL（1 錠/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），MONTELUKAST SODIUM（10 mg/日），FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE（2 吸入/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（30 U/日），RABEPRAZOLE SODIUM（5 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 包/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（34 U/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（32 U/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），DUTASTERIDE（0.5 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（16 U/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（18 mL，1 回），GLUCOSE（40 mL，1 回），AMPICILLIN SODIUM; SULBACTAM SODIUM（1.5 g/日），INSULIN HUMAN（2 U，1 回），INSULIN（4 U，1 回），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; GLUCOSE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE（13560 mL/日，週 3 回），SODIUM CHLORIDE（1500 mL/日，週 3 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（2 枚/日，週 3 回），HEPARIN SODIUM（250 U/日，週 3 回），INSULIN（2 U，1 回），INSULIN GLARGINE（4 U/日），INDOMETACIN（適量，頓用），NIFEDIPINE（20 mg/日），CEFOZOPRAN HYDROCHLORIDE（1 g/日，週 3 回），BETAHISTINE MESILATE（36 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/03/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/17～	MT-6548	150 mg/日
2018/05/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/10～2018/09/05	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/03/20	治療期間 I 期開始
2018/09/04	糖尿病性低血糖性昏睡，気管支肺炎，うっ血性心不全悪化にて入院加療とした.
2018/09/06	透析導入．持続的な透析が必要となった．中止基準に該当するため，治験中止とした.
2018/09/20（SAE 発現日）	朝から気分不快感あり．モニター装着し，透析を開始した．心室頻拍（VT）見られたのでベラパミル塩酸塩，アデノシン三リン酸ナトリウム水和物投与したが変化なく，リドカイン静注にて洞調律に戻った．心電図上，肢誘導 ST 上昇が見られたので心カテーテル施行．有意狭窄は認められなかった．採血では CPK の上昇は認められなかったが，肝機能値の上昇あり．集中治療室（ICU）入室となった．アミオダロン塩酸塩静注開始.
2018/09/21	心臓超音波検査施行.
2018/09/25	アミオダロン塩酸塩静注投与終了.
2018/09/28	引き続きモニター装着し，経過観察を行うこととした.
2018/09/29	心電図検査施行.
2018/10/01	不整脈外来受診．2018/09/21 より内服継続しているアミオダロン塩酸塩 100 mg/日で症状抑制されている様子．本人も侵襲的治療を希望しないため，アミオダロン塩酸塩を継続し，経過観察することとなった.
2018/10/03	本日退院となった.
2018/10/24	治験の安全性評価の追跡期間終了．現状，アミオダロン塩酸塩の継続服用により，症状は抑制されており，本事象は安定化し，これ以上の追跡は不要と判断した．転帰を軽快とした.

治験責任医師コメント

治験薬の内服は2018/09/05に中止しているため，治験薬との因果関係は否定できる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Renal impairment（腎機能障害），Cardiac failure congestive（うっ血性心不全），Pneumonia（肺炎），Hypoglycaemic coma（低血糖昏睡），Bronchitis（気管支炎），Dizziness（浮動性めまい），Nausea（悪心），Hepatic function abnormal（肝機能異常），Shunt stenosis（シャント狭窄），Insomnia（不眠症）

被験者識別コード J101003（MT-6548群）：Shunt stenosis（シャント狭窄）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Shunt stenosis シャント狭窄	Shunt stenosis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/20 （185 日目）	2018/09/25 回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/25～持続），慢性腎臓病（2016/10/07～持続），高血圧症（2016/10/22～持続），脂質異常症（2016/10/22～持続），2 型糖尿病（2016/10/22～持続），喘息（2016/10/22～持続），高尿酸血症（2016/11/02～持続），前立腺肥大症（2016/11/02～持続），高カリウム血症（2016/10/07～持続），うっ血性心不全（2017/09/14～持続），慢性胃炎（不明～持続），尿毒症（2017/03/28～持続），内シャント設置術（2018/08/09）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），AZELNIDIPINE; OLMESARTAN MEDOXOMIL（1 錠/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），MONTELUKAST SODIUM（10 mg/日），FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE（2 吸入/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（30 U/日），RABEPRAZOLE SODIUM（5 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 包/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（34 U/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（32 U/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），DUTASTERIDE（0.5 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），INSULIN LISPRO; INSULIN LISPRO PROTAMINE SUSPENSION（16 U/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（18 mL，1 回），GLUCOSE（40 mL，1 回），AMPICILLIN SODIUM; SULBACTAM SODIUM（1.5 g/日），INSULIN HUMAN（2 U，1 回），INSULIN（4 U，1 回），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; GLUCOSE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE（13560 mL/日，週 3 回），SODIUM CHLORIDE（1500 mL/日，週 3 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（2 枚/日，週 3 回），HEPARIN SODIUM（250 U/日，週 3 回），INSULIN（2 U，1 回），INSULIN GLARGINE（4 U/日），INDOMETACIN（適量，頓用），NIFEDIPINE（20 mg/日），CEFOZOPRAN HYDROCHLORIDE（1 g/日，週 3 回），BETAHISTINE MESILATE（36 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/03/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/17～	MT-6548	150 mg/日
2018/05/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/10～2018/09/05	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/03/20	治療期間 I 期開始
2018/09/04	糖尿病性低血糖性昏睡，気管支肺炎，うっ血性心不全悪化にて入院加療となった．
2018/09/06	透析導入．持続的な透析が必要となった．中止基準に該当するため，治験中止とした．
2018/09/18	シャント部位エコー検査施行．吻合部より 19 mm 中枢側に狭窄（+）．狭窄部より中枢側のシャント静脈は発育不良が確認された．
2018/09/20（SAE 発現日）	2018/09/25 にシャント経皮的血管形成術（PTA）予定とした．
2018/09/25	シャント PTA 施行．狭窄部位に対し 5 mm で ballooning 施行．
2018/10/04	2018/09/20 の朝の内服は行っていないことを確認．オルメサルタンメドキソミル・アゼルニジピン配合錠とニフェジピン錠の投与終了日を 2018/09/19 に修正．

治験責任医師コメント

治験薬の内服は2018/09/05に中止しているため，治験薬との因果関係は否定できる．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Renal impairment（腎機能障害），Cardiac failure congestive（うっ血性心不全），Pneumonia（肺炎），Hypoglycaemic coma（低血糖昏睡），Bronchitis（気管支炎），Dizziness（浮動性めまい），Nausea（悪心），Ventricular tachycardia（心室性頻脈），Hepatic function abnormal（肝機能異常），Insomnia（不眠症）

被験者識別コード J101104（darbepoetin群）：Renal cancer（腎癌）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日（投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal cancer 腎癌	Renal cancer	その他医学的に重要 軽度	2019/07/02（350 日目）	2019/08/07 未回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：66 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/02/17～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LINAGLIPTIN（5 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（4 mg/日），EZETIMIBE（10 mg/日），URSODEOXYCHOLIC ACID（300 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（100 µL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/08/14～2019/06/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/06/13	同意取得
2018/07/18	治療期間 I 期開始
2019/07/02	（SAE 発現日）
2019/07/10	被験者より他院で腎癌疑いと診断され，精査予定である報告を受けた．
2019/08/02	被験者が他院より紹介されたセカンドオピニオン受診先からのレターを持参，受け取った．診断名は右腎腫瘍（右腎癌，又は右ベリニ管癌）．今後の治療方針としては右腎摘出又は経過観察．凍結療法も選択肢の一つでもあるとの記載あり．紹介元の他院と治療方針を検討していくこととした．
2019/08/07	被験者が 2019/08/06 に他院受診し，今後の治療方針などについて相談．返書のレターを持参，受け取った．確定診断は右腎癌．今後の治療方針は経過観察．3 ケ月ごとの CT 検査でフォローとの記載があった．

治験責任医師コメント

自覚症状はなく偶発的に発見された事象であり，治験薬との因果関係は否定できると考える．医学的に重要な状態と判断される事象であるため，重篤な有害事象と判断した．

今後の治療方針が経過観察のため，治験期間中に回復が見込めないため，以降は通常診療にて評価を行うため，治験としての有害事象の追跡は終了とする．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hypertension（高血圧）

被験者識別コード J101204（MT-6548群）：Myocardial ischaemia（心筋虚血）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Myocardial ischaemia 心筋虚血	Ischemic heart disease	入院又は入院期間の延長 高度	2019/01/01 （273 日目）	2019/04/06 未回復	休薬	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：63 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/01/31～持続），慢性腎臓病（2018/01/31～持続），2 型糖尿病（1996/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： TELMISARTAN（40 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），MIGLITOL（150 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），NAFTOPIDIL（50 mg/日），LAFUTIDINE（10 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），VILDAGLIPTIN（100 mg/日），SODIUM PICOSULFATE（適量，頓用），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（2 g/日），IBUPROFEN（200 mg/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（200 mg/日），SODIUM GUALENATE HYDRATE（適量，頓用），DESLORATADINE（5 mg/日），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），TELMISARTAN（20 mg/日），SULTAMICILLIN TOSILATE（375 mg/日），SILODOSIN（8 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（25 mg/日），DISTIGMINE BROMIDE（2.5 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），DISTIGMINE BROMIDE（5 mg/日），BETHANECHOL CHLORIDE（50 mg/日），BETHANECHOL CHLORIDE（75 mg/日），TROPICAMIDE（2 滴，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/04～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/02～	MT-6548	450 mg/日
2018/05/16～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/19～2018/12/31	MT-6548	150 mg/日
2019/01/01～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/02/22		治験中止

経過

日付	内容
2018/03/07	同意取得
2018/04/04	治療期間 I 期開始 ECG 不整脈なし，V1-V4 陰性 T，心筋障害，第 1 度房室ブロックがあったが自覚症状なし．治療の必要性なしと判断し，治験薬投与開始に問題なしと判断した．

日付	内容
2018/05/12	MT-6548 錠を 450 mg にしてから「尿の出が悪くなった気がする．」とのことで自己判断にて 2018/05/15 まで服薬中止．
2018/05/16	「尿の出が悪くなった気がする．」との訴えから，医師判断にて MT-6548 錠を 300 mg に減量した．
2018/08/22	就寝中に汗が出て止まらない，不整脈もあり心配で救急外来受診． ECG：心拍数（HR）76/min，不規則な上室性期外収縮（irreguIar PAC）．その他 4 月の ECG と変わりなし．経過観察とし，悪化あれば早めに受診するようにと伝えた．
2018/09/19	ECG V6 ST 低下，虚血変化高度であったが，自覚症状なく経過観察とした．
2019/01/01 （SAE 発現日）	明け方胸部の痛み訴え，顔色も悪く救急要請．他院に搬送． 心筋梗塞のため入院（家族より聴取）． 2019/02/22 追記 心エコー上はびまん性壁運動低下を認め心電図上 ST も低下，緊急冠動脈造影検査（CAG）を施行． 左冠動脈主幹部（LMT）：25%，左前下行枝（LAD）#6：25%，#7：99%，#8：90%，左回旋枝（LCX）#14：99%，右冠動脈（RCA）#1：90%，#2：75%，#4 冠動脈下行枝（PD）：75% 潅流域から LAD#7：99%→0%，薬剤溶出ステント留置．
2019/01/24	退院． RCA への血行再建を検討していたが，入院長期化し被験者より一時退院の希望強くなり 2019/01/24 に一時退院．
2019/02/20	他院より診療情報提供書入手．
2019/02/22	診療情報確認し，近日透析導入の可能性が高いとのことより本日をもって治験中止とした．
2019/03/25	中止時検査のため来院を依頼するも，再入院を控えており感染症罹患の懸念があるため外出は控えていることや仕事が忙しいために来院が難しいとの理由で被験者からの来院を拒否された．
2019/04/03	中止時検査を再度依頼したが，2019/03/25 と同じ理由で来院を拒否された．また，2019/02/22，2019/02/28，2019/03/25 にも中止時再検査の依頼をしているが来院拒否をされた．

治験責任医師コメント

治験薬投与前からECGには心筋障害等はあったが自覚症状もなく，経過観察としていた．原疾患に2型糖尿病，飲酒，喫煙の習慣もあったことより治験薬との関係は考えにくいため因果関係なしと判断した．

被験者の安全性に関して他院でフォローされており，今後の中止時検査のための来院が見込めないため，追跡調査を終了とする．

中止判断理由追記

診療情報提供書より虚血性心疾患で他院入院した際，CT検査時に造影剤を使用したことで腎機能が悪化したことから透析導入が必要と入院先の医師が判断していることを確認した．そのため，近日に透析導入の可能性が高いと判断し治験中止とした．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症），Cystitis（膀胱炎）

被験者識別コード J101208（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Chronic kidney disease aggravated	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/01/08 （204 日目）	2019/02/25 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：56 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/01/30～持続），慢性腎臓病（2018/01/30～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CELIPROLOL HYDROCHLORIDE（200 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（20 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（8 mg/日），SODIUM BICARBONATE（3 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（15 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（30 g/日），SODIUM BICARBONATE（4 g/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（1 g/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（0.5 mg/日），CALCITRIOL（0.5 μg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，4 週に 1 回
2018/07/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2018/08/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2018/09/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/10/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2018/12/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/12/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2019/01/08		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/22	同意取得
2018/06/19	治療期間 I 期開始
2018/08/14	院内検査よりクレアチニン 6.87 mg/dL，尿素窒素 102.6 mg/dL に上昇．十分透析適用であるが自覚症状乏しく，もう一回検査してみたいとのこと．
2018/08/31	院内検査クレアチニン 6.12 mg/dL，尿素窒素 79.6 mg/dL 低下傾向得られアシドーシスもコントロールできているのでこのまま経過観察とした．
2018/11/06	院内検査値上昇．次回採血結果で上昇しているようなら人工透析導入．

日付	内容
2018/11/20	院内検査値低下.
2018/12/04	院内検査値上昇．経過観察.
2018/12/18	腎機能悪化のため，2019/01/08 に入院し透析導入の予定となった.
2019/01/08	人工透析導入のため入院．治験中止.
（SAE 発現日）	人工透析開始．問題なく終了した.
2019/01/12	人工透析導入後問題なく経過しており退院.
	2019/01/14 から外来での透析とすることとした.
2019/02/25	追跡調査実施.

治験責任医師コメント

慢性腎臓病の悪化は自然経過の予測範囲内であり，治験薬との因果関係はなしと判断する.

人工透析を導入するために入院したものであり腎機能自体は未回復のままであるとの見解より本事象の転帰を未回復とする.

腎機能悪化は不可逆的であり, 当院で維持透析治療を行いフォローするため追跡調査は不要と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hyperkalaemia（高カリウム血症），Diarrhoea（下痢）

被験者識別コード J101501（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Worsening of Chronic Kidney Disease	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/03 （221 日目）	2018/12/27 軽快	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：77 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/05/18～持続），慢性腎臓病（2011/05/18～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CALCITRIOL（0.25 µg/日），SODIUM BICARBONATE（2 g/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），VILDAGLIPTIN（100 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（16 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日，週 3 回），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（4 g/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），CAMPHOR; CAPSICUM SPP. EXTRACT; METHYL SALICYLATE（適量，頓用），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（19.62 g/日），KETOPROFEN（適量，頓用），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（9.81 g/日），UREA（適量，頓用），CALCITRIOL（0.5 µg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（180 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.4 mL，1 回），CALCITRIOL（0.75 µg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（6.54 g/日），DARBEPOETIN ALFA（60 µg，1 回），SODIUM BICARBONATE（3 g/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/27	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/05/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/05/22～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/06/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/07/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/07/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/09/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，4 週に 1 回
2018/10/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，4 週に 1 回
2018/11/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，4 週に 1 回
2018/11/27		治験中止

経過

日付	内容
2018/03/30	同意取得
2018/04/27	治療期間 I 期開始
2018/11/27	血液透析が必要と判断し，治験中止.
2018/12/03 （SAE 発現日）	血液透析導入目的のため，入院.
2018/12/12	内シャント造設術.
2018/12/20	内シャント穿刺し，維持透析開始.
2018/12/27	経過良好につき退院.

治験責任医師コメント

経過とともに慢性腎臓病が進行したと考えられるため，治験薬との因果関係は否定的である.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Arthritis（関節炎）

被験者識別コード J101506（darbepoetin群）：Femur fracture（大腿骨骨折）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Femur fracture 大腿骨骨折	Femur fracture(Left)	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/17 （194 日目）	2019/03/05 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：80 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2010/11/04～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），RABEPRAZOLE（10 mg/日），PILSICAINIDE HYDROCHLORIDE（100 mg/日），WARFARIN（1.5 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（9.81 g/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（5 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），LORATADINE（10 mg/日），IBUPROFEN PICONOL（適量/日），DEPRODONE PROPIONATE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），EFINACONAZOLE（適量/日），SILODOSIN（8 mg/日），DUTASTERIDE（0.5 mg/日），TERBINAFINE HYDROCHLORIDE（適量/日），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量，頓用），PARACETAMOL（適量，頓用），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE TRIHYDRATE; SODIUM CHLORIDE（500 mL，1 回），LUBIPROSTONE（適量，頓用），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），BEPOTASTINE BESILATE（20 mg/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.4 mL，1 回），ALPROSTADIL ALFADEX（適量/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/08～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，4 週に 1 回
2018/08/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，4 週に 1 回
2018/09/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/11/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，4 週に 1 回
2018/12/10		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/17	同意取得
2018/05/08	治療期間 I 期開始
2018/11/17 （SAE 発現日）	つまずいて転倒．当院救急外来受診．大腿骨骨折のため入院加療となった．手術適応のため手術に向けヘパリンナトリウム開始とした．弾性ストッキング着用開始.
2018/11/19	抗菌薬投与開始.

日付	内容
2018/11/20	リハビリ開始.
2018/11/28	骨折観血的手術実施.
2018/11/29	ヘパリンナトリウム再開．ワルファリンカリウム，アスピリン再開.
2018/12/01	ヘパリンナトリウム終了.
2018/12/04	抗菌薬投与終了.
2018/12/05	手術後疼痛コントロール良好．リハビリ転院方針とした.
2018/12/10	転院のため治験継続困難と判断し，治験中止とした.
2018/12/11	転院.
2019/03/05	家族より電話にて下記聴取した. 本日転院先の病院を退院した．今後転院先の病院へリハビリ通院はせずデイケアにてフォローとなる．転院時に使用していた薬剤については継続して使用．来週当院受診可能なため受診予定.

治験責任医師コメント

転倒が原因であるため治験薬との因果関係はなしと判断した.

ご家族の聴取内容をもって回復と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Neck pain（頚部痛），Anal haemorrhage（肛門出血），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Injury（損傷），Pulmonary embolism（肺塞栓症）

被験者識別コード J101901（MT-6548群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Worsening of chronic kidney disease	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/04/10 （302 日目）	2019/07/26 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：77 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/08/22～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（20 mg/日），AZILSARTAN（40 mg/日），CILNIDIPINE（20 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），FEBUXOSTAT（30 mg/日），OMEPRAZOLE（10 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（5 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（75 μg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），MOMETASONE FUROATE（適量/日），WHITE SOFT PARAFFIN（適量/日），HEPARINOID（適量，頓用），DIFLUCORTOLONE VALERATE（適量/日），SODIUM BICARBONATE（500 mg/日），FUROSEMIDE（10 mg/日），SODIUM BICARBONATE（1500 mg/日），LEVOFLOXACIN（適量/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g/日），LIDOCAINE（適量/日），CHONDROITIN SULFATE SODIUM（適量，1 回），HYALURONATE SODIUM（適量，1 回），OFLOXACIN（適量，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE（適量/日），DICLOFENAC SODIUM（適量/日），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（適量/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（200 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（150 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2000 mg/日），FUROSEMIDE（5 mg/日），LIDOCAINE（適量，1 回），FLURBIPROFEN（60 mg/日），BIFIDOBACTERIUM LONGUM（10 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（200 mg/日），FUROSEMIDE（30 mg/日），CARBOCISTEINE（750 mg/日），FUROSEMIDE（50 mg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（8 滴/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/13～	MT-6548	300 mg/日
2018/10/31～	MT-6548	150 mg/日
2019/02/20～	MT-6548	300 mg/日
2019/03/20～	MT-6548	450 mg/日
2019/04/24～2019/06/18	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/09	同意取得
2018/06/13	治療期間 I 期開始
2019/02/20	腎代替療法（透析）について説明.
2019/03/20	慢性腎臓病の悪化により今後の透析導入を想定し，2019/04/10 入院，2019/04/12 シャント造設の手術予定となった.
2019/04/10 （SAE 発現日）	予定通り入院.
2019/04/12	左前腕シャント造設術実施.
2019/04/14	経過良好のため予定通り退院.
2019/07/03	原疾患の継時的悪化により 2019/07/10 から透析治療のための入院，2019/07/11 より透析開始とした.
2019/07/10	予定通り入院.
2019/07/11	透析開始.
2019/07/26	他院にて 2019/07/29 より受け入れ可能を確認．状態安定しているため 2019/07/27 当院での最終透析とし，2019/07/28 退院とした．治験での追跡終了とした.
2019/07/28	予定通り退院.

治験責任医師コメント

慢性腎臓病の悪化（有害事象）により，血液透析の導入を準備することになった．動静脈内シャント造設のための入院が必要となり，本入院をもって重篤な有害事象と判断する.

慢性腎臓病の悪化は，治験薬との因果関係を積極的に疑うものではない.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cataract（白内障），Contusion（挫傷），Diarrhoea（下痢），Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J102001（darbepoetin群）：Hypermagnesaemia（高マグネシウム血症）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Hypermagnesaemia 高マグネシウム血症	Hypermagnesemia	入院又は入院期間の延長 高度	2018/12/18 （166 日目）	2018/12/21 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：60 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/01/26～持続），慢性腎臓病（ステージ G4）（2017/01/27～持続），便秘症（不明～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），CARVEDILOL（20 mg/日），LORAZEPAM（1 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（5 mg/日），ISOSORBIDE MONONITRATE（80 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（1320 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID; LANSOPRAZOLE（1 錠/日），EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（2700 mg/日），DULAGLUTIDE（0.75 mg/日，週 1 回），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），PREGABALIN（25 mg/日），PIRENOXINE（4 滴/日），HYALURONATE SODIUM（6 滴/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/07/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/08/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/09/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/11/16	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2018/12/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/06/07	同意取得
2018/07/06	治療期間 I 期開始
2018/12/07	ふらつきを自覚し，他院脳神経外科受診．頭部 MRI 実施，異常なし．
2018/12/14	10 日～1 週間前より，起床時ふらつき，左に傾く症状があり，歩行異常，左手しびれ増強のため，当院神経内科受診．MRI 実施し，経

日付	内容
2018/12/14（続き）	過観察となった.
2018/12/18 （SAE 発現日）	当院神経内科医師より，再診察の指示あり受診．四肢脱力，こわばりを認め，精査目的にて入院となった．採血施行し，Mg 10.3 mg/dL と高値．高 Mg 血症と判断，腎臓内科へ転科．補液では改善は見込めないと判断，緊急透析実施.
2018/12/19	透析実施.
2018/12/20	透析実施．Mg 4.2 mg/dL.
2018/12/21	症状回復し，退院.

治験責任医師コメント

今回の事象は，他科から処方されていた酸化マグネシウム錠服用によるもので，治験薬との因果関係はないと考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Constipation（便秘），Haemorrhage subcutaneous（皮下出血），Cystitis（膀胱炎），Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

被験者識別コード J102001（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Worsening of CKD	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/01/07 （186 日目）	2019/02/22 未回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：60 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/01/26～持続），慢性腎臓病（ステージ G4）（2017/01/27～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），CARVEDILOL（20 mg/日），LORAZEPAM（1 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（5 mg/日），ISOSORBIDE MONONITRATE（80 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（1320 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID; LANSOPRAZOLE（1 錠/日），EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（2700 mg/日），DULAGLUTIDE（0.75 mg/日，週 1 回），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），PREGABALIN（25 mg/日），PIRENOXINE（4 滴/日），HYALURONATE SODIUM（6 滴/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），HEPARIN SODIUM（20 mL/日），LIDOCAINE（1 枚/日），SENNOSIDE A+B（0.5 g/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/07/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/08/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/09/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/11/16	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2018/12/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2018/12/28		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/07	同意取得
2018/07/06	治療期間 I 期開始
2018/12/07	ふらつきを自覚し，他院脳神経外科受診．頭部 MRI 実施，異常なし．
2018/12/14	BUN 86 mg/dL，クレアチニン 8.40 mg/dL，推算 GFRcre 4.3 mL/min/1.73m^2，腎機能悪化がみられ，慢性腎臓病（CKD）悪化と判

日付	内容
2018/12/14（続き）	断した.
2018/12/18	四肢脱力，こわばりを認め，精査目的にて当院神経内科入院となった．採血施行し，Mg 10.3 mg/dL と高値．高 Mg 血症と判断，腎臓内科へ転科．補液では改善は見込めないと判断，緊急透析を実施した.
2018/12/21	2018/12/18～2018/12/20 3 日間透析実施．症状回復し，退院．今後の透析導入に備え，シャント作製について腎臓内科医師より説明がなされた.
2018/12/28	今後の透析導入に備え，2019/01/07 自己血管内シャント（AVF）作製確定．治験終了することを決定した.
2019/01/07（SAE 発現日）	内シャント設置術施行目的のため，当院腎臓病内科に入院．左内シャント作製.
2019/01/11	経過良好のため，退院.
2019/01/18	尿毒症状あり，透析導入目的で 2019/01/23 入院予約.
2019/01/23	透析導入目的にて，当院腎臓内科に入院となった．週 3 回（月水金クール）透析開始.
2019/02/08	当院での最終透析実施.
2019/02/09	状態が安定したため，退院.
2019/02/11	他院にて週 3 回透析開始.
2019/02/22	経過観察のため，治験責任医師外来へ来院．当該事象の追跡調査終了とした.

治験責任医師コメント

今回の事象は，患者素因によるもので治験薬との因果関係はないと考える.

入院加療となったため，重篤と判断した.

2019/01/23～透析導入し，入院下で状態が安定するまで経過観察を行った．状態が安定したため，2019/02/09に退院．CKDの悪化は不可逆的な事象であり，今後は近医で透析を実施し，CKD治療は，近医で継続して行われるため，被験者の安全性は，問題ないと判断し，追跡調査は終了とする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Constipation（便秘），Haemorrhage subcutaneous（皮下出血），Cystitis（膀胱炎），Hypermagnesaemia（高マグネシウム血症）

被験者識別コード J102405（darbepoetin群）：Diverticulum intestinal haemorrhagic（出血性腸憩室）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Diverticulum intestinal haemorrhagic 出血性腸憩室	Ascending colon diverticular bleeding	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/02/12 （369 日目）	2019/02/22 回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：70 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/01/04～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（1 mg/日），CARVEDILOL（5 mg/日），NICORANDIL（5 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），ALENDRONATE SODIUM（35 mg/日，週 1 回），SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM（1 錠/日，週 2 回），IRBESARTAN（50 mg/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），BROTIZOLAM（0.5 mg/日），INSULIN LISPRO（8 U/日），EBASTINE（10 mg/日），EBASTINE（適量，頓用），DARBEPOETIN ALFA（30 µg/日，月 1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/02/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/05/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）
2018/06/15～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/06/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）
2018/07/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/07/26～2019/01/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/01/15	同意取得
2018/02/09	治療期間 I 期開始
2019/02/12 （SAE 発現日）	起床後に下痢と下血あり．当院受診． 消化管出血：憩室出血疑いにて精査目的にて本日入院となった．
2019/02/13	大腸内視鏡検査実施．盲腸～上行結腸に多発憩室あり．可能な限り，吸引・洗浄するも出血なし．憩室出血止血状態と思われる． Hgb 下降のため輸血実施．
2019/02/14	上部内視鏡検査実施．出血なし．観察のみで終了．下血継続のため再度大腸内視鏡検査実施．盲腸～上行結腸に既知の多発憩室あり．腸管内に鮮血あり．可能な限り，吸引・洗浄・浸水法で確認してい

日付	内容
2019/02/14（続き）	くも出血している憩室の固定は困難であった．現在は止血状態であると判断し終了とした．
2019/02/19	その後下血見られず，本日退院となった．
2019/02/22	下血症状なく状態安定のため転帰は回復と判断した．Hgb の推移を考慮し，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）40 μg・2 週 1 回を投与する．
2019/02/26	後観察期間に採取した臨床検査結果を確認．転帰変更なし．

治験責任医師コメント

本治験はオープン試験であり，本被験者はダルベポエチンアルファ群に割付けられている．また，治験としての投与期間は終了しており，よって治験薬との因果関係はなしと判断した．

治験としてのダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）は2019/01/11に投与終了しており，2019/02/05には市販のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を投与している．半減期も考慮し，治験のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）との因果関係はなしと判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

なし

被験者識別コード J102603（MT-6548群）：Lumbar spinal stenosis（腰部脊柱管狭窄症）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Lumbar spinal stenosis 腰部脊柱管狭窄症	exacerbation of lumbar spinal stenosis	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/05/28 （343 日目）	2019/06/20 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2005/11/17～持続），腰部脊柱管狭窄症（2016/03/09～持続），内視鏡下椎弓切除術（2016/05/16）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALLOPURINOL（100 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（250 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），PREGABALIN（100 mg/日），PARACETAMOL; TRAMADOL HYDROCHLORIDE（3 錠/日），KETOPROFEN（適量，頓用），CANDESARTAN CILEXETIL（8 mg/日），SENNOSIDE A+B（1 g/日），CAFFEINE; CARBINOXAMINE MALEATE; DIHYDROCODEINE PHOSPHATE; GUAIFENESIN; LYSOZYME CHLORIDE; METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL; PARACETAMOL; RIBOFLAVIN; SULBUTIAMINE（3 包/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），FERROUS SULFATE（105 mg/日），EPINEPHRINE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（3 mL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/18～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/29～2019/06/18	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/11	同意取得
2018/06/20	治療期間 I 期開始 合併症として腰部脊柱管狭窄症があり，定期的に当院整形外科を受診していることを聴取．（2016/05/16 に内視鏡下椎弓切除術を実施，半年後より症状再燃傾向であることをカルテより確認．）
2019/02/27	整形外科受診し，手術予約．
2019/05/28 （SAE 発現日）	上記手術のため，入院．
2019/05/30	当該有害事象に対して手術を実施．術中の出血量は 80 mL であった

日付	内容
2019/05/30（続き）	ため輸血は実施せず.
2019/06/03	術後の早期日常生活活動への自立・拡大に向けてリハビリ開始
2019/06/20	予定通り退院.

治験責任医師コメント

本事象は治験参加前から合併していた事象であり，治験薬の作用機序からも，治験薬との因果関係は乏しいと考える.

本事象の発現前よりも腰部脊柱管狭窄症の症状は回復したため,本事象は退院をもって回復と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Vomiting（嘔吐），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Muscle spasms（筋痙縮），Dermatitis contact（接触皮膚炎）

被験者識別コード J102802（darbepoetin群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	Renal function aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/20 （239 日目）	2019/02/08 未回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：60 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/03/02～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），SODIUM BICARBONATE（3 g/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），FUROSEMIDE（適量，頓用），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（100 g/日），SODIUM BICARBONATE（3.5 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），SODIUM BICARBONATE（2.5 g/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（50 mg/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g/日），HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE（25 mg/日），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL/日），TELMISARTAN（40 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.6 mL，1 回），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），LIDOCAINE（180 mg，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/05/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/05/24	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/06/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/06/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/09/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/10/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/11/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/12/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/12/20		治験中止

経過

日付	内容
2018/03/01	同意取得
2018/04/26	治療期間 I 期開始
2018/12/20 （SAE 発現日）	腎機能悪化の有害事象発現. 2019/01/04 透析導入予定となった.

日付	内容
2019/01/04	透析導入のため，入院となった．透析を実施した．
2019/01/17	退院．
2019/02/08	腎機能悪化を未回復と判断し，終了とした．

治験責任医師コメント

治験薬投与との時間的関連性はないため，因果関係否定と判断する．

本有害事象は回復する事象ではなく，また，透析実施にて安定しているため，転帰「未回復」とし追跡を終了とする．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Epistaxis（鼻出血）

被験者識別コード J102903（darbepoetin群）：Osteoarthritis（変形性関節症）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Osteoarthritis 変形性関節症	osteoarthritis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/10 （175 日目）	2019/05/14 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：70 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/-/-～持続），変形性膝関節症（2003 年頃～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CILNIDIPINE（10 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（990 mg/日），LUBIPROSTONE（24 μg/日），OMARIGLIPTIN（12.5 mg/日，週 1 回），AZILSARTAN（40 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），DIGOXIN（0.125 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），ETIZOLAM（0.5 mg/日），DIAZEPAM（4 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（45 mg/日），CARBOCISTEINE（750 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/03/20～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/06/12～2019/02/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/03/20	治療期間 I 期開始
2018/07/23	かかりつけの整形外科より紹介受け，当院整形外科を受診．人工膝関節置換術（TKA）手術の提案を受けた．
2018/08/23	定期整形外科受診日に患者希望により右 TKA 手術のため 2018/09/10 入院，2018/09/14 手術決定となった．
2018/09/10 （SAE 発現日）	右 TKA のため入院． ワルファリンカリウム内服中止し，ヘパリンナトリウム 2 mL/h で静脈点滴を開始した．
2018/09/14	予定通り手術施行．大腿骨インプラントと脛骨インプラントをセメントにて固定．術後バイタルサイン安定．
2018/10/02	Hb 値低下傾向であるが，入院と手術の影響が強く，今後 Hb 値の回復が見込めたため，被験者の安全性を考慮し，今回は治験薬の用量変更を実施せず経過を見ることとした．
2018/10/13	状態安定したため，自宅退院となった．

治験責任医師コメント

治験開始前より合併していた事象であるため，治験薬との因果関係は否定できると判断した．症状軽快であるが，治験薬との因果関係はなく，今後の定期受診及び整形外科でのフォローで安全性は保てると判断したため，治験での重篤な有害事象としての追跡は終了とする．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hand dermatitis（手皮膚炎），Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J102904（MT-6548群）：Bile duct stone（胆管結石）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Bile duct stone 胆管結石	recurrence of choledocholith	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/22 （227 日目）	2018/12/06 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/10/24～持続），Choledocholith（2011/-/-～持続），胆嚢摘出術（2011/8 末）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： NIFEDIPINE（40 mg/日），POTASSIUM CITRATE; SODIUM CITRATE DIHYDRATE（6 錠/日），HYDROCHLOROTHIAZIDE; TELMISARTAN（1 錠/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（5 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），KETOPROFEN（20 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），LINACLOTIDE（0.25 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（2499.915 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），AMOROLFINE HYDROCHLORIDE（適量/日），FLUDROXYCORTIDE（適量/日），BETAMETHASONE（1 mg/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），LANOCONAZOLE（適量/日），POTASSIUM CITRATE; SODIUM CITRATE DIHYDRATE（3 錠/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），LINACLOTIDE（0.5 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），KETOPROFEN（120 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/10～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/04～	MT-6548	150 mg/日
2018/08/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/11/21～2018/12/06	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/13	同意取得
2018/04/10	治療期間 I 期開始
2018/11/20	2018/11/22 に消化器内科受診予定のため，磁気共鳴（MR）胆管膵管撮影を事前検査として実施した．
2018/11/22 （SAE 発現日）	消化器内科での診察後，胆管結石再燃のため入院となった．
2018/11/26	胆膵内視鏡（ERCP）実施．胆石多量に貯留認めたため，一旦，内視鏡的乳頭ラージバルーン拡張術（EPLBD）と内視鏡的胆道ドレナー

日付	内容
2018/11/26（続き）	ジ（ERBD）チューブ留置を施行し，後日採石の予定となった.
2018/12/03	再度 ERCP 実施．採石術にて数個回収に成功した.
2018/12/06	処置後，症状なく経過．採血データ確認し，退院となった.

治験責任医師コメント

治験開始前より合併していた事象であるため，治験薬との因果関係は否定できると判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Body tinea（体部白癬），Prurigo（痒疹），Dermatitis contact（接触皮膚炎），Constipation（便秘），Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症）

被験者識別コード J102908（MT-6548群）：Intracranial aneurysm（頭蓋内動脈瘤）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Intracranial aneurysm 頭蓋内動脈瘤	Left Middle cerebral artery aneurysm	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/06/13 （332 日目）	2019/06/23 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：69 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/04/23～持続），多発性嚢胞腎（2017/02/07～持続），多発性未破裂脳動脈瘤（2017/02/23～持続），左前交通動脈瘤 瘤嚢内コイル塞栓術（2017/03/31～2017/04/08），右内頚動脈後交通動脈分岐部動脈瘤 ステント支援下コイル塞栓術（2017/05/26～2017/06/04），左中大脳動脈分岐部大型脳動脈瘤 ステント支援下コイル塞栓術（2017/06/30～2017/07/08）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE TRIHYDRATE（90 mg/日），TOLVAPTAN（60 mg/日），TOPIROXOSTAT（40 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），LINACLOTIDE（0.25 mg/日），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（8 mg/日），VALSARTAN（40 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），ETIZOLAM（0.5 mg/日），UNOPROSTONE ISOPROPYL（適量/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），SODIUM CHLORIDE（2.25 g，1 回），SODIUM CHLORIDE（13.5 g/日），PANTHENOL（500 mg，1 回），ASCORBIC ACID（500 mg，1 回），ATROPINE SULFATE MONOHYDRATE（0.5 mg，1 回），HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE（12.5 mg，1 回），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），METOCLOPRAMIDE（10 mg，1 回），HYDROXOCOBALAMIN ACETATE; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; THIAMINE DISULFIDE（10 mL，1 回），IOHEXOL（29119.5 mg，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（適量，1 回），SODIUM CHLORIDE（4.5 g，1 回），TAFLUPROST（適量/日），BRIMONIDINE TARTRATE（適量/日），KALLIDINOGENASE（150 U/日），EPINEPHRINE（2 mg，1 回），LIDOCAINE（80 mg，1 回），EPINEPHRINE（1 mg，1 回），GUAIAZULENE（0.01 g，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/17～2019/06/23	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/06/19	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2019/02/19	脳神経外科定期受診．あわせてフォロー目的で MRI 検査実施．前回（2018/11/20）の MRI と比較し，すでに処置実施されている箇所及び，残存している左内頚動脈前壁部瘤ともに以前と特に変化ないとの評価を受けた．処置後約 2 年となるため状態の評価と今後の治療方針の確認目的で 2019/03/08 に脳血管造影検査の予定となった．
2019/03/07	脳血管造影検査目的で入院．
2019/03/08	脳血管造影検査実施．左内頚動脈前壁部動脈瘤は脳動脈瘤の治療開始時期（2017/03/01）と比較してやや増大しているが，緊急の治療を行う必要はないことを確認した．
2019/05/21	脳神経外科定期受診．本人より左内頚動脈前壁部瘤に対して処置の希望があり，2019/06/13 入院，2019/06/14 処置予定となった．
2019/06/13 （SAE 発現日）	左内頚動脈前壁部瘤の処置のため入院となった．
2019/06/14	予定通り，コイル塞栓術による左内頚動脈前壁部瘤の処置実施．状態安定．術後，重症管理が必要なため，担当医の指示のもと脳卒中ケアユニット（SCU）へ入室．
2019/06/15	処置後フォローのため頭頚部 MRI 実施．画像上，瘤は消失したことを確認した．眠前に処置時の穿刺部位である右鼠径部のシース抜去．止血確認後に沈子と砂嚢で固定実施．しかし数分後に抜去部からの多量出血を認め，再度止血を実施した．コイル塞栓術での出血は最小限であった経緯があり，本日の採血での Hb 値の低下は補液による希釈が高いが，念のため翌日採血フォローとなった．
2019/06/16	抜去部からの再出血がないことを確認．状態著変なし．院内採血にて Hb 値 7.3 g/dL．原疾患を考慮し，本人の了承を得て赤血球液 2 単位，新鮮凍結血漿 2 単位実施した．
2019/06/17	赤血球液 2 単位，新鮮凍結血漿 2 単位実施．状態安定しているため，一般病棟へ転棟．
2019/06/18	臨床検査値はアルゴリズム上の目標基準値を下回っているが，有害事象（穿刺部のシース抜去部からの出血）などを考慮し，治験薬は 300 mg/日のまま継続とした．
2019/06/22	退院前フォローのため頭部 CT 実施し，著変ないことを確認した．
2019/06/23	状態安定しているため，退院となった．

治験責任医師コメント

治験参加前から既往としてあった疾患であり，現在状態の悪化はない．本人及び家族の希望により今回処置のための入院となった点から，治験薬との因果関係はないと判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diarrhoea（下痢），Epistaxis（鼻出血），Vessel puncture site haemorrhage（血管穿刺部位出血），Urinary tract infection（尿路感染）

被験者識別コード J103006（darbepoetin群）：Diabetic nephropathy（糖尿病性腎症）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Diabetic nephropathy 糖尿病性腎症	Worsening of diabetic nephropathy	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/02/19 （232 日目）	2019/04/30 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：67 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/11/04～持続），2 型糖尿病（2016/10/24～持続），高血圧症（2016/10/24～持続），脂質異常症（2016/11/01～持続），高尿酸血症（2016/11/-～持続），便秘（2016/11/-～持続），単純糖尿病網膜症（2016/11/02～持続），C 型肝炎（2016/10/-～持続），逆流性食道炎（不明～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： OLMESARTAN MEDOXOMIL（20 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（5 mg/日），CASANTHRANOL; DOCUSATE SODIUM（3 錠/日），FUROSEMIDE（160 mg/日），AZOSEMIDE（120 mg/日），ALLOPURINOL（50 mg/日），INSULIN ASPART; INSULIN DEGLUDEC（6 U/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），AZOSEMIDE（60 mg/日），INSULIN ASPART; INSULIN DEGLUDEC（4 U/日），TENELIGLIPTIN HYDROBROMIDE（20 mg/日），INSULIN ASPART; INSULIN DEGLUDEC（3 U/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（30 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.5 mL，1 回），INSULIN ASPART; INSULIN DEGLUDEC（2 U/日），CANAGLIFLOZIN HEMIHYDRATE（100 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），SPIRONOLACTONE（12.5 mg/日），SPIRONOLACTONE（25 mg/日），EMPAGLIFLOZIN（10 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），FUROSEMIDE（40 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（45 mg/日），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），INDOMETACIN; LEVOMENTHOL（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/07/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/07/31～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/08/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/09/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2019/01/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2019/02/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2019/03/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2019/04/08	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2019/04/30		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/11	同意取得
2018/07/03	治療期間 I 期開始
2019/02/19 （SAE 発現日）	以前から下肢浮腫認めたが，2 週間前から下股浮腫増悪，歩行困難の主訴あり．各種検査の結果ネフローゼ症候群と診断，薬物補液治療，内服調整目的にて入院となった．治験薬投与は可能と判断した．
2019/03/09	再考の結果，より的確な事象名として糖尿性腎症の悪化へ変更． また，当初本日退院見込みであったが，糖尿病治療薬を経口剤へ変更することを目的に血糖コントロールを行うことになり入院継続とした．想定を超えての血糖値上昇が認められてのコントロールではなく，予定変更による退院日延長であるため新たな重篤な有害事象の報告は行わないこととした．
2019/03/15	薬物加療により本事象は軽快．経口剤のみで血糖コントロールが可能となり，退院となった．
2019/03/19	退院後初めての外来受診．増悪なく経過．退院直後であるため，転帰確認は次回外来診察で行うこととした．
2019/04/08	自他覚症状では増悪を認めないが，採血結果より転帰は軽快のままと判断．
2019/04/30	増悪なく経過．採血結果より転帰を回復と判断した．

治験責任医師コメント

糖尿病性腎症の通常の経過としてみられる事象であり，因果関係なしと判断．

本有害事象の程度：日常生活に支障があったため中等度と判断．

2019/02/19（発現時当日）のAST，ALT高値は，本有害事象に由来するものである．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Hypothyroidism（甲状腺機能低下症），Cerebral infarction（脳梗塞），Eczema（湿疹），Cognitive disorder（認知障害）

被験者識別コード J103112（darbepoetin群）：Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Inguinal hernia 鼠径ヘルニア	inguinal hernia	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/03/07 （234 日目）	2019/03/11 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：85 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/11/20～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AZELNIDIPINE（16 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），LUBIPROSTONE（48 μg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），FELBINAC（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），IGURATIMOD（25 mg/日），REPAGLINIDE（0.75 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/07/31	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/08/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/08/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/09/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2018/12/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/12/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2019/01/29～2019/02/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/06/19	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2019/02/26	平成 10 年ごろから自覚していた鼠径ヘルニアについて外科受診希望．同日外科受診し，手術予定となった．
2019/03/07 （SAE 発現日）	鼠径ヘルニア手術目的にて入院．2019/03/08 手術予定．
2019/03/08	腹腔鏡下鼠径ヘルニア手術実施．
2019/03/11	術後経過良好なため自宅退院．

治験責任医師コメント

　治験開始前から鼡径部の膨隆を自覚しており, 悪化ではないため治験薬との因果関係はなしと考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diabetes mellitus（糖尿病）, Diarrhoea（下痢）

被験者識別コード J103202（MT-6548群）：Cardiac failure chronic（慢性心不全）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cardiac failure chronic 慢性心不全	Worsening chronic heart failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/23 （175 日目）	2018/08/14 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/01/30～持続），慢性腎不全（2002/-/-～持続），2 型糖尿病（2008/-/-～持続），慢性心不全（不明～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： INSULIN LISPRO（34 U/日），INSULIN GLARGINE（20 U/日），TORASEMIDE（2 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（2 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），CARVEDILOL（20 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），INSULIN GLARGINE（15 U/日），INSULIN LISPRO（15 U/日），SPIRONOLACTONE（25 mg/日），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE（1 g/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（45 mg/日），AZITHROMYCIN DIHYDRATE（500 mg/日），AMINO ACIDS NOS; ELECTROLYTES NOS; GLUCOSE; THIAMINE HYDROCHLORIDE（500 mL/日），BENFOTIAMINE; CYANOCOBALAMIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE（1 バイアル/日），VOGLIBOSE（0.9 mg/日），SODIUM BICARBONATE（9 g/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），AZOSEMIDE（60 mg/日），IMIDAFENACIN（0.1 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/01/30～	MT-6548	300 mg/日
2018/02/27～	MT-6548	450 mg/日
2018/03/27～	MT-6548	600 mg/日
2018/07/17～2018/7/26	MT-6548	450 mg/日
2018/7/27		治験中止

経過

日付	内容
2018/01/23	同意取得
2018/01/30	治療期間 I 期開始
2018/06/26	胸部 X 線検査にて胸水貯留を確認し，有害事象（胸水）と判断した．アゾセミド追加.

日付	内容
2018/07/17	胸部 X 線検査実施．胸水が微増していることからスピロノラクトン追加.
2018/07/23 （SAE 発現日）	呼吸苦及び胸痛にて他院に緊急搬送，心不全にて入院となった.
2018/07/24	当院より他院宛に診療情報提供書を提出した.
2018/07/25	心不全に対して利尿剤にて経過観察.
2018/07/26	シャント閉塞を認めたため他院に転院．経皮的血管形成術（PTA）施行され再開を認めた.
2018/07/27	血液透析実施.
2018/08/03	入院加療中.
2018/08/09	血液透析についても問題なく実施されており，呼吸状態改善と経過安定しており本日退院の運びとなった.
2018/08/11	当院にて透析及び中止時検査実施，経過安定.
2018/08/14	透析実施，経過安定しており本日をもって回復と判断した.

治験責任医師コメント

合併症にて慢性心不全があり, また胸水貯留を確認していたことから今回の事象は偶発的な慢性心不全の悪化が原因であり, 治験薬投与開始からの時間的経過から考えても因果関係は否定できると判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pneumonia chlamydial（クラミジア性肺炎）, Seroma（漿液腫）, Hypertonic bladder（緊張性膀胱）, Shunt stenosis（シャント狭窄）, Pneumonia（肺炎）

被験者識別コード J103403（MT-6548群）：Subarachnoid haemorrhage（くも膜下出血）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Subarachnoid haemorrhage くも膜下出血	Subarachnoid hemorrhage	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/05/20 （354 日目）	2019/07/12 軽快	休薬	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：66 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/06/17～持続），高血圧（2004/09/21～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（10 mg/日），DILAZEP DIHYDROCHLORIDE（300 mg/日）， ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），FELBINAC（140 mg/日）， CANDESARTAN CILEXETIL（8 mg/日），FERROUS FUMARATE（100 mg/日）， PARACETAMOL（1800 mg/日），PARACETAMOL（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/01～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/27～	MT-6548	450 mg/日
2018/10/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/11/17～	MT-6548	150 mg/日
2019/03/09～2019/05/20	MT-6548	300 mg/日
2019/05/21～	MT-6548	0 mg/日（休薬）

経過

日付	内容
2018/04/20	同意取得
2018/06/01	治療期間 I 期開始
2019/05/20 （SAE 発現日）	昼過ぎに突然強い頭痛が出現し嘔吐あり．頭痛，嘔気が持続のため受診．CT にてくも膜下出血を認め入院となった．来院時血圧 163/95 mmHg．ニカルジピン塩酸塩点滴投与開始．グラスゴーコーマスケール（GCS）E3V5M6．頭頚部動脈造影実施，明らかな出血源認めず．
2019/05/21	GCS E4V5M6．意識レベル清明で受け答えも正確に可能．四肢可動問題なし．痛みは軽減しているものの頭痛，事象発現時よりあった肩痛，継続．肩痛に対しケトプロフェンテープ処方となった．
2019/05/27	頭痛時頓用アセトアミノフェン処方となった．
2019/06/04	頭頚部動脈造影実施．くも膜下出血の原因となりうる動脈瘤，動静脈奇形等の所見認めず．
2019/06/06	ニカルジピン塩酸塩点滴終了．
2019/06/14	未回復のため，追跡調査となった．

日付	内容
2019/06/19 2019/07/12	回復し退院となった. 頭痛時に頓用アセトアミノフェン継続，肩痛にケトプロフェンテープ使用していることを確認．再考し，くも膜下出血の転帰を回復から軽快へ変更した．現在の状態が継続すると考えられるため，治験としての追跡は行わず通常診療でのフォローとした.

治験責任医師コメント

頭頚部造影でも明らかな出血源認めないこと, 発症前に接触事故があったとのことから再考の結果，外傷性であると考え治験薬との因果関係はないと判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Skin erosion（皮膚びらん），Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症），Synovial cyst（滑液嚢腫），Otitis media（中耳炎）

被験者識別コード J103404（MT-6548群）：Oesophageal achalasia（食道アカラシア）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Oesophageal achalasia 食道アカラシア	esophageal achalasia	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/03/05 （246 日目）	2019/07/16 軽快	休薬	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：71 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/09/25～持続），食道アカラシア（2019/03/05～持続），シャイドレガー症候群（2005/-/-～持続），嘔気症（不明～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMEZINIUM METILSULFATE（20 mg/日），MECOBALAMIN（1500 µg/日），MOSAPRIDE CITRATE（15 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），DROXIDOPA（100 mg/日），MIDODRINE HYDROCHLORIDE（2 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（20 mg/日），LINACLOTIDE（0.25 mg/日），ACOTIAMIDE HYDROCHLORIDE TRIHYDRATE（300 mg/日），ITOPRIDE HYDROCHLORIDE（150 mg/日），FERROUS FUMARATE（100 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（2 g/日），PANTETHINE（2 g/日），LACTOMIN（2 g/日），COPTIS JAPONICA; MAGNESIUM OXIDE; MAGNESIUM SULFATE; RHEUM SPP.; SENNA SPP.（3 錠/日），DOMPERIDONE（30 mg/日），PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE（15 mg/日），DEXAMETHASONE VALERATE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），METOCLOPRAMIDE（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/03～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/15～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/12～	MT-6548	600 mg/日
2019/03/13～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/03/16～	MT-6548	600 mg/日
2019/04/11～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/05/15～2019/07/01	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/07/03	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2019/03/05	（SAE 発現日）
2019/03/12	来院時に 1 週間前から嘔気，食欲不振が著明であると訴えあり．内科にて血液検査，CT 実施．著変なく消化器内科受診し胸・腹部 X 線実施．2019/03/14 胃カメラ実施予定となり結果が出るまで治験薬

日付	内容
2019/03/12（続き）	は休薬とした.
2019/03/14	胃カメラ施行．食道アカラシアと診断され，内視鏡的バルーン拡張術，投薬治療の説明あり確実な治療法を希望された.
2019/03/15	消化器内科受診し 2019/04/10 入院，2019/04/11 に内視鏡的バルーン拡張術施行の予定となった．治験薬とアカラシアの因果関係はないと判断，治験の継続を希望され規定来院の検査実施，2019/03/16 より治験薬再開と指示した.
2019/04/10	内視鏡的バルーン拡張術施行のため予定通り入院となった. 術後食事再開まで治験薬は休薬とした.
2019/04/11	術前より絶飲食となり，内服すべて休薬となった．内視鏡的バルーン拡張術施行．セフタジジム水和物，オメプラゾール点滴開始した.
2019/04/12	飲水少量可となり，治験薬，ラベプラゾールナトリウム以外の内服再開となった．背部痛，微熱あり，アセトアミノフェン静注，ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ使用となった．C 反応性蛋白（CRP）4.49 mg/dL と上昇，縦隔炎疑いあり.
2019/04/13	背部痛軽快するも CRP 12.95 mg/dL に上昇，縦隔炎の可能性あり抗生剤継続．CT にて食道損傷疑いあり絶飲食，内服も再度休薬となった．黒色便あり.
2019/04/15	CRP 10.55 mg/dL となり背部痛は消失．抗生剤はセフタジジム水和物終了し，メロペネム水和物開始.
2019/04/17	CRP 3.20 mg/dL に低下．CT 実施，食道周囲の腫瘤 2019/04/13 から著変なし．食道穿孔起こした可能性あり，縦隔腫瘍と診断され当初予定より入院期間が延長となった.
2019/04/18	内視鏡的に食道経由経腸栄養用（ED）チューブ留置となる．内視鏡にて食道穿孔確認.
2019/04/19	経腸栄養開始となった．2019/04/11 から休薬となっていたアメジニウムメチル硫酸塩，モサプリドクエン酸塩水和物錠，レバミピド，ドロキシドパ OD 錠，ミドドリン塩酸塩 OD 錠，イトプリド塩酸塩錠，ダイオウ・センナ配合剤錠，パンテチン散，酪酸菌製剤が経腸チューブから再開となった.
2019/05/01	オメプラゾール，メロペネム水和物点滴終了となった.
2019/05/08	内視鏡にて食道穿孔部縦痕確認．飲水開始となった.
2019/05/09	ED チューブ抜去，経口摂取流動食より開始．内服も経口投与となった.
2019/05/10	持参薬すべて再開となった.
2019/05/15	徐々に食事形態もアップし軟飯となった.
2019/05/16	食道アカラシア，縦隔腫瘍，軽快し退院となった.

治験責任医師コメント

食道アカラシアの疑いは治験薬投与開始前よりあったため, 治験薬との因果関係はないと判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hepatic function abnormal（肝機能異常），Mediastinal abscess（縦隔洞膿瘍），
Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症）

被験者識別コード J103404（MT-6548群）：Mediastinal abscess（縦隔洞膿瘍）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日（投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Mediastinal abscess 縦隔洞膿瘍	Mediastinal abscess	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/04/11（283 日目）	2019/07/02 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：71 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/09/25～持続），食道アカラシア（2019/03/05～持続），シャイドレガー症候群（2005/-/-～持続），嘔気症（不明～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMEZINIUM METILSULFATE（20 mg/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），MOSAPRIDE CITRATE（15 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），DROXIDOPA（100 mg/日），MIDODRINE HYDROCHLORIDE（2 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（20 mg/日），LINACLOTIDE（0.25 mg/日），ACOTIAMIDE HYDROCHLORIDE TRIHYDRATE（300 mg/日），ITOPRIDE HYDROCHLORIDE（150 mg/日），FERROUS FUMARATE（100 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（2 g/日），PANTETHINE（2 g/日），LACTOMIN（2 g/日），COPTIS JAPONICA; MAGNESIUM OXIDE; MAGNESIUM SULFATE; RHEUM SPP.; SENNA SPP.（3 錠/日），DOMPERIDONE（30 mg/日），PIOGLITAZONE HYDROCHLORIDE（15 mg/日），DEXAMETHASONE VALERATE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），METOCLOPRAMIDE（適量，頓用），METOCLOPRAMIDE（15 mg/日），DIMETICONE（5 mL，1 回），LIDOCAINE（5 mL，1 回），LIDOCAINE（1 g，1 回），PRONASE（0.5 g，1 回），SODIUM BICARBONATE（1 g，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/03～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/15～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/12～	MT-6548	600 mg/日
2019/03/13～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/03/16～	MT-6548	600 mg/日
2019/04/11～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/05/15～2019/07/01	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/07/03	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2019/03/12	来院時に 1 週間前から嘔気，食欲不振が著明であると訴えあり．内科にて血液検査，CT 実施．著変なく消化器内科受診し胸・腹部 X

日付	内容
2019/03/12（続き）	線実施．2019/03/14 胃カメラ実施予定となり結果が出るまで治験薬は休薬とした．
2019/03/14	胃カメラ施行．食道アカラシアと診断され，内視鏡的バルーン拡張術，投薬治療の説明あり確実な治療法を希望された．
2019/03/15	消化器内科受診し 2019/04/10 入院，2019/04/11 に内視鏡的バルーン拡張術施行の予定となった．治験薬とアカラシアの因果関係はないと判断，治験の継続を希望され規定来院の検査実施，2019/03/16 より治験薬再開と指示をした．
2019/04/10	内視鏡的バルーン拡張術施行のため予定通り入院となった． 術後食事再開まで治験薬は休薬とした．
2019/04/11 （SAE 発現日）	術前より絶飲食となり，内服すべて休薬となった．内視鏡的バルーン拡張術施行．セフタジジム水和物，オメプラゾール点滴開始．
2019/04/12	飲水少量可となり，治験薬，ラベプラゾール以外の内服再開となった．背部痛，微熱あり，アセトアミノフェン注射液投与，ロキソプロフェンナトリウム水和物テープ使用．C 反応性蛋白（CRP）4.49 mg/dL と上昇，縦隔炎疑いあり．
2019/04/13	背部痛軽快するも CRP 12.95 mg/dL に上昇，縦隔炎の可能性あり抗生剤継続．CT にて食道損傷疑いあり絶飲食，内服も再度休薬となった．黒色便あり．
2019/04/15	CRP 10.55 mg/dL となり背部痛は消失．抗生剤はセフタジジム水和物終了し，メロペネム水和物開始．
2019/04/17	CRP 3.20 mg/dL に低下．CT 実施，食道周囲の腫瘤 2019/04/13 から著変なし．食道穿孔起こした可能性あり，縦隔腫瘍と診断され当初予定より入院期間が延長となった．
2019/04/18	内視鏡的に食道経由経腸栄養用（ED）チューブ留置となる．内視鏡にて食道穿孔確認．
2019/04/19	経腸栄養開始となった．2019/04/11 から休薬となっていたアメジニウムメチル硫酸塩，モサプリドクエン酸塩水和物錠，レバミピド，ドロキシドパ OD 錠，ミドドリン塩酸塩 OD 錠，イトプリド塩酸塩錠，ダイオウ・センナ配合剤錠，パンテチン散，酪酸菌製剤が経腸チューブから再開となった．
2019/05/01	オメプラゾール，メロペネム水和物点滴終了となった．
2019/05/08	内視鏡にて食道穿孔部縦痕確認．飲水開始となった．
2019/05/09	ED チューブ抜去，経口摂取流動食より開始．内服も経口投与となった．
2019/05/10	持参薬すべて再開となった．
2019/05/15	徐々に食事形態もアップし軟飯となった．
2019/05/16	食道アカラシア，縦隔腫瘍，軽快し退院となった．
2019/07/02	問題なく経過しており，回復と判断した．

治験責任医師コメント

治験薬休薬中に食道アカラシア治療により起こった事象であり，治験薬との因果関係はないと判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hepatic function abnormal（肝機能異常），Oesophageal achalasia（食道アカラシア），
Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症）

被験者識別コード J103508（MT-6548群）：Presyncope（失神寸前の状態）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Presyncope 失神寸前の状態	vagal reflex	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/12/19 （185 日目）	2018/12/20 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：75 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/06/04～持続），腹痛（2018/11/22～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FERROUS SULFATE（105 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），ALLOPURINOL（100 mg/日），DILAZEP DIHYDROCHLORIDE（300 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（50 mg/日），CAMOSTAT MESILATE（300 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（25 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），HYOSCINE BUTYLBROMIDE（20 mg，1 回），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），HYOSCINE BUTYLBROMIDE（適量，頓用），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（2500 mL，1 回），AMINO ACIDS NOS; ELECTROLYTES NOS; GLUCOSE; THIAMINE HYDROCHLORIDE（500 mL，1 回），MANGANESE CHLORIDE TETRAHYDRATE（36 mg，1 回），SODIUM PICOSULFATE（75 mg，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/19～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/11～	MT-6548	150 mg/日
2018/11/06～	MT-6548	300 mg/日
2018/12/04～2018/12/20	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/06/04	同意取得
2018/06/18	治療期間 I 期開始
2018/11/21	2018/11/15 頃より起床時にお腹に力を入れようとした際に胃に痛みを感じるようになった．症状が継続するため，骨折を疑い他院受診のうえレントゲン撮影実施．骨に異常はないとされ経過観察となった．
2018/11/22	昼頃より腹部疼痛が強くなり，動けないため救急車にて当院緊急搬送となった．採血・CT にて精査するも腹痛の原因明らかにならず，胃痙攣疑われブチルスコポラミン臭化物静脈注射とブチルスコポラミン臭化物内服処方され帰宅となった．

日付	内容
2018/11/26	腹痛持続し他院へ緊急搬送され入院となった.
2018/11/30	腹痛消失し退院.
2018/12/03	腹痛継続しており，精査のため 2018/12/07 他院にて上部内視鏡検査，当院にて 2018/12/17 磁気共鳴胆管膵管造影検査（MRCP），2018/12/19 下部内視鏡検査実施予定となった.
2018/12/18	大腸内視鏡のため下剤内服.
2018/12/19 （SAE 発現日）	内視鏡前処置のため待合で待機している際に，便意とともにふらつきあり，その後意識消失した．下血なく貧血進行も見られず，排便後輸液・臥床安静により血圧上昇．経過より迷走神経反射を考慮されたが，被験者の入院加療への希望も強く，大腸内視鏡実施のうえ経過観察目的のため入院となった.
2018/12/20	迷走神経反射に伴う意識消失等の症状や，大腸内視鏡検査後の合併症も出現なし．退院となった.

治験責任医師コメント

本事象の経過観察目的のため入院に至ったため，重篤な有害事象と判断する.

内視鏡前処置の下剤内服後の排便に伴う迷走神経反射と考えられ, 本事象との治験薬との因果関連はないと考えられる.

2018/12/20

新たな症状出現なく，本日退院となることをもち回復とする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Rash（発疹），Abdominal pain（腹痛），Colon adenoma（大腸腺腫），Dizziness（浮動性めまい），Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J103511（MT-6548群）：Urinary tract infection（尿路感染）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Urinary tract infection 尿路感染	Urinary tract infection	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/06/18 （335 日目）	2019/07/02 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/05/21～持続），慢性腎臓病（2007/12/06～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： NIFEDIPINE（20 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（2.5 g/日），TELMISARTAN（80 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（2 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），PNEUMOCOCCAL VACCINE（0.5 mL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/19～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/17～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/11/08～2019/07/02	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2007/12/06	下肢浮腫のため他院受診時に，蛋白尿強陽性を指摘され，当院循環器内科受診．慢性腎臓病ステージ 3 と診断された．その後，当科にてフォロー継続.
2018/06/20	同意取得
2018/07/19	治療期間 I 期開始
2019/06/14	2019/06/03 頃より風邪症状あり．1 週間程経過すると風邪症状は軽快したが，便秘とともに尿が出なくなったため，他院受診し，尿道カテーテル留置．経過観察となった.
2019/06/18 （SAE 発現日）	尿道カテーテル挿入部の疼痛とともに発熱あり．他院受診し尿道カテーテル抜去．炎症所見高値・プロカルシトニン陽性・尿中 WBC 高値等の所見から，尿路感染による敗血症を来していると判断され，入院となった.
2019/06/19	被験者本人より他院入院中である旨連絡あり．他院主治医及び被験者本人より情報聴取.
2019/07/02	被験者本人より，退院の連絡あり.
2019/07/04	被験者来院．発熱等出現なく経過．入院時の診療情報入手.

治験責任医師コメント

本事象により入院に至ったため重篤な有害事象とする. 尿道カテーテル挿入にともなう尿路感染の経過として相違ないと考えられ，治験薬との因果関係はなしと判断する.

退院をもって，本事象は回復と判断する.

2019/07/05

被験者来院し入院時の診療情報入手. 診療情報や来院時の被験者の状態より，転帰は回復で相違ないと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Gastroenteritis（胃腸炎），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Constipation（便秘），Urinary retention（尿閉），Herpes simplex（単純ヘルペス）

被験者識別コード J103512（MT-6548群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	Renal function aggravated	入院又は入院期間の延長 高度	2019/01/22 （198 日目）	2019/06/03 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/09/08～持続），慢性腎臓病（2000/03/02～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALLOPURINOL（100 mg/日），EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（1800 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），AMLODIPINE BESILATE; AZILSARTAN（1 錠/日），LANTHANUM CARBONATE（500 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（2 mg/日），SODIUM BICARBONATE（4 g/日），SODIUM PICOSULFATE（10 mL，1 回），MACROGOL; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM SULFATE ANHYDROUS（2 L，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），LIDOCAINE（適量，頓用），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（1 mg/日），LIDOCAINE; TRIBENOSIDE（2.4 g/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/09～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/07～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/04～	MT-6548	600 mg/日
2019/03/12～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/04/09～2019/04/22	MT-6548	600 mg/日
2019/04/22		治験中止

経過

日付	内容
2000/03/02	他院受診時に腎障害指摘され，当科紹介受診．その後腎生検目的のため入院となるが，腎臓のサイズが小さく生検実施できず．IgA 腎症疑いで，当科フォロー継続することとした．
2018/06/22	同意取得 当科フォロー開始時は Cre 1.3 mg/dL 程度であったが徐々に上昇し，治験開始時は Cre 5.01 mg/dL．
2018/07/09	治療期間 I 期開始
2018/12/28	治験開始後も徐々に腎機能悪化認め，Cre 7.58 mg/dL．今後透析導入となることを見据え，当院泌尿器科対診．被験者本人が腹膜透析を

日付	内容
2018/12/28（続き）	希望され，腹膜透析カテーテル留置のための入院が予定された.
2019/01/22 （SAE 発現日）	腹膜透析カテーテル埋め込みのため入院.
2019/01/23	連続携行式腹膜灌流用カテーテル腹腔内留置術施行.
2019/01/24	手術後合併症なく経過し，退院となった.
2019/03/11	Cre 9.35 mg/dL．腎機能悪化に付随する自覚症状発現なし．Hb 値が 8.0 g/dL を下回ったため，被験者の安全確保のため MT-6548 錠休薬し救済療法実施．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）60 μg 投与.
2019/03/22	Cre 10.24 mg/dL，透析導入に関し被験者に説明するが，すぐの導入は希望されず．腎機能悪化見られるが自覚症状なく，次回診察時の被験者の症状・採血データ含め透析導入も考慮することとした．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）180 μg 投与.
2019/04/08	Cre 11.21 mg/dL，自覚症状なし.
2019/04/22	Cre 12.16 mg/dL．食欲は少し低下しているがそれ以外の症状出現なく，透析導入は待ちたいという被験者本人の意向により，透析導入見送り経過観察．貧血進行あり，Hb 値を目標範囲内にコントロールすることが困難であるため，プロトコールに従い治験中止した．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）180 μg 投与.
2019/05/08	Cre 13.00 mg/dL．症状出現なし．透析導入を勧めるが，2019/06 以降の透析導入を希望されており，被験者の状態より 2019/05 中は経過観察できると判断し，2019/06 以降で透析導入予定とした．後観察期間終了日となるが，本事象継続中のため，引き続き追跡調査継続．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）180 μg 投与.
2019/06/03	Cre 15.37 mg/dL．数週前より掻痒感出現あり．2019/06/06 に入院・腹膜透析導入予定となった．追跡調査終了.

治験責任医師コメント

本事象により入院に至ったため重篤な有害事象と判断する. 被験者の経過より治験開始後の腎機能悪化していくスピードに差異はないため治験薬との因果関連はなしと判断する.

2019/06/03

透析未導入であり腎機能改善していないため，本事象の転帰は未回復となるが，本日をもって治験の追跡調査終了とした.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hypertonic bladder（緊張性膀胱）

被験者識別コード J103514（darbepoetin群）：Peripheral artery aneurysm（末梢動脈瘤）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Peripheral artery aneurysm 末梢動脈瘤	Left internal iliac artery aneurysm	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/08/07 （386 日目）	2019/08/08 回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：81 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/05/13～持続），左内腸骨動脈瘤（不明～2017/08/03），ステントグラフト内挿術（2016/04/28），ステントグラフト内挿術（2017/08/03）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： OLMESARTAN MEDOXOMIL（20 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），AZOSEMIDE（15 mg/日），TENELIGLIPTIN HYDROBROMIDE（40 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），ALENDRONATE SODIUM（35 mg/日，週 1 回），PREDNISOLONE（6 mg/日），CALCIUM CARBONATE（2000 mg/日），SODIUM BICARBONATE（1 g/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），HEPARINOID（適量/日），PNEUMOCOCCAL VACCINE CONJ 13V (CRM197)（0.5 mL，1 回），METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA（100 μg，1 回），METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA（150 μg，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/10/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，4 週に 1 回
2018/11/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2019/02/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2019/04/22～2019/06/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2016/04/28	左内腸骨動脈瘤に対してステントグラフト内挿術施行.
2017/08/03	左内腸骨動脈瘤の増大あり（35→38 mm）．左内腸骨動脈に対して再度ステントグラフト内挿術施行.
2018/03/23	左内腸骨動脈瘤径 43 mm×45 mm と増大あり．エコー上，リークしている所見は認められず，経過観察となった.
2018/07/02	同意取得
2018/07/18	治療期間 I 期開始
2018/08/27	左内腸骨動脈瘤 47 mm×50 mm 大と増大あり．エコー上，明らかなリークの所見は認められないが，癌の辺縁に細かい血管を認め，瘤

日付	内容
2018/08/27（続き）	内に流入する様子が観察された．動脈瘤追加の治療を内科的に行うにはアプローチが困難であることが予想され，外科的治療も併せて検討された．しかし，治療に伴う腎機能悪化・透析導入となる可能性や，入院・手術に伴う体力の低下を考慮し，再治療を希望されず．経過観察となった．
2019/06/14	左内腸骨動脈瘤 50 mm→60 mm に増大あり．治療実施する方針となった．
2019/08/07 （SAE 発現日）	左内腸骨動脈瘤に対して治療目的で入院となった．
2019/08/08	左内腸骨動脈瘤に対して塞栓術施行．術中合併症なく経過し，治療終了した．

治験責任医師コメント

本事象をもって入院となったため，重篤な有害事象と判断する．治験開始前より徐々に瘤増大は認められていることから，本事象の経過は想定されうるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する．

塞栓術施行をもって本事象を回復と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）

被験者識別コード J103801（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Worsening of Chronic renal failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/04/19 （282 日目）	2019/07/25 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/10/03～持続），慢性腎不全（2016/09/27～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE BESILATE; TELMISARTAN（1 錠/日），TRICHLORMETHIAZIDE（1 mg/日），OMEPRAZOLE（10 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（5 mg/日），ETHYL LOFLAZEPATE（1 mg/日），SOLIFENACIN SUCCINATE（5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），INSULIN GLARGINE（6 U/日），LIRAGLUTIDE（0.9 mg/日），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），CYANOCOBALAMIN（適量，頓用），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（6.54 g/日），FUROSEMIDE（10 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（2.5 mg/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），PARACETAMOL（1500 mg/日），ALLOPURINOL（50 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（25 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），CEFDINIR（200 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg，1 回），ENTEROCOCCUS FAECALIS（24 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（120 mg/日），SENNA SPP.（0.5 g/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/07/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/10/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/10/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，2 週に 1 回
2018/11/29	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/12/13	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/12/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2019/01/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2019/04/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，4 週に 1 回
2019/05/16～2019/06/13	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/06/15	同意取得
2018/07/12	治療期間 I 期開始
2019/04/18	前回受診時の 2019/04/04 と比べ，2.7 kg の体液増加を認め，原疾患の悪化と判断した.
2019/04/19（SAE 発現日）	本日より入院となったため，重篤な有害事象と判断．下肢深部静脈エコーにて両側とも皮下浮腫所見著名．体重：68.1 kg．食事療法開始した.
2019/04/20	体重 66.35 kg．テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合錠を，アムロジピンベシル酸塩錠，テルミサルタン OD 錠に変更した.
2019/04/23	下肢浮腫かなり改善．栄養指導実施した.
2019/04/24	やや K 値低下傾向のため，ポリスチレンスルホン酸ナトリウムドライシロップ中止.
2019/04/25	体重 63.25 kg．体重は入院時より約 5 kg 減量でやや下がり止まり．浮腫は軽度で少し残存.
2019/04/26	下肢浮腫軽度.
2019/04/28	下肢浮腫軽度持続しているが当事象は「軽快」とし退院した．退院後は外来診療にて経過フォローする.

治験責任医師コメント

原疾患の増悪によるものであり，治験薬との因果関係はないと考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cystitis（膀胱炎），Liver disorder（肝障害），Humerus fracture（上腕骨骨折），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Haemorrhage subcutaneous（皮下出血），Wound（創傷），Muscle spasms（筋痙縮），Constipation（便秘），Insomnia（不眠症），Hypokalaemia（低カリウム血症），Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）

被験者識別コード J104002（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Exacerbation of chronic renal failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/10/05 （197 日目）	2019/02/01 軽快	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/11/06～持続），慢性腎不全（2017/08/07～持続），左前腕シャント造設術（2018/08/02～持続），血液透析（2018/10/10～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： OLMESARTAN MEDOXOMIL（20 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），TENELIGLIPTIN HYDROBROMIDE（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），EZETIMIBE（5 mg/日），DILTIAZEM HYDROCHLORIDE（200 mg/日），SODIUM PICOSULFATE（適量，頓用），AMLODIPINE（5 mg/日），SODIUM BICARBONATE（6 g/日），FUROSEMIDE（10 mg/日），SODIUM BICARBONATE（1500 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2000 mg/日），FUROSEMIDE（30 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1000 mg/日），MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE（10 mL，1 回），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量，頓用），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），TROPICAMIDE（適量，1 回），FUROSEMIDE（40 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/03/23～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/06/29～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/07/27	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/08/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/08/24～2018/09/21	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，2 週に 1 回
2018/10/05		治験中止

経過

日付	内容
2018/03/02	同意取得
2018/03/23	治療期間 I 期開始
2018/08/02	今後のために左前腕シャント造設術施行.
2018/10/05 （SAE 発現日）	院内採血，体重増加により，透析導入が必要と医師判断．透析導入に伴い，治験中止した.
2018/10/10	透析導入のため入院.
2018/10/20	症状軽快と医師判断．それに伴い退院された．今後は火・木・土で

日付	内容
2018/10/20（続き）	血液透析を実施していく予定.
2018/12/13	治験コーディネーターを介して被験者の体調に問題ないことを確認した．症状回復.
2019/02/01	有害事象を再考し，症状を軽快と判断した.

治験責任医師コメント

慢性腎不全の悪化であるため，因果関係はなし.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Eczema（湿疹）

被験者識別コード J104005（MT-6548群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Exacerbation of chronic renal failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/01/04 （213 日目）	2019/02/28 軽快	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/04/04～持続），慢性腎不全（2012/09/21～持続），左前腕シャント造設術（2018/12/06～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FOLIC ACID（10 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（50 mg/日），AMLODIPINE BESILATE; IRBESARTAN（1 錠/日），ISOSORBIDE MONONITRATE（40 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（900 mg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（Tsumura peony drug licorice extract granule）（2.5 g/日），PIRENOXINE（適量/日），LATANOPROST（適量/日），DICLOFENAC SODIUM（適量，頓用），SILODOSIN（8 mg/日），DUTASTERIDE（0.5 mg/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），KETOPROFEN（適量，頓用），WARFARIN POTASSIUM（2 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），SODIUM PICOSULFATE（10 mL，1 回），GLUCAGON（1 mg，1 回），MOSAPRIDE CITRATE（5 mg，1 回），DIMETICONE（80 mg，1 回），FUROSEMIDE（20 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE（10 mL，1 回），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（6.54 g/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/06～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/07～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/30～2019/01/04	MT-6548	600 mg/日
2019/01/04		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/18	同意取得
2018/06/06	治療期間 I 期開始
2018/12/06	今後のために左前腕シャント造設術施行.
2019/01/04 （SAE 発現日）	院内採血，胸部レントゲン写真，体重増加により，透析導入が必要と医師判断．透析導入に伴い，治験中止した.

日付	内容
2019/01/04（続き）	透析導入のため入院.
2019/01/12	採血結果等により症状軽快と判断．症状軽快に伴い，退院された.
2019/01/22	後観察期間終了日．被験者の体調に問題ないことを確認した. 症状回復.
2019/02/01	有害事象を再考し，症状を軽快と判断した.
2019/02/28	追跡調査を実施し，被験者の体調に問題ないことを確認した. 症状軽快のまま継続.

治験責任医師コメント

慢性腎不全の悪化であるため，因果関係はなし.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J104007（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	Exacerbation of chronic renal failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/29 （163 日目）	2019/02/01 軽快	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：56 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/04/28～持続），慢性腎不全（2014/06/25～持続），左前腕シャント造設術（2018/12/18～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CARVEDILOL（20 mg/日），NICORANDIL（15 mg/日），AZOSEMIDE（60 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID; LANSOPRAZOLE（1 錠/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（3.27 g/日），TENELIGLIPTIN HYDROBROMIDE（20 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（適量，頓用），HEPARINOID（適量/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），PARACETAMOL（400 mg，1 回），MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE（10 mL，1 回），HEPARIN SODIUM（5 mL，1 回），OXIDISED CELLULOSE（1 枚，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（200 mL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/20～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/10/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/10/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/11/09～2018/12/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，4 週に 1 回
2018/12/29		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/29	同意取得
2018/07/20	治療期間 I 期開始
2018/12/18	今後のために左前腕シャント造設術施行.
2018/12/28	帰宅後，昼過ぎより階段の上り下りで呼吸苦が出現し当院受診. 心不全の徴候見られたため，他院受診を提案した.
2018/12/29（SAE 発現日）	当院受診．他院レターより，慢性腎不全の悪化を認め，透析必要と判断．透析導入に伴い，治験中止．透析導入のため入院.
2019/01/05	採血結果等により症状軽快と判断．症状軽快に伴い，退院された.
2019/01/12	後観察期間終了日の診察実施し，被験者の体調に問題ないことを確

日付	内容
2019/01/12（続き） 2019/02/01	認した．症状回復． 有害事象を再考し，症状を軽快と判断した．今後，他院での加療に伴い，当施設への来院が困難となるため軽快と判断した日をもって報告を終了した．

治験責任医師コメント

慢性腎不全の悪化であるため，因果関係はなし．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

なし

被験者識別コード J104201（MT-6548群）：Pyelonephritis acute（急性腎盂腎炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Pyelonephritis acute 急性腎盂腎炎	Acute pyelonephritis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/04 （239 日目）	2018/12/12 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：93 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/12/15～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： SODIUM BICARBONATE（1500 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），CANDESARTAN CILEXETIL（12 mg/日），NIFEDIPINE（10 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/10～2018/12/12	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/13	同意取得
2018/04/10	治療期間 I 期開始
2018/12/04 （SAE 発現日）	2018/12/03 より食欲不振あり．本日，38.2 度の発熱認め，当院外来受診．院内検査にて，インフルエンザ A 型・B 型（–），マイコプラズマ肺炎（–）．血液検査・胸腹部 CT 検査にて急性腎盂腎炎と診断し，本日入院．入院同日より，点滴治療（2018/12/04～：L-乳酸ナトリウムリンゲル液注 500 mL/日，2018/12/04：タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注 2.25 g 1 回/日）開始した．
2018/12/12	点滴治療（～2018/12/10：L-乳酸ナトリウムリンゲル液注 500 mL/日，2018/12/05～2018/12/10：タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注 2.25 g 2 回/日）を実施．症状，検査結果より回復と判断し退院．

治験責任医師コメント

細菌感染症であり，治験薬との因果関係はない．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Constipation（便秘），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Conjunctivitis（結膜炎），Dermatitis contact（接触皮膚炎）

被験者識別コード J104204（MT-6548群）：Cardiac failure（心不全）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cardiac failure 心不全	Cardiac failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/03/04 （286 日目）	2019/05/31 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：79 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/10/30～持続），慢性糸球体腎炎（2017/07/07～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（8 mg/日），DIPYRIDAMOLE（300 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），TRIAZOLAM（0.25 mg/日），IMIDAFENACIN（0.2 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），EPINEPHRINE BITARTRATE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回），CEFACLOR（750 mg/日），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（4 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），DIMETICONE（5 mL，1 回），LIDOCAINE（3 mL，1 回），LIDOCAINE（0.24 mg，1 回），MIDAZOLAM（2 mg，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（45 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），CICLESONIDE（100 μg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/23～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/22～	MT-6548	150 mg/日
2019/01/25～	MT-6548	300 mg/日
2019/02/22～	MT-6548	450 mg/日
2019/04/04～2019/05/14	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/26	同意取得
2018/05/23	治療期間 I 期開始
2019/01/25	2019/01/10 頃より両下腿浮腫が徐々に増悪傾向であると本人より訴えあり，医師診察後に利尿剤内服投与開始した.
2019/02/21	両下腿浮腫は改善なく，利尿剤による頻尿に対して苦痛訴えもあるため，利尿剤を中止し経過観察.
2019/02/27	両下腿浮腫とともに顔面浮腫軽度も出現あり，来院．再度，利尿剤処方あり，循環器内科受診を勧めた.

日付	内容
2019/02/28	循環器内科受診し，採血・心電図・胸部レントゲン検査施行．レントゲンにて「左胸腔に少量胸水貯留あり．肺うっ血なし．心胸比はやや大．心電図は変化なし.」との診断．循環器対診結果を待ち，利尿剤の継続投与（～2019/03/03 まで服用）とした．
2019/03/04 （SAE 発現日）	2019/03/03 より呼吸困難あり，入眠困難．2019/03/04 05:57 に当院外来へ連絡後，受診．外来にて採血・胸部 XP 施行し，心不全と診断．SpO2 79～82%にて酸素 2L カヌラ開始した状態で入院となった．入院後，酸素療法にて症状軽快.
2019/03/05	利尿剤を変更（アゾセミド 30 mg→フロセミド 20 mg）し投与開始.
2019/03/20	症状改善にて酸素療法終了し，本日退院とした.
2019/05/31	本日，呼吸困難改善，下腿浮腫消失を確認し，回復と判断した.

治験責任医師コメント

年齢・腎疾患などの複合的要因に起因した心不全に伴う下腿浮腫，呼吸困難であるため，治験薬MT-6548との因果関係はなし.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cough（咳嗽），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Dry skin（皮膚乾燥），Dental caries（齲歯），Procedual pain（処置による疼痛）

被験者識別コード J104403（MT-6548群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	Renal function aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/14 （282 日目）	2019/01/11 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：80 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/02/18～持続），慢性腎臓病（2015/02/10～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（40 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），EZETIMIBE（10 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（6.54 g/日），MECOBALAMIN（1.5 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（2 mg/日），PRONASE（適量，1 回），LIDOCAINE（2 噴霧，1 回），FLUNITRAZEPAM（0.2 mg，1 回），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），HYOSCINE BUTYLBROMIDE（20 mg，1 回），SODIUM PICOSULFATE（10 mL，1 回），MACROGOL; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM SULFATE ANHYDROUS（1 包，1 回），MOSAPRIDE CITRATE（10 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（1 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），BISACODYL; SENNOSIDE A+B CALCIUM（1 錠，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/02/06～	MT-6548	300 mg/日
2018/03/07～	MT-6548	150 mg/日
2018/03/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/03～	MT-6548	450 mg/日
2018/06/02～2018/12/16	MT-6548	600 mg/日
2018/12/17		治験中止

経過

日付	内容
2018/01/10	同意取得
2018/02/06	治療期間 I 期開始
2018/05/18	徐々に腎機能低下見られたため，一般診療からそらまめ外来へ移行した．
2018/08/24	eGFR 7.0～6.0 mL/min/1.73m^2 台，透析導入検討．本人と相談した．
2018/11/09	2018/11/14 入院し，2018/11/15 シャント造設することを承諾した．

日付	内容
2018/11/14 （SAE 発現日）	シャント造設目的にて入院となった.
2018/11/15	橈側皮静脈と橈骨動脈側吻合．術後スリル良好触知，シャント音は良好．帰室後，発熱なし．創部ガーゼ汚染なし．疼痛軽度のみ.
2018/11/16	バイタル著変なし．スリル良好．ガーゼ汚染なし．本日退院となった.
2018/11/22	退院後診察．シャントトラブルなし.
2018/12/05	クレアチニン 8.64 mg/dL，eGFR 5.2 mL/min/1.73m^2．2018/12/17 血液透析導入予定となった.
2018/12/17	本日血液透析導入のため，治験中止とした. 血圧 200 mmHg 台，緊張しているとのこと.
2018/12/21	現在自宅からタクシーにて当院通院中．自宅近くの医療機関に転院希望された.
2019/01/02	透析開始してから体調がよいことを聴取した.
2019/01/04	2019/01/11 より他院で透析受け入れ可能との返答を受けた. 血圧 158/70 mmHg.
2019/01/07	新たな有害事象なし．血圧 130～160 mmHg 台.
2019/01/09	当院にて最終透析実施．体調不良なし.
2019/01/11	本日他院へ転院．継続透析が開始され，本事象は慢性化．回復は見込めないと考えられるため，これ以上追跡は不要と判断した．転帰は未回復とした.

治験責任医師コメント

徐々に腎機能低下を認めeGFR<15 mL/min/1.73m^{2}の状態であったが，被験者の全身状態が良好のため，今まで透析導入には至らなかった．今回，食欲低下もあり全身状態が思わしくないため透析導入を検討した．そのためにシャント造設を実施したため，治験薬との因果関係はなしと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Decreased appetite（食欲減退），Hypertension（高血圧），Constipation（便秘），Oedema peripheral（末梢性浮腫），Insomnia（不眠症），Haemorrhage subcutaneous（皮下出血）

被験者識別コード J104407（MT-6548群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	Renal function aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/01/08 （176 日目）	2019/04/10 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2006/06/13～持続），慢性腎臓病（2015/02/10～持続），下肢浮腫（2018/02/23～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（60 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日），ZOPICLONE（7.5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），TOLVAPTAN（7.5 mg/日），FEBUXOSTAT（40 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（5 U/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），HEPARINOID（適量/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），BIMATOPROST（適量/日），BRINZOLAMIDE; TIMOLOL MALEATE（適量/日），HYALURONATE SODIUM（適量/日），AMLODIPINE BESILATE（7.5 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（適量，頓用），PREGABALIN（適量，頓用），INSULIN DEGLUDEC（4 U/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（適量，頓用），FUROSEMIDE（80 mg/日），CHLORPHENAMINE MALEATE; DIHYDROCODEINE PHOSPHATE; METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL（3 mL/日），INSULIN DEGLUDEC（3 U/日），FUROSEMIDE（200 mg/日），INSULIN HUMAN（2 U/日），INSULIN HUMAN（3 U/日），FUROSEMIDE（120 mg/日），TOLVAPTAN（15 mg/日），SODIUM CHLORIDE（500 mL/日），PARACETAMOL（適量，頓用），INSULIN LISPRO（4 U/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），INSULIN LISPRO（3 U/日），INSULIN DEGLUDEC（2 U/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INSULIN LISPRO（5 U/日），INSULIN LISPRO（2 U/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE（適量/日），PARACETAMOL（500 mg/日），ALENDRONATE SODIUM（35 mg/日，週 1 回），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），INSULIN HUMAN（5 U/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），CROTAMITON（適量，頓用），FUROSEMIDE（100 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/17～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/15～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11～2019/02/24	MT-6548	600 mg/日
2019/02/25		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/26	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2018/12/21	下肢浸出液治療・体重コントロール目的にて入院した.
2018/12/27	今後シャント作成し透析導入となることを伝え，承諾を得た. 2019/01/08 再入院，2019/01/10 シャント作成予定となった.
2018/12/28	下肢浮腫悪化の症状安定したため，退院した.
2019/01/08（SAE 発現日）	2019/01/10 シャント造設目的にて本日入院．前回退院時より 4 kg 増加．下肢浮腫増強にて利尿剤持続点滴開始．体調不良なし.
2019/01/10	本日表在化実施．左上腕側に局所麻酔し切開．皮下組織を剥離し筋膜を切開，上腕動脈を同定，牽引した．帰室時悪寒あり，レベル変化なし．創部疼痛・痺れなし．ガーゼ上層部まで汚染あり適宜交換した.
2019/01/11	発熱・悪寒戦慄，倦怠感なし．左上腕表在化部包帯保護中上層汚染なし.
2019/01/15	利尿剤持続点滴終了．経口利尿剤へ変更した．シャント表在化問題なし．退院に向け 2019/01/17 家族と今後の方針を相談することとした.
2019/01/17	体液・浮腫コントロールができないのであれば 2019/02 に維持透析導入予定．シャント表在化問題なし．2019/01/18 退院予定となった.
2019/01/18	本日症状安定したため，退院となった.
2019/02/21	採血結果にて脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）>103 mg/dL 尿毒症の可能性あり，維持透析の導入が必要と判断．2019/02/22 家族と本人に病状説明し維持透析開始日を決定予定となった.
2019/02/22	本人・家族へ病状説明．2019/02/25 に維持透析開始予定となった.
2019/02/25	本日維持透析導入のため，治験中止とした.

治験責任医師コメント

徐々に腎機能低下を認め，推算糸球体濾過量（eGFR）<15 mL/min/1.73m^{2}の状態であったが，被験者の全身状態が良好のため，今まで透析導入には至らなかった．今回，浮腫増強にて入院繰り返し体重コントロール不良にて今後透析導入を検討した. そのためにシャント造設を実施したため，治験薬との因果関係はなしと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Oedema peripheral（末梢性浮腫），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Hyponatraemia（低ナトリウム血症），Pulmonary congestion（肺うっ血），Pyrexia（発熱），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Urticaria（蕁麻疹），Fluid retention（体液貯留），Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折），Mouth haemorrhage（口腔内出血），Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J104407（MT-6548群）：Fluid retention（体液貯留）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Fluid retention 体液貯留	Fluid retention	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/02/01 （200 日目）	2019/02/08 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2006/06/13～持続），慢性腎臓病（2015/02/10～持続），下肢浮腫（2018/02/23～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（60 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日），ZOPICLONE（7.5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），TOLVAPTAN（7.5 mg/日），FEBUXOSTAT（40 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（5 U/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），HEPARINOID（適量/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），BIMATOPROST（適量/日），BRINZOLAMIDE; TIMOLOL MALEATE（適量/日），HYALURONATE SODIUM（適量/日），AMLODIPINE BESILATE（7.5 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（適量，頓用），PREGABALIN（適量，頓用），INSULIN DEGLUDEC（4 U/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（適量，頓用），FUROSEMIDE（80 mg/日），CHLORPHENAMINE MALEATE; DIHYDROCODEINE PHOSPHATE; METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL（3 mL/日），INSULIN DEGLUDEC（3 U/日），FUROSEMIDE（200 mg/日），INSULIN HUMAN（2 U/日），INSULIN HUMAN（3 U/日），FUROSEMIDE（120 mg/日），TOLVAPTAN（15 mg/日），SODIUM CHLORIDE（500 mL/日），PARACETAMOL（適量，頓用），INSULIN LISPRO（4 U/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），INSULIN LISPRO（3 U/日），INSULIN DEGLUDEC（2 U/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INSULIN LISPRO（5 U/日），INSULIN LISPRO（2 U/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE（適量/日），PARACETAMOL（500 mg/日），ALENDRONATE SODIUM（35 mg/日，週 1 回），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），INSULIN HUMAN（5 U/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），CROTAMITON（適量，頓用），FUROSEMIDE（100 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（適量，頓用），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（適量，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（適量，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），CEFALEXIN（500 mg/日），INSULIN HUMAN（4 U/日），KETOPROFEN（適量，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/17～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/15～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11～2019/02/08	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/06/26	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2019/02/01（SAE 発現日）	2～3 日前より血圧（BP）190 mmHg 台と高血圧であった．本日デイサービスにて BP 200 mmHg 台あり受診を勧められ来院．頭痛，胸部症状等自覚症状なし．また，2019/01/18 の退院時より約 4.0 kg の体重増加がみられた．（前回退院時 53.2 kg→今回入院時 57.1 kg）下肢浮腫著明．経口利尿剤よりフロセミド持続点滴へ変更．体重コントロール目的で入院となった．
2019/02/02	BP 160 mmHg 台．下肢浮腫継続．フロセミド持続点滴開始し体重 54.0 kg まで減少．利尿剤の反応良好．
2019/02/04	体重 51.4 kg まで減少．利尿剤の反応良好．本日より持続点滴終了し，経口利尿剤再開した．2019/02/06 家族を含め今後の方針を相談．維持透析導入検討．
2019/02/06	家族へ病状説明．自宅での体重コントロールが不良であるため血液透析導入を検討したが，本人が導入を拒否しているため，今回は血液透析導入をせず．次回体重増加により入院した場合は血液透析を導入する．
2019/02/08	症状安定したため，退院の予定だったが家族の体調不良により 2019/02/12 に退院延期となった．

治験責任医師コメント

治験参加中にも下肢浮腫増強にて入退院を繰り返し体重コントロール不良が続いていた. 今回も以前入院した状況と同様のため治験薬との因果関係はなしと判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Oedema peripheral（末梢性浮腫），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Hyponatraemia（低ナトリウム血症），Pulmonary congestion（肺うっ血），Pyrexia（発熱），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Urticaria（蕁麻疹），Renal impairment（腎機能障害），Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折），Mouth haemorrhage（口腔内出血），Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J104407（MT-6548群）：Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Femoral neck fracture 大腿骨頚部骨折	Left Femoral neck fracture	入院又は入院期間の延長 高度	2019/02/15 （214 日目）	2019/03/26 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2006/06/13～持続），慢性腎臓病（2015/02/10～持続），下肢浮腫（2018/02/23～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（60 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日），ZOPICLONE（7.5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），TOLVAPTAN（7.5 mg/日），FEBUXOSTAT（40 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（5 U/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6000 mg/日），HEPARINOID（適量/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），BIMATOPROST（適量/日），BRINZOLAMIDE; TIMOLOL MALEATE（適量/日），HYALURONATE SODIUM（適量/日），AMLODIPINE BESILATE（7.5 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（適量，頓用），PREGABALIN（適量，頓用），INSULIN DEGLUDEC（4 U/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（適量，頓用），FUROSEMIDE（80 mg/日），CHLORPHENAMINE MALEATE; DIHYDROCODEINE PHOSPHATE; METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL（3 mL/日），INSULIN DEGLUDEC（3 U/日），FUROSEMIDE（200 mg/日），INSULIN HUMAN（2 U/日），INSULIN HUMAN（3 U/日），FUROSEMIDE（120 mg/日），TOLVAPTAN（15 mg/日），SODIUM CHLORIDE（500 mL/日），PARACETAMOL（適量，頓用），INSULIN LISPRO（4 U/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），INSULIN LISPRO（3 U/日），INSULIN DEGLUDEC（2 U/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），INSULIN LISPRO（5 U/日），INSULIN LISPRO（2 U/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE（適量/日），PARACETAMOL（500 mg/日），ALENDRONATE SODIUM（35 mg/日，週 1 回），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），INSULIN HUMAN（5 U/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），CROTAMITON（適量，頓用），FUROSEMIDE（100 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（適量，頓用），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（適量，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（適量，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），

CEFALEXIN（500 mg/日），INSULIN HUMAN（4 U/日），KETOPROFEN（適量，1 回）

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/17～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/15～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/11～2019/02/24	MT-6548	600 mg/日
2019/02/25		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/26	同意取得
2018/07/17	治療期間 I 期開始
2019/02/15 （SAE 発現日）	自宅のフローリングで左側を下に転倒し，救急外来受診．左大腿骨頚部骨折診断にて入院．左大腿部痛あり，発赤・熱感・腫脹なし．
2019/02/16	2019/02/18 左人工骨頭置換術予定．体動時左下肢痛あり．痛み自制内．
2019/02/18	左人工骨頭置換術実施し問題なく終了．創痛・ガーゼ汚染なし．足背 A 触知可．酸素 5 L マスクにて SpO2 良好のため酸素 OFF にし様子見るが，目標 96%がクリアできず酸素 3 L で再開．術後採血で BUN，K，Cre 上昇しているが緊急透析までは必要なし．オペ中輸血なし．
2019/02/19	Hb 値 10.4 g/dl だが輸血せず様子を見た．体量増加なし．骨折部位は人工骨頭に置換したため，回復と判断．今後は歩行訓練等リハビリを目的とした入院となり，本事象の報告は終了とした．
2019/02/20	2019/02/19 に事象回復と判断したが，筋力低下や術後の歩行訓練による入院リハビリが必要なため，事象の転帰は軽快と再考した． 歩行訓練開始．疼痛自制内で歩行器歩行も軽介助にて可能．
2019/02/25	腎機能悪化にて血液透析導入．透析開始前に中止時検査を実施．
2019/02/27	左下肢術後経過良好．現在歩行器での歩行練習中．見守リレベル．
2019/03/04	歩行器での歩行でも上肢支持が若干軽減されており，杖+手引き介助歩行でも左下肢の支持向上してきている印象あり．
2019/03/08	左下肢の支持性向上中心に介入．徐々に UP してきている印象あるが杖歩行はまだ介助が必要．
2019/03/19	現在，見守りにてウォーカー歩行階段の昇降練習中．現実的にこれ以上の日常生活動作（ADL）UP は厳しい．本人は自宅退院を望んでいる．家族としては住宅改修が必要なこと，今後の透析通院手段も心配されている．住宅改修が必要な場合は施設へ転院し改修が完了したら自宅へ退院．
2019/03/22	家屋調査を含めた外出訓練実施．住宅改修が必要と判断．2019/03/26 他施設転院予定．
2019/03/25	杖歩行，階段昇降ともに能力向上している．杖歩行は軽介助から，手引きで支える程度となっており，階段は軽介助から見守りのレベルとなっている．
2019/03/26	本日他施設転院．現在杖歩行中．入院前の状態にまで回復していると判断．

治験責任医師コメント

自宅のフローリングにて靴下で滑り転倒したため，治験薬との因果関係なしと判断する．

また, 貧血の症状は以前と変わらないため貧血症状が転倒の要因になった可能性は低いと判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Oedema peripheral（末梢性浮腫），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Hyponatraemia（低ナトリウム血症），Pulmonary congestion（肺うっ血），Pyrexia（発熱），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Urticaria（蕁麻疹），Renal impairment（腎機能障害），Fluid retention（体液貯留），Mouth haemorrhage（口腔内出血），Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J104502（MT-6548群）：Periodontitis（歯周炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Periodontitis 歯周炎	Periodontitis	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/03/26 （352 日目）	2019/04/04 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：55 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/-/-～持続），慢性腎不全（多発性のう胞腎）（2013/04/30～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），ENALAPRIL MALEATE（2.5 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（4 g/日），ALFACALCIDOL（0.375 μg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），CALCIUM CARBONATE（500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），ETHINYLESTRADIOL; NORGESTREL（1 錠/日），AMOXICILLIN TRIHYDRATE（500 mg/日），LANSOPRAZOLE（30 mg/日），CLARITHROMYCIN（400 mg/日），MECOBALAMIN（750 μg/日），FEBUXOSTAT（5 mg/日），FLUNITRAZEPAM（0.6 mg，1 回），LIDOCAINE（適量，1 回），CEFAZOLIN SODIUM（2 g/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g/日），CEFACLOR（750 mg/日），PARACETAMOL（500 mg，1 回），BENZALKONIUM CHLORIDE（適量，頓用），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），GENTAMICIN SULFATE（1 g，1 回），TETANUS VACCINE TOXOID（0.5 mL，1 回），CARBOCISTEINE（1000 mg/日），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（適量，頓用），DIMEMORFAN PHOSPHATE（30 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/09～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/07～	MT-6548	450 mg/日
2018/06/04～	MT-6548	600 mg/日
2018/07/30～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/27～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/10/01～	MT-6548	300 mg/日
2019/01/21～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/02/18～2019/04/01	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2017/05/16	家族性の多発のう胞腎．腎機能低下による貧血あり赤血球造血刺激因子（ESA）製剤開始.
2018/02/26	同意取得
2018/04/09	治療期間 I 期開始
2018/11/19	治療期間 32 週来院時，Cre 6.52 mg/dL（院内値）まで上昇あり．（スクリーニング期間開始日 Cre 4.39 mg/dL）今後の腎機能の悪化時の受け入れのために，腎代替療法選択についての説明を行った.
2018/11/26	身内より生体腎移植の提供可との話があるとのこと．移植対応の病院へ紹介（情報提供書お渡し）
2018/12/10	腎移植に関して今後の方向性を検討すると他院より情報提供あり．しばらく検査などを行い適応するか確認とのこと.
2018/12/17	移植が決まるまで，治験参加はそのまま継続すると意思確認.
2019/03/15	腎移植対応施設にて，2019/04 に生体腎移植予定としており，術前の感染源スクリーニングで，歯科口腔外科へ紹介受診．6 本抜歯適応歯を認めたとのことで，2019/03/27 全身麻酔下で抜歯術施行予定となった.
2019/03/26 （SAE 発現日）	他院入院.
2019/03/27	全身麻酔下で抜歯.
2019/03/28	退院.
2019/04/02	来院時に抜歯を 7 本行ったこと（当初は 6 本だったが，最終的には 7 本抜歯と本人聴取），全身麻酔下にて処置をしたこと，そのため 3 日間入院していたと本人より聴取．治験参加中であることは説明済みとのこと．入院施設へ情報提供依頼を提出．なお，原因疾患が不明のため，現時点での事象名は「抜歯」とした.
2019/04/09	担当医が退職しているとのことで，他院より連絡あり．他の医師へ情報入手を依頼.
2019/04/16	Follow up 来院。2019/04/04 で，他院の歯科口腔外科のフォローは終了と本人より確認．転帰を同日とした.
2019/04/23	他院（麻酔科）から返書あり．手術時に使用した薬剤情報を入手．歯科口腔外科からの回答は現時点では未入手.
2019/05/20	歯科口腔外科からの返信なし．そのため，本人と連絡をとり，診断は歯周炎であったことを聴取した．また，歯科口腔外科から処方された薬剤についても，当院来院時にお薬手帳を忘れており，処方薬の情報を入手できておらず，同時に聴取した.

治験責任医師コメント

腎移植の予定をしており，術前スクリーニングの感染源除去のための処置入院であり，偶発的な事象で，因果関係はないと判断する.

当初は歯科口腔外科の診断名を入手してから，再考する予定であったが，連絡がないため，本人からの聴取により，他院からの診断は歯周炎であったと確認したため，再考の上事象名を変更した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Palpitations（動悸），Nausea（悪心），Somnolence（傾眠），Menstruation irregular（不規則月経），Neuropathy peripheral（末梢性ニューロパチー），Hyperuricaemia（高尿酸血症），Abdominal pain（腹痛），Tenosynovitis（腱鞘炎），Animal scratch（動物による引っかき傷），Bronchitis（気管支炎）

被験者識別コード J105302（darbepoetin群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日（投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	Renal function aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/21（201 日目）	2019/07/16 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：83 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/14～持続），慢性腎臓病（2014/09/19～持続），2 型糖尿病（2014/07/18～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LISINOPRIL DIHYDRATE（10 mg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE（50 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），ETIZOLAM（1 mg/日），MECOBALAMIN（1.5 mg/日），ALLOPURINOL（100 mg/日），SUVOREXANT（15 mg/日），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE; LATANOPROST（1 滴/日），SODIUM PICOSULFATE（75 mg，1 回），PETHIDINE HYDROCHLORIDE（17.5 mg，1 回），LIDOCAINE（200 mg，1 回），MACROGOL; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM SULFATE ANHYDROUS（1 バッグ，1 回），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），INDIGO CARMINE（20 mg，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（80 mg/日，2 週に 1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），KETOPROFEN（80 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/06/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/07/02	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/07/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，2 週に 1 回
2018/08/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，2 週に 1 回
2018/10/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）
2018/11/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，2 週に 1 回
2019/03/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，2 週に 1 回
2019/03/15～2019/05/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/02	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/12/07	腎機能悪化．球形吸着炭開始.
2018/12/21 （SAE 発現日）	カリウム値 7.1 mEq/L，eGFR 8.3 mL/min/1.73m^2．腎機能更に悪化．高カリウム血症となり，入院加療．緊急透析施行．透析後カリウム値 4.5 mEq/L へ低下.
2018/12/22	緊急透析施行.
2018/12/24	カリウムのコントロール良好.
2018/12/26	胸部レントゲン検査施行．溢水所見なし．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注投与中断．救済治療として，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）60 μg 投与.
2018/12/28	腎機能悪化なし．カリウム値 4.3 mEq/L で問題なし．経過良好なため，明日退院予定となった.
2018/12/29	退院.
2019/01/07	透析が近いため，シャント作成目的で入院.
2019/01/08	経過良好のため，退院.
2019/02/01	貧血の増悪があるため，赤血球輸血 2 単位施行.
2019/02/02	赤血球輸血 2 単位施行.
2019/02/04	赤血球輸血 2 単位施行.
2019/02/08	Hb 値改善.
2019/07/03	腎機能変化なし.
2019/07/16	カリウム値 3.4 mEq/L，eGFR 9.5 mL/min/1.73m^2 にて経過．今後は通常診療にてフォローアップを行うこととした.

治験責任医師コメント

原疾患の悪化による事象と考えられるため，治験薬との因果関係はなしと判断する.

K値は正常値へ回復したが，腎機能悪化自体は回復していないため，転帰を未回復と判断した.

事象発現当初（2018/12/21）はK値7.1 mEq/Lであったが，加療の結果2019/07/16にてK値3.4 mEq/Lまで低下している．腎機能自体の回復は認められないが病態は安定している.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Large intestine polyp（大腸ポリープ），Back pain（背部痛），Constipation（便秘），Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹），Bone contusion（骨挫傷）

被験者識別コード J105302（darbepoetin群）：Bone contusion（骨挫傷）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Bone contusion 骨挫傷	Bone contusion	入院又は入院期間の延長 高度	2019/05/20 （351 日目）	2019/07/16 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：83 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/14～持続），慢性腎臓病（2014/09/19～持続），2 型糖尿病（2014/07/18～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LISINOPRIL DIHYDRATE（10 mg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE（50 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），ETIZOLAM（1 mg/日），MECOBALAMIN（1.5 mg/日），ALLOPURINOL（100 mg/日），SUVOREXANT（15 mg/日），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE; LATANOPROST（1 滴/日），SODIUM PICOSULFATE（75 mg，1 回），PETHIDINE HYDROCHLORIDE（17.5 mg，1 回），LIDOCAINE（200 mg，1 回），MACROGOL; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM SULFATE ANHYDROUS（1 バッグ，1 回），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），INDIGO CARMINE（20 mg，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（80 mg/日，2 週に 1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），KETOPROFEN（80 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），TENELIGLIPTIN HYDROBROMIDE（20 mg/日），CILNIDIPINE（20 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（4 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），LINACLOTIDE（0.25 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（100 mg，1 回），HEPARIN SODIUM（10000 IU，1 回），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（15 g/日），MAGNESIUM OXIDE（1500 mg/日），ALLOPURINOL（200 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（20 g/日），SACCHARATED IRON OXIDE（80 mg/日，週 1 回），CORTICOSTEROIDS, WEAK, OTHER COMBINATIONS（適量，頓用），HEPARINOID（適量/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/06/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/07/02	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/07/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，2 週に 1 回
2018/08/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，2 週に 1 回
2018/10/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/11/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2019/03/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2019/03/15～2019/05/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/02	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/12/07	腎機能悪化．球形吸着炭開始.
2018/12/21	カリウム値 7.1 mEq/L，eGFR 8.3 mL/min/1.73m^2．腎機能更に悪化．高カリウム血症となり，入院加療．緊急透析施行．透析後カリウム値 4.5 mEq/L へ低下.
2018/12/22	緊急透析施行.
2018/12/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注投与中断．救済治療として，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）60 μg 投与.
2019/01/07	透析が近いため，シャント作成目的で入院.
2019/01/08	経過良好のため，退院.
2019/05/20（SAE 発現日）	2019/05/03 にベッドの角に左膝をぶつけて受傷．しだいに疼痛悪化し，2019/05/15 に歩行困難となり，当院整形外科受診．レントゲン・MRI 施行し，骨挫傷と診断．当院入院となった.
2019/05/24	疼痛減少.
2019/05/27	安静時疼痛なし．歩行時疼痛あり.
2019/06/10	疼痛軽減.
2019/06/12	安静時疼痛なし．体動時疼痛軽度あり.
2019/06/13	膝関節 MRI 施行．脛骨近位に前回なかった骨折線あり．脛骨近位骨折と診断．経過観察.
2019/06/15	脛骨近位にも圧痛なし.
2019/06/18	安静時・体動時ともに疼痛なし.
2019/06/20	安静時疼痛なし．体動時軽度疼痛あり.
2019/06/26	安静時・体動時ともに疼痛なし.
2019/07/03	安静時・体動時ともに疼痛なし．退院可能.

治験責任医師コメント

外的要因による事象と考えられるため，治験薬との因果関係はなしと判断する.

外的要因による事象であり，治験薬との因果関係はなしと判断していることから，本治験としての追跡終了とする.（追跡終了日 2019年7月16日）

2019年6月13日にMRIの検査で確認された骨折線については，本事象に含まれるものであり事象名を変更する必要はないと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Large intestine polyp（大腸ポリープ），Back pain（背部痛），Renal impairment（腎機能障害），Constipation（便秘），Eczema asteatotic（皮脂欠乏性湿疹）

被験者識別コード J105403（darbepoetin群）：Renal cancer metastatic（遠隔転移を伴う腎癌）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal cancer metastatic 遠隔転移を伴う腎癌	Lung metastasis of renal cancer(Left lung lower lobe)	入院又は入院期間の延長, その他医学的に重要 軽度	2019/05/30 （358 日目）	2019/07/18 軽快	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：77 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/04/13～持続），慢性腎臓病（2014/10/27～持続），高血圧症（2012/09/11～持続），右腎臓癌（2012/09/20～不明），2 型糖尿病（2012/09/20～持続），肺気腫（2012/09/20～持続），胆のう結石（2012/10/02～持続），ラクナ梗塞（2015/04/25～不明），脳梗塞後遺症（不明～持続），慢性便秘（2015/05/07～持続），高尿酸血症（2017/03/31～持続），尋常性乾癬（2017/01/06～持続），白癬（2017/09/13～持続），腹腔鏡下右腎摘除術（2012/11/13～2012/11/20），腹腔鏡下胆嚢摘出術（2012/11/13～2012/11/20）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），LUBIPROSTONE（24 μg/日），FOLIC ACID（10 mg/日），CILOSTAZOL（100 mg/日），SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE（12.5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE; VALSARTAN（1 錠/日），TRICHLORMETHIAZIDE（1 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（4 mg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日），BETAMETHASONE DIPROPIONATE; CALCIPOTRIOL（適量/日），KETOCONAZOLE（適量/日），FERROUS SULFATE（105 mg/日），BETAMETHASONE VALERATE（適量，頓用），TRANEXAMIC ACID（500 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），FUROSEMIDE（20 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/06/21	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/07/05	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/07/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2018/08/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，週に 1 回
2018/09/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2018/11/22～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/12/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2019/01/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，週に 1 回
2019/01/31～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2019/03/28～2019/05/30	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/27	同意取得
2018/06/07	治療期間 I 期開始
2018/11/22	歩行時呼吸苦あり．ベースライン時より体重 8.8 kg 増加．胸部 X 線にて心胸郭比（CTR）53%（前月 48%）心肥大確認，浮腫あり，慢性腎臓病の急性増悪みられた．体液量増加による Hb 値低下と診断．フロセミド錠 20 mg/日，アルファカルシドール錠 0.5 μg/日開始となった．
2018/11/29	体重 78.3 kg（-6.3 kg）．歩行時呼吸苦改善．胸部 X 線にて CTR 47%（-6%），心肥大改善．
2018/12/06	体重 78.9 kg（+0.6 kg）．呼吸苦なし．慢性腎臓病の増悪改善傾向．
2019/01/04	体重 81.2 kg（+2.3 kg）．呼吸苦なし．胸部 X 線にて CTR 48%，心肥大認めないが体重増加あり．
2019/01/31	体重 80.0 kg（-1.2 kg）．呼吸苦なし．
2019/05/30（SAE 発現日）	右腎癌摘出後経過観察目的の CT 検査実施．
2019/06/06	腎機能更なる悪化見られず，治験期間終了．腎性貧血に対しエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）注 100 μg 1 回/2 週投与開始となった．
2019/06/20	2019/05/30 実施の CT 検査結果にて肺転移疑い指摘．呼吸器外科コンサルタントし，診断治療兼ねて手術希望あり．2019/07/03 手術予定とし準備開始となった．
2019/07/02	体調に変化なし．手術準備のため本日入院となった．
2019/07/03	手術実施．術中病変部触知試みたが，病変深く触知困難なため開胸肺肺部分切除術へ変更となった．病変切除部病理迅速検査にて腎癌肺転移診断の報告を受け，部分切除のみで終了となった．20Fr 胸腔ドレーン挿入，留置．術後代謝性アシドーシスみられたが，経過観察とした．
2019/07/04	術後バイタル安定．胸腔ドレーン抜去する．Hb 値 11.4 g/dL，本日予定のエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）投与は次週に延期とした．フドステイン錠 1200 mg/3×内服開始．
2019/07/05	術後バイタル，創部状態安定．創部通あるが疼痛コントロール可能．
2019/07/06	術後バイタル，創部状態安定．硬膜外カテーテル抜去．胸部 X 線所見で肺野クリア，拡張良好．C 反応性蛋白（CRP）：4.39 mg/dL とやや上昇見られるが，術後のため経過観察．BUN：58 mg/dL，Cre：3.83 mg/dL．腎機能やや悪化あるが，術後の影響を考慮し経過観察．
2019/07/08	術後バイタル，創部状態安定．経過良好．創部痛あるがアセトアミノフェン 1200 mg/3×内服にて疼痛コントロール可能．

日付	内容
2019/07/09	術後バイタル安定．創部周囲やや腫脹見られた．創部出血なし．術後としては許容範囲内と判断し，経過観察．CRP：2.94 mg/dL と炎症反応順調に低下．BUN：60 mg/dL，Cre：3.78 mg/dL．腎機能安定．Hb 値：11.7 g/dL，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）投与は次週に変更．退院について検討していく．
2019/07/10	術後バイタル安定．創部周囲腫脹同様．ドレーン抜去部抜糸．術後全身状態安定．外来にてフォロー可能．本日退院となった．
2019/07/18	退院後外来受診．胸部 X 線所見にて術後肺切除スペースに胸水貯留見られたが，聴診では肺拡張良好．今後胸水増加がないか観察を継続とした．創部痛は同様．アセトアミノフェン投与は継続．入院中の腎機能低下なし．Hb 値安定しているため，本日予定通りエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）投与．今後 Hb 値観察しフォローしていくこととした．

治験責任医師コメント

本事象は既往歴の右腎癌摘出後の経過によるものと考えられる．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）において，発癌性の報告もないことから，治験参加による影響ではないと判断する．

2019/07/03 診断治療のため開胸肺肺部分切除を実施. 術中病変部病理迅速検査にて腎癌肺転移を確認.

2019/07/04 胸腔内洗浄液 病理結果にてリンパ転移なし.

2019/07/09 病理検査にて腎癌肺転移の確定診断.

術後経過良好.

2019/07/18 胸水貯留見られるが, 外来にてフォロー予定. 治験では今後の追跡調査不要と考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Chronic kidney disease（慢性腎臓病），Diarrhoea（下痢），Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J105602（MT-6548群）：Diverticulitis（憩室炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Diverticulitis 憩室炎	Diverticulitis of colon	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/06/08 （345 日目）	2019/07/26 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/11/27～持続），高血圧（治験参加前～持続），常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎（治験参加前～持続），逆流性食道炎（治験参加前～持続），白内障（治験参加前～持続），緑内障（治験参加前～持続），高尿酸値症（治験参加前～持続），眼精疲労（治験参加前～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（10 mg/日），NIFEDIPINE（10 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（10 mg/日），SODIUM BICARBONATE（1500 mg/日），PIRENOXINE（3 滴/日），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE; LATANOPROST（1 滴/日），CYANOCOBALAMIN（3 滴/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（1500 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日，隔日），FERROUS SULFATE（105 mg/日，隔日），BRIMONIDINE TARTRATE（2 滴/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（1 滴，1 回），REBAMIPIDE（適量，頓用），MOSAPRIDE CITRATE（15 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/08～	MT-6548	150 mg/日
2019/03/09～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/04/06～2019/06/27	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/20	同意取得
2018/06/29	治療期間 I 期開始
2019/06/08 （SAE 発現日）	同日午後より発熱症状あり（38.7°C），経過観察. その後も日中は解熱，夕方から発熱というサイクルを繰り返した.
2019/06/11	同日より両側腹部痛発症.
2019/06/13	症状非改善にて他院受診．細菌感染疑いにて下記加療を受けた. <併用薬> ① トスフロキサシントシル酸塩水和物錠 150 mg 1 錠×3/日 5 日分 ② アセトアミノフェン錠 200 mg 1 回 2 錠 5 日分（発熱時）

日付	内容
2019/06/13（続き）	③　5 %ソルビトール加乳酸リンゲル液 500 mL×1 ④　イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム点滴静注用 0.5 g 500 mg×1 ※上記①②は処方されるも未内服であることを被験者聴取にて確認した.
2019/06/14	症状やや改善傾向であったが同日規定外来院. 来院時の圧痛は右季肋部のみ．体温 37.2°C，血圧 112/64 mmHg. 臨床検査にて C 反応性蛋白（CRP）12.16 mg/dL と高値，腹部 CT 及び胸部レントゲン検査の結果，憩室炎疑いと判断，同日精査・加療目的にて緊急入院となった（入院時より禁食）. 【入院時使用薬剤】 ・セファゾリンナトリウム水和物注射用 1 g×1 バイアル ・生理食塩液 50 mL×1 本 ・輸液用電解質液（開始液） 500 mL×1 袋
2019/06/15	体温 36°C 台，血圧 120/66 mmHg と安定．右季肋部圧痛あり. 臨床検査実施．CRP は前日より改善．尿素窒素，クレアチニン値が高めであり，禁食にて経過観察中であることから補液増量にて経過観察とした. 【使用薬剤】 ・輸液用電解質液（開始液） 500 mL×1 袋（2019/06/15～1 日 1 回/AM 投与） ・セファゾリンナトリウム水和物注射用 1 g×1 バイアル（2019/06/15～1 日 1 回/AM 投与） ・生理食塩液 50 mL×1 本（2019/06/15～1 日 1 回/AM 投与） ・輸液用電解質液（維持液） 500 mL×1 袋（2019/06/15～1 日 1 回/PM 投与） ・リン酸チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン静注用 1 バイアル×1（2019/06/15～1 日 1 回/PM 投与）
2019/06/16	発熱なし，右季肋部痛なし．経過観察.
2019/06/17	右季肋部圧痛は自制内，右側より左側へ起床時の疼痛あり. 臨床検査実施．CRP13.23 mg/dL であるため，今後炎症反応の改善が乏しければ抗生剤変更も検討．本日昼より流動食開始した.
2019/06/18	右季肋部圧痛，腹痛，嘔吐等なし. 院内食（牛乳）によるものか，下痢症状あり．食事内容を変更. 頚部痛訴えにより下記薬剤追加処方あり. 【入院中使用追加薬剤】 ・ケトプロフェン 20 mg テープ 1 日 2 回（2019/06/18～使用開始）.
2019/06/19	腹痛等はないが，時折微熱あり（37.4°C 程度）．経過観察とした. 臨床検査実施．CRP 8.59 mg/dL と改善傾向．腸管由来と思われる疼痛改善．本日夕食より腎不全全粥食へ食形態変更した.
2019/06/20	腹部症状なし，嘔気・嘔吐なく血圧等も安定．経過観察.
2019/06/21	臨床検査実施．CRP 3.71 mg/dL と低下傾向．クレアチニン値も徐々に低下傾向.
2019/06/22	体調面変わりなし.
2019/06/23	検温時に発熱傾向であることを確認（14:00：37.2°C，16:00：

日付	内容
2019/06/23（続き）	37.6°C）するも自覚症状なし．経過観察とした．
2019/06/24	臨床検査実施．CRP 2.38 mg/dL と低下傾向．本日時点で発熱なし．
2019/06/25	検温時に発熱を確認（14:00：37.6°C）するも自覚症状なし．腹部症状もないことから経過観察を継続することとした．
2019/06/26	臨床検査実施．CRP 3.09 mg/dL とやや上昇．微熱継続にて経過観察．
2019/06/27	時折微熱あるも，その他症状はなし．経過観察． 【中止薬剤】 ・輸液用電解質液（維持液） 500 mL×1 袋（2019/06/27～） ・リン酸チアミンジスルフィド／ピリドキシン塩酸塩／シアノコバラミン静注用 1 バイアル×1（2019/06/27）
2019/06/28	臨床検査実施．やや貧血気味であり，それが頻脈に影響した可能性あり．また同日発熱あり（38.9°C），自覚症状なし，経過観察． 【開始薬剤】 ・クエン酸第一鉄ナトリウム錠 50 mg 1 日 1 回 1 錠（2019/06/28～）
2019/06/29	CRP の下がり止まりがあり，抗生剤を変更．同日 10:00 時点で 36.6°C まで解熱，20:30 時点で 37.7°C まで上昇．発熱解熱を繰り返している状態．腹痛，自覚症状もなく経過観察． 【開始薬剤】 ・レボフロキサシン水和物点滴用静注 500 mg 20mL×0.5 バイアル（2019/06/29～） ・生理食塩液 50 mL×1 本（2019/06/29～） ※上記薬剤は 2019/06/29～2019/07/01 までは連日投与，2019/07/02 からは隔日投与．
2019/06/30	腹部症状なし，発熱継続中（37.6°C）．経過観察．
2019/07/01	臨床検査実施．CRP6.5 mg/dL と上昇．同日腹部 CT 検査実施（著変なし）．微熱継続中．経過観察．
2019/07/02	腹痛，発熱等なし．経過観察．
2019/07/03	臨床検査実施．CRP4.5 mg/dL とやや低下．一時的に血圧上昇（185/84 mmHg）．下肢測定から上腕測定へ変更し安定．腹部症状もなく経過観察．
2019/07/04	腹部症状なし，体温 37.2°C と微熱継続にて経過観察．
2019/07/05	臨床検査実施．CRP 3.13 mg/dL と前回よりも低下．抗生剤で効果出ていると判断．加療継続．体温 37.5°C にて経過観察．
2019/07/06	腹部症状なし，体温 37.8°C と発熱あり．クーリングにて経過観察．
2019/07/07	腹部症状なし，本日は発熱もなく安定．
2019/07/08	臨床検査実施．CRP 0.92 mg/dL まで低下．腹部症状，発熱もなく経過観察．退院前に再度検査を実施予定とした．
2019/07/09	腹部症状及び発熱もなく症状安定．経過観察．
2019/07/10	臨床検査実施．CRP 0.67 mg/dL まで低下．週末退院予定とした．
2019/07/11	腹部症状なし．微熱あり（37.5°C）．クーリングにて経過観察．
2019/07/12	臨床検査実施．CRP 2.19 mg/dL と再上昇．微熱も継続（37.2°C）．微熱以外の自覚症状なし．下記薬剤を追加し本日退院，外来にて経過観察とした． 【追加薬剤】

日付	内容
2019/07/12（続き）	・ミノサイクリン塩酸塩カプセル 100 mg 1 日 2 回，1 回 1 カプセル（2019/07/12～14 日分） 【再開薬剤】 ・球形吸着剤 500 mg 1 日 3 回，1 回 1 錠（2019/07/12～）
2019/07/26	臨床検査実施．CRP も陰性化し転帰「回復」と判断した．

治験責任医師コメント

・原因不明な事象であり，治験薬との因果関係は完全には否定できない．ただし治験薬との因果関係において合理的な可能性もないことから「関連なし」．

<判断根拠>

① 各種併用薬については用法用量変更をしていないため当該事象との因果関係は否定する．

② 食生活の変更はなし，生もの等の摂取もないことから炎症を起こす要因となる原因はなし．

③ 感冒等の細菌感染所見はなし．

④ 便秘，下痢等の消化器症状・所見なし．

・腹痛部位（自覚所見）とMRI画像上の炎症反応部位が同一であることから大腸憩室炎であると診断する．

・程度：中等度

症状安定，CRPも陰性化したことから回復と判断．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Gastrointestinal disorder（胃腸障害），Contusion（挫傷）

被験者識別コード J105709（MT-6548群）：End stage renal disease（末期腎疾患）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
End stage renal disease 末期腎疾患	End Stage Kidney Disease	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/01/15 （203 日目）	2019/02/22 未回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：60 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/01/29～持続），高血圧症（2004/11/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（10 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），SODIUM BICARBONATE（1000 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（25 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2000 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（12.5 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），CILNIDIPINE（適量，頓用），CILNIDIPINE（5 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（適量，頓用），FUROSEMIDE（適量，頓用），DARBEPOETIN ALFA（60 μg，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/27～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/28～	MT-6548	450 mg/日
2018/10/20～	MT-6548	300 mg/日
2018/12/08～2019/01/04	MT-6548	450 mg/日
2019/01/04		治験中止

経過

日付	内容
2017/12/04	左前腕内シャント造設術施行.
2018/06/06	同意取得. eGFR 12.6 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 4.17 mg/dL.
2018/06/27	治療期間 I 期開始. eGFR 10.6 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 4.87 mg/dL.
2018/07/27	eGFR 11.2 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 4.65 mg/dL.
2018/09/21	血圧（BP）やや上昇傾向であるためロサルタンカリウム錠 12.5 mg/日を翌日から 25 mg/日へ増量．eGFR 11.7 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 4.44 mg/dL.
2018/10/19	血圧値よりロサルタンカリウム錠中止し，シルニジピン錠 10 mg/日開始．eGFR 9.1 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 5.60 mg/dL.
2018/11/07	本人より血圧が 160 mmHg 台との連絡あり．コントロール不良時はシルニジピン錠 20 mg/日で内服するよう指示.
2018/11/16	2018/11/07 の連絡以降はシルニジピン錠 15 mg/日で内服し，

日付	内容
2018/11/16（続き）	2018/11/15 からシルニジピン錠 20 mg/日で内服していたことを聴取した．血圧高め変わらずシルニジピン錠 20 mg/日へ変更．eGFR 7.6 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 6.61 mg/dL.
2018/12/07	院内検査でのクレアチニン・尿素窒素の値は高いが，下肢の浮腫・胸水貯留・本人の体調悪化もなく検査結果や臨床症状から鑑み，安静に過ごし 4 週後に再診とした。本人の希望も強く年内の血液透析導入は望まれていないが、体調悪化時はすぐに病院に連絡するように説明。eGFR 5.7 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 8.60 mg/dL.
2019/01/04	本日の院内検査の結果より治験中止となり，中止時検査実施．自覚症状としては顕著な体調悪化は言われていないが，症状の説明を受け血液透析導入に同意された.
2019/01/15（SAE 発現日）	血液透析導入のため入院となった.
2019/01/16	当院にて血液透析導入（3 回/週）．院内検査透析導入前 eGFR 4.7 mL/min/1.73m^2，クレアチニン 10.16 mg/dL．透析時濃グリセリン/果糖点滴静注 200 mL，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注射液 60 μg 投与.
2019/01/23	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注射液 60 μg 投与.
2019/01/26	透析継続施設として他院を受診.
2019/01/29	胃内視鏡検査の結果，食道白斑（カンジダ），萎縮性胃炎，表層性胃炎と診断され 2019/01/31 よりランソプラゾール OD 錠 15 mg【分 1】14 日分，アムホテリシン B シロップ 3 mL【分 3】16 日分処方され飲みきり終了の指示.
2019/01/30	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注射液 60 μg 投与.
2019/01/31	透析導入後も問題なく経過し本日退院．今後は他院で透析継続.
2019/02/22	他院で透析継続し，全身状態問題なく経過.

治験責任医師コメント

本事象はCKDの自然経過と考えられ，治験薬との因果関係はないと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

なし

被験者識別コード J107101（MT-6548群）：Cataract（白内障）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cataract 白内障	Right cataract	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/14 （237 日目）	2018/11/15 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：83 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/-/-～持続），高血圧（治験薬投与開始前～持続），前立腺肥大症（治験薬投与開始前～持続），慢性心不全（治験薬投与開始前～持続），便秘（治験薬投与開始前～持続），右眼白内障（2018/06/01～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： SENNOSIDE A+B（24 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（50 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2000 mg/日），CARVEDILOL（5 mg/日），AMOXICILLIN TRIHYDRATE; CLAVULANATE POTASSIUM（750 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），CALCIUM CARBONATE（2000 mg/日），FEBUXOSTAT（5 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），PIRENOXINE（2 滴/日），CALCIUM CARBONATE（1000 mg/日），AMOXICILLIN TRIHYDRATE; CLAVULANATE POTASSIUM（2 錠/日），CALCIUM CARBONATE（500 mg/日），SODIUM BICARBONATE（1000 mg/日），GATIFLOXACIN SESQUIHYDRATE（4 滴/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/03/23～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/02～	MT-6548	150 mg/日
2018/08/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/11/03～2018/11/15	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/02/23	同意取得
2018/03/23	治療期間 I 期開始
2018/06/01	加齢による右眼白内障と診断された.
2018/10/30	患者希望もあり，白内障手術の予約がされた.
2018/11/14 （SAE 発現日）	当院に入院し，白内障手術を施行した.
2018/11/15	術後，全身状態大きな問題なく，当院を退院した.

治験責任医師コメント

・白内障の手術のため，入院をしたために，重篤と判断した.

・今回の事象は加齢による白内障のため，治験薬の因果関係は否定できる.

・開鍵なし.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Urinary tract infection（尿路感染），Oedema peripheral（末梢性浮腫），Contusion（挫傷），Prostatic specific antigen increased（前立腺特異性抗原増加）

被験者識別コード J107205（darbepoetin群）：Femoral neck fracture（大腿骨頚部骨折）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Femoral neck fracture 大腿骨頚部骨折	Femoral neck fracture (right)	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/07/12 （400 日目）	2019/07/19 未回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：74 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/10/01～持続），骨粗鬆症（不明～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2000 mg/日），POTASSIUM ASPARTATE（6 g/日），POTASSIUM CITRATE; SODIUM CITRATE DIHYDRATE（2 錠/日），PIRENOXINE（適量/日），TRANEXAMIC ACID（500 mg/日），EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（1800 mg/日），HEPARINOID（適量/日），POTASSIUM CITRATE; SODIUM CITRATE（1 錠/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，2 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（90 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（6 錠/日），GATIFLOXACIN SESQUIHYDRATE（適量/日），CEFDINIR（300 mg/日），OXIGLUTATIONE（92 mg，1 回），EPINEPHRINE（0.5 mg，1 回），CHONDROITIN SULFATE SODIUM; HYALURONATE SODIUM（0.5 mL，1 回），HYALURONATE SODIUM（8.5 mg，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.3 mL，2 回），OXYBUPROCAINE HYDROCHLORIDE（1.2 mg，2 回），LIDOCAINE（12 mg，2 回），OFLOXACIN（0.6 mg，2 回），IODINE; POLYVINYL ALCOHOL（1 mL，2 回），LEVOFLOXACIN（適量/日），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE; NEOMYCIN SULFATE（適量/日），BROMFENAC SODIUM（適量/日），FLUOROMETHOLONE（適量/日），DARBEPOETIN ALFA（30 μg/日，4 週に 1 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/08～ 2019/05/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え） ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，4 週に 1 回 15 μg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/10	同意取得
2018/06/08	治療期間 I 期開始
2019/06/21	起床時ベッドより転落し打撲．当院受診後，他院の整形外科にて X 線検査を実施．ひびを疑う所見があるも，立位，歩行可能な状態であり経過観察と診断され帰宅.
2019/07/06	痛みが増していたため再度他院を受診．X 線検査を実施し，大腿骨頚部骨折と診断．手術目的のため当院へ紹介.
2019/07/11	当院整形外科を受診．人工骨頭置換術（BHA）適応と診断.
2019/07/12 （SAE 発現日）	手術のため当院へ入院.
2019/07/16	手術を実施し，問題なく終了したことを確認.
2019/07/17	リハビリを開始.
2019/07/19	追跡調査終了．通常診療にてフォローする.

治験責任医師コメント

ベッドより転落の際にふらつきはなく，偶発的に起こった事象のため，治験薬との因果関係はないと考える.

2019/07/16，手術を実施．状態が落ち着けば自宅へ退院予定.

入院期限内でリハビリを継続していく.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J107604（darbepoetin群）：Renal cyst infection（腎嚢胞感染）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal cyst infection 腎嚢胞感染	Renal cyst infection	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/14 （281 日目）	2018/12/26 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/05/18～持続），多発性肝嚢胞（1994/12/08～持続），常染色体優性多発性腎嚢胞（1994/12/08～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（10 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），AMLODIPINE BESILATE; IRBESARTAN（1 錠/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），LUBIPROSTONE（48 μg/日），ANGELICA ACUTILOBA ROOT; ATRACTYLODES SPP. RHIZOME; CALCIUM SULFATE; CNIDIUM OFFICINALE RHIZOME; EPHEDRA SPP. HERB; FORSYTHIA SPP. FRUIT; GARDENIA JASMINOIDES FRUIT; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; MENTHA CANADENSIS HERB; PAEONIA LACTIFLORA ROOT; PLATYCODON GRANDIFLORUS ROOT; RHEUM SPP. RHIZOME; SAPOSHNIKOVIA DIVARICATA ROOT; SCHIZONEPETA TENUIFOLIA SPIKE; SCUTELLARIA BAICALENSIS ROOT; SODIUM SULFATE; TALC; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME（6 g/日），PANAX GINSENG ROOT; ZANTHOXYLUM PIPERITUM PERICARP; ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME（15 g/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），LATANOPROST（適量/日），CYANOCOBALAMIN（適量，頓用），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），FUROSEMIDE（20 mg/日），BROMHEXINE HYDROCHLORIDE（12 mg/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（15 mL/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（5 mg/日），DEQUALINIUM CHLORIDE（適量，頓用），BISOPROLOL FUMARATE（2.5 mg/日），DIMEMORFAN PHOSPHATE（30 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），DOMPERIDONE（30 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），TROPICAMIDE（適量/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/02/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2018/03/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2018/04/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/05/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2018/11/14～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/12/12～2018/12/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/01/10	同意取得
2018/02/07	治療期間 I 期開始
2018/11/14 （SAE 発現日）	院内採血にて炎症反応高値｛WBC：22500 /μL，C 反応性蛋白（CRP）：10.89 mg/dL，尿白血球反応陽性｝．尿路感染症を疑い精査目的のため入院を予定．発熱なし．体重 59.6 kg に増加．大腿部までの浮腫を自覚．尿培養提出．2018/10/28 頃より腰部痛，尿混濁，排尿時痛も自覚していたことを聴取．トルバプタン 7.5 mg 開始.
2018/11/15	入院．MRI 検査実施，感染性嚢胞との鑑別は困難．血液培養実施．血圧低めを推移，イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合錠中止.
2018/11/16	抗生剤ペニシリンアレルギーを懸念しシプロフロキサシン 300 mg/日開始．CT，X 線検査実施．CT にて胸水，心嚢水増大傾向．尿培養：大腸菌検出.
2018/11/19	右季肋部から腰部の疼痛はほぼ消失，排尿時痛もなし．感染症内科コンサルト．膿瘍疑いの嚢胞穿刺での確定診断は，診断・加療のメリットよりもリスクが上回ると判断し，抗生剤継続．血液培養陰性．体重 56.0 kg.
2018/11/22	下肢浮腫改善．最終報告として血液培養陰性と確認．シプロフロキサシン点滴静注終了．CRP：2.75 mg/dL.
2018/11/23	シプロフロキサシン 400 mg/日内服開始.
2018/11/26	WBC：8100 /μL，CRP：0.77 mg/dL．再燃なしと判断した.
2018/11/29	全身状態良好，本事象に対して軽快と判断し退院．今後は外来にて経過観察を行うこととした.
2018/12/12	退院後発熱、疼痛などの自覚症状なし．WBC：5100 /μL，CRP：0.2 mg/dL．シプロフロキサシン 400 mg/日内服継続.
2018/12/26	シプロフロキサシン 400 mg/日投与終了．回復と判断した．WBC：5200 /μL，CRP：0.06 mg/dL.

治験責任医師コメント

被験者が常染色体優性多発性嚢胞腎であること，画像情報から腎嚢胞感染と判断し，治験薬との因果関係はないと考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Nausea（悪心），Metabolic acidosis（代謝性アシドーシス），Hyperphosphataemia（高リン酸塩血症），Vomiting（嘔吐），Oedema peripheral（末梢性浮腫），Asteatosis（皮脂欠乏症），Eczema（湿疹），Hypertension（高血圧），Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

被験者識別コード J107701（darbepoetin群）：Basal cell carcinoma（基底細胞癌）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Basal cell carcinoma 基底細胞癌	Basal cell carcinoma	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/12/03 （265 日目）	2018/12/19 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/08/02～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CILNIDIPINE（15 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM（10 mg/日），CARVEDILOL（15 mg/日），FUROSEMIDE（10 mg/日），ALLOPURINOL（100 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），DIGOXIN（0.125 mg/日），ASCORBIC ACID; CALCIUM PANTOTHENATE（3 錠/日），BACILLUS MESENTERICUS; CLOSTRIDIUM BUTYRICUM; ENTEROCOCCUS FAECALIS（3 錠/日），OMEPRAZOLE（20 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2.75 mg/日），CALCIUM CARBONATE; CINNAMOMUM VERUM POWDER; COPTIS TRIFOLIA; DIASTASE, TAKA; FOENICULUM VULGARE; GLYCYRRHIZA GLABRA; MENTHOL; SIMALDRATE; SODIUM BICARBONATE; SYZYGIUM AROMATICUM FLOWER; ZANTHOXYLUM AMERICANUM BARK; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME（3.9 g/日），NAFTOPIDIL（50 mg/日），MIRABEGRON（50 mg/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（Shimbuto）（7.5 g/日），MAGNESIUM OXIDE（990 mg/日），ESCHERICHIA COLI; HYDROCORTISONE（1.5 g，頓用），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），CEFPODOXIME PROXETIL（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），CEFDITOREN PIVOXIL（200 mg/日），GLYCERYL TRINITRATE（0.3 mg，頓用），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（250 mL，1 回），CHONDROITIN SULFATE SODIUM; SALICYLATE SODIUM（10 mL，1 回），RABBIT VACCINIA EXTRACT（3 mL，1 回），CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID（40 mL，1 回），CINNAMOMUM CASSIA BARK; EPHEDRA SPP. HERB; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT; PUERARIA LOBATA ROOT; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME; ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT（適量，頓用），EPINEPHRINE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（0.5 mL，1 回），CEFDINIR（300 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/03/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，4 週に 1 回
2018/04/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2018/05/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2018/06/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/08/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/08/29～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/11/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/12/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）

経過

日付	内容
2018/02/14	同意取得
2018/03/14	治療期間 I 期開始
2018/11/20	右頬部のほくろが以前から気になっており，他院形成外科を受診し，組織検査を施行した．
2018/11/21	外来受診時，被験者本人より，2018/11/20 に受診した内容を聴取した．
2018/11/27	他院形成外科を再受診した．基底細胞がんと診断され，2018/12/03 から 1 泊 2 日で手術のため入院が決定した．
2018/11/28	被験者本人より電話連絡あり．2018/11/27 に再受診した内容について治験コーディネーターを通じて，情報を入手した．
2018/12/03 （SAE 発現日）	被験者本人より電話連絡あり他院形成外科へ入院したことを，治験コーディネーターを通じて，情報入手した．手術施行され，セファレキシン 250 mg 3 錠，1 回 1 錠，1 日 3 回，1 日分処方された．
2018/12/04	本日退院した．セファレキシンは服用終了した．感染予防目的で 1 日 1 回創部にゲンタマイシン硫酸塩を塗布している．疼痛に対してアセトアミノフェン 200 mg，1 回 2 錠，頓用を処方された．
2018/12/05	治験薬投与のための規定外来院を実施した．治験用ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注 60 μg /2 週で継続投与した．2018/12/04 退院し，術後経過良好で，2018/12/21 に抜糸のため再受診予定であることを被験者本人より聴取した．現時点で，アセトアミノフェンは内服していないことを確認した．
2018/12/07	入院施設より診療情報提供書の FAX あり． 2018/12/03 に右耳前部基底細胞癌の切除目的にて入院し，同日局所麻酔下に切除術を施行した．術後経過問題なく 2018/12/04 に退院とした．入院中の使用薬剤は，酢酸リンゲル液，リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射液，セファレキシン 250 mg，アセトアミノフェン 200 mg，ゲンタマイシン硫酸塩であった．
2018/12/11	他院形成外科外来を受診した．抜糸され，ゲンタマイシン硫酸塩の使用は中止となった．
2018/12/19	創部は治癒しており，追加で薬剤の使用はないことを確認した．

治験責任医師コメント

本事象は，治験開始前から発現していた事象であると考えられるため，治験薬との因果関係は「なし」と判断した．

重篤な有害事象の定義に準じ，「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」として「重篤」と判断した．

2018/12/19 手術後の創部は治癒しており，転帰は「回復」と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Periodontitis（歯周炎），Haemorrhoids（痔核），Oedema peripheral（末梢性浮腫），
Keratoacanthoma（ケラトアカントーマ）

被験者識別コード J107701（darbepoetin群）：Oedema peripheral（末梢性浮腫）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Oedema peripheral 末梢性浮腫	Leg edema aggravated	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/02/04 （328 日目）	2019/02/05 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/08/02～持続），うっ血性心不全（不明～持続），慢性腎臓病（不明～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CILNIDIPINE（15 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM（10 mg/日），CARVEDILOL（15 mg/日），FUROSEMIDE（10 mg/日），ALLOPURINOL（100 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），DIGOXIN（0.125 mg/日），ASCORBIC ACID; CALCIUM PANTOTHENATE（3 錠/日），BACILLUS MESENTERICUS; CLOSTRIDIUM BUTYRICUM; ENTEROCOCCUS FAECALIS（3 錠/日），OMEPRAZOLE（20 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2.75 mg/日），CALCIUM CARBONATE; CINNAMOMUM VERUM POWDER; COPTIS TRIFOLIA; DIASTASE, TAKA; FOENICULUM VULGARE; GLYCYRRHIZA GLABRA; MENTHOL; SIMALDRATE; SODIUM BICARBONATE; SYZYGIUM AROMATICUM FLOWER; ZANTHOXYLUM AMERICANUM BARK; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME（3.9 g/日），NAFTOPIDIL（50 mg/日），MIRABEGRON（50 mg/日），MECOBALAMIN（1500 µg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（Shimbuto）（7.5 g/日），MAGNESIUM OXIDE（990 mg/日），ESCHERICHIA COLI; HYDROCORTISONE（1.5 g，頓用），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），CEFPODOXIME PROXETIL（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），CEFDITOREN PIVOXIL（200 mg/日），GLYCERYL TRINITRATE（0.3 mg，頓用），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（250 mL，1 回），CHONDROITIN SULFATE SODIUM; SALICYLATE SODIUM（10 mL，1 回），RABBIT VACCINIA EXTRACT（3 mL，1 回），CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID（40 mL，1 回），CINNAMOMUM CASSIA BARK; EPHEDRA SPP. HERB; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT; PUERARIA LOBATA ROOT; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME; ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT（適量，頓用），EPINEPHRINE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（0.5 mL，1 回），CEFDINIR（300 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），CEFALEXIN（750 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE TRIHYDRATE; SODIUM CHLORIDE（適量，1 回），EPINEPHRINE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），DIMETICONE（4 mL，1 回），SODIUM BICARBONATE（1 g，1 回），PRONASE（0.5 g，1 回），LIDOCAINE（適量，1 回），FLUNITRAZEPAM（0.2 mg，1 回），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/03/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，4 週に 1 回
2018/04/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2018/05/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2018/06/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/08/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2018/08/29～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/11/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/12/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2019/01/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2019/01/30	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/02/14	同意取得
2018/03/14	治療期間 I 期開始
2019/01/30	被験者本人より，下肢浮腫が気になるため利尿薬の増量ができないか希望あり．内服薬調整のため，2019/02/04 に入院予定となった．
2019/02/04（SAE 発現日）	当院へ入院した．トルバプタン 7.5 mg 0.5 錠 1 日 1 回内服開始した．
2019/02/05	トルバプタン内服後，翌日の体重は 0.5 kg 減少し，副作用の発現なく，経過良好のため退院した．トルバプタン内服継続とした．

治験責任医師コメント

本事象は，うっ血性心不全の内服薬調整のための入院であるため，治験薬との因果関係は「なし」と判断した．また，併用薬との因果関係も「なし」と判断した．心臓超音波検査や胸部レントゲンの所見からは，うっ血性心不全悪化の明らかな兆候はみられておらず，治験継続可能と判断し，治験薬は継続としている．

重篤な有害事象の定義に準じ，「治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの」とした．

【2019/02/05】

トルバプタン開始する際の，副作用確認のための入院であったが，副作用の発現なく経過も良好のため，退院した．再考の上，事象名を「うっ血性心不全」から「下肢浮腫悪化」へ変更した．

下肢浮腫はうっ血性心不全以外の原因も考えられ，現時点では，明確な原因は不明であるが，食生活の影響（食塩摂取過多など）もあると考える．トルバプタン開始後，症状改善みられているため，「回復」と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Periodontitis（歯周炎），Haemorrhoids（痔核），Basal cell carcinoma（基底細胞癌），Keratoacanthoma（ケラトアカントーマ）

被験者識別コード J107701（darbepoetin群）：Keratoacanthoma（ケラトアカントーマ）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Keratoacanthoma ケラトアカントーマ	Keratoacanthoma	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/02/25 （349 日目）	2019/03/13 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/08/02～持続），基底細胞癌（2018/11/27～2018/12/19）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CILNIDIPINE（15 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM（10 mg/日），CARVEDILOL（15 mg/日），FUROSEMIDE（10 mg/日），ALLOPURINOL（100 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），DIGOXIN（0.125 mg/日），ASCORBIC ACID; CALCIUM PANTOTHENATE（3 錠/日），BACILLUS MESENTERICUS; CLOSTRIDIUM BUTYRICUM; ENTEROCOCCUS FAECALIS（3 錠/日），OMEPRAZOLE（20 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2.75 mg/日），CALCIUM CARBONATE; CINNAMOMUM VERUM POWDER; COPTIS TRIFOLIA; DIASTASE, TAKA; FOENICULUM VULGARE; GLYCYRRHIZA GLABRA; MENTHOL; SIMALDRATE; SODIUM BICARBONATE; SYZYGIUM AROMATICUM FLOWER; ZANTHOXYLUM AMERICANUM BARK; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME（3.9 g/日），NAFTOPIDIL（50 mg/日），MIRABEGRON（50 mg/日），MECOBALAMIN（1500 µg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（Shimbuto）（7.5 g/日），MAGNESIUM OXIDE（990 mg/日），ESCHERICHIA COLI; HYDROCORTISONE（1.5 g，頓用），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），CEFPODOXIME PROXETIL（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），CEFDITOREN PIVOXIL（200 mg/日），GLYCERYL TRINITRATE（0.3 mg，頓用），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（250 mL，1 回），CHONDROITIN SULFATE SODIUM; SALICYLATE SODIUM（10 mL，1 回），RABBIT VACCINIA EXTRACT（3 mL，1 回），CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID（40 mL，1 回），CINNAMOMUM CASSIA BARK; EPHEDRA SPP. HERB; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT; PUERARIA LOBATA ROOT; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME; ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT（適量，頓用），EPINEPHRINE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（0.5 mL，1 回），CEFDINIR（300 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），CEFALEXIN（750 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE TRIHYDRATE; SODIUM CHLORIDE（適量，1 回），EPINEPHRINE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），DIMETICONE（4 mL，1 回），SODIUM BICARBONATE（1 g，1 回），PRONASE（0.5 g，1 回），LIDOCAINE（適量，1 回），FLUNITRAZEPAM（0.2 mg，1 回），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），TOLVAPTAN（3.75 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），AZILSARTAN（10 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/03/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，4 週に 1 回
2018/04/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2018/05/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2018/06/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/08/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2018/08/29～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/11/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/12/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2019/01/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2019/01/30～2019/02/27	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/02/14	同意取得
2018/03/14	治療期間 I 期開始
2018/12/03	右耳前部基底細胞癌の切除術を施行した．
2019/02/25 （SAE 発現日）	右頬のできものが気になっていたため他院受診し，入院・手術となった．セファレキシン 750 mg/日，1 日分内服した．ゲンタマイシン硫酸塩を投与開始した．
2019/02/26	他院より自宅へ退院した．
2019/02/27	被験者本人より，2019/02/25～2019/02/26 で入院・手術をしたと報告を受けた．
2019/03/13	他院からの診療情報提供書を確認した．2019/02/25 入院し，切除術施行された．使用薬剤は，セファゾリンナトリウム 1 g，リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射液 適量，輸液用電解質液（開始液）200 mL であった．病理検査の結果，右頬部ケラトアカントーマと診断された．手術後の創部は治癒し，ゲンタマイシン硫酸塩は使用終了している．

治験責任医師コメント

本事象は，偶発的に生じた事象であり，治験薬との因果関係は「なし」と判断した．また，併用薬との因果関係も「なし」と判断した．

手術後の創部は治癒しており，今後，追加治療の予定もないため，有害事象の転帰は「回復」と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Periodontitis（歯周炎），Haemorrhoids（痔核），Basal cell carcinoma（基底細胞癌），Oedema peripheral（末梢性浮腫）

被験者識別コード J107806（darbepoetin群）：Large intestine polyp（大腸ポリープ）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Large intestine polyp 大腸ポリープ	Large intestine polyp	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/03/08 （242 日目）	2019/03/19 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：79 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/06/23～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： NIFEDIPINE（20 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），PREGABALIN（75 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（75 μg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），FERROUS FUMARATE（100 mg/日），KETOPROFEN（20 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），HYALURONATE SODIUM（適量/日），DIQUAFOSOL TETRASODIUM（適量/日），ALPRAZOLAM（0.4 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（660 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（990 mg/日），DIFLUCORTOLONE VALERATE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），MAGNESIUM OXIDE（1320 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/10/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，4 週に 1 回
2018/12/20～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，4 週に 1 回
2019/02/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2019/03/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/29	同意取得
2018/07/10	治療期間 I 期開始
2018/12/03	他院にて大腸内視鏡検査を実施．大腸ポリープが発見された．
2018/12/04	被験者より，昨日の内視鏡検査にて大腸ポリープが見つかり，摘出のため入院が必要であることを聴取した．
2018/12/10	被験者が，内視鏡検査を実施した施設にて入院手続きを行った．
2019/02/08	被験者が，内視鏡検査を実施した施設にて入院前検査を実施した．
2019/03/08 （SAE 発現日）	大腸ポリープ摘出手術のため他院入院．
2019/03/09	他院退院．
2019/03/12	他院レターの返信あり．問題なく大腸ポリープが摘出されたこと及び「L-乳酸ナトリウムリンゲル液注」「ミダゾラム」使用されたことを確認した．

日付	内容
2019/03/19	体調に問題ないことを確認した.

治験責任医師コメント

治験薬｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注｝の副作用として過去データ等からも大腸ポリープが挙げられておらず, 加齢に伴う発症である可能性が高いため治験薬との因果関係はなしと判断する．また，大腸ポリープ自体は重篤ではないが，摘出手術に伴い入院となったため本件を重篤な有害事象とした.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Dermatitis contact（接触皮膚炎），Bronchitis（気管支炎）

被験者識別コード J107902（darbepoetin群）：Hepatic function abnormal（肝機能異常）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Hepatic function abnormal 肝機能異常	Hepatic function disorder	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/02/28 （289 日目）	2019/04/15 軽快	投与中止	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：71 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/05/11～持続），慢性腎不全（2012/02/22～持続），高血圧（不明～持続），肛門ヘルペス（2019/02/20～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AZILSARTAN（40 mg/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（1 mg/日），FAMOTIDINE（20 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（適量，頓用），TOLVAPTAN（60 mg/日），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），FERROUS SULFATE（105 mg/日，隔日），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE; NEOMYCIN SULFATE（適量，頓用），NIFEDIPINE（80 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（Mashiningan）（6 g/日），FAMCICLOVIR（1000 mg/日），FAMCICLOVIR（250 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/16	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，4 週に 1 回
2018/06/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，4 週に 1 回
2018/10/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，4 週に 1 回
2018/10/29	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）
2018/11/26～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，4 週に 1 回
2019/01/21～2019/02/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，4 週に 1 回
2019/03/04		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/18	同意取得
2018/05/16	治療期間 I 期開始
2019/01/21	採血にて AST 53 IU/L，ALT 108 IU/L，LDH 197 U/L，GGT 289 IU/L，ALP 890 IU/L.
2019/02/04	肝障害に対し，トルバプタン中止を電話で指示した.
2019/02/18	採血にて，AST：59 IU/L，ALT：131 IU/L，LDH：196 U/L，GGT：477 IU/L，ALP：1120 IU/L.
2019/02/20	肛門ヘルペスで他院よりファムシクロビル 1500 mg（1 日 3 回）の処

日付	内容
2019/02/20（続き）	方あり．ファムシクロビル 1000 mg（1 日 2 回）に減量指示した．
2019/02/28 （SAE 発現日）	院内採血にて AST：323 IU/L（院内基準値 13～33），ALT：224 IU/L（院内基準値 8～42），LDH：422 U/L（院内基準値 119～229），GGT：632 IU/L（院内基準値 10～47），ALP：1370 IU/L（院内基準値 115～359）．精査目的で本日入院となった．
2019/03/01	造影 CT 施行．所見上肝臓内ののう胞性変化，胆管拡張の様子は以前と大差なく，腫瘍性病変は積極的に疑われない．膵頭部のう胞性変化も以前と大差なし．
2019/03/04	肝臓内科コンサルトし，ウルソデオキシコール酸内服（300 mg/日）開始し経過観察となった．院内採血にて，AST：127 IU/L，ALT：85 IU/L，LDH：246 U/L，GGT：445 IU/L，ALP：1045 IU/L．悪化の傾向ないため主治医により軽快と判断．2019/02/28 の臨床検査結果が，肝機能値異常発現時の中止・中断基準追加に関するレター（2019/02/27 付）の中止基準に該当するため，治験中止と判断．
2019/03/06	退院となった．
2019/03/18	Hb 値 11.2 g/dL のため市販のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注射液（120 μg）施行，トルバプタン半量にて再開． 院内採血にて，AST：38 IU/L，ALT：52 IU/L，LDH：196 U/L，GGT：391 IU/L，ALP：912 IU/L．
2019/04/15	トルバプタンからフロセミドへ変更． 院内採血にて，AST：49 IU/L，ALT：56 IU/L，LDH：196 U/L，GGT：245 IU/L と改善しており，また症状もなく安定しており，因果関係もないため，今後の治験としての経過観察は不要と主治医により判断された．

治験責任医師コメント

治験薬投与開始後36週以降の発現であり，治験薬との相関性はなく因果関係は否定できる．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Genital herpes（陰部ヘルペス），Pleural effusion（胸水）

被験者識別コード J107904（MT-6548群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	CKD aggravated	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/04/16 （303 日目）	2019/08/05 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：50 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/05/25～持続），多発性のう胞腎（2010/08/31～持続），高血圧（2010/-/-～持続），高尿酸血症（2010/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CILNIDIPINE（10 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），TELMISARTAN（40 mg/日），FEBUXOSTAT（40 mg/日），SODIUM BICARBONATE（1.5 g/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），PARACETAMOL（適量，頓用），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），SODIUM BICARBONATE（2 g/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（60 mg/日），SODIUM BICARBONATE（3 g/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（適量，頓用），TELMISARTAN（80 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），SODIUM BICARBONATE（4 g/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），CILNIDIPINE（20 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（500 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（1500 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（2250 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/06/18～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/13～	MT-6548	450 mg/日
2018/10/06～	MT-6548	300 mg/日
2018/11/03～	MT-6548	150 mg/日
2019/01/26～	MT-6548	300 mg/日
2019/03/30～	MT-6548	450 mg/日
2019/04/27～2019/06/23	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/25	同意取得
2018/06/18	治療期間 I 期開始
2019/03/29	採血にて Cr 8.18 mg/dL，UN 85.9 mg/dL 緩徐に腎機能低下しているため，シャント作成予定となった.
2019/04/16 （SAE 発現日）	予定通りシャント作成目的で入院.

日付	内容
2019/04/17	動静脈シャント手術実施.
2019/04/18	術後の経過問題なく，退院となった.
2019/08/05	追跡調査来院.
	採血にて Cr 9.80 mg/dL，UN 81.6 mg/dL

治験責任医師コメント

原疾患であるCKDの増悪によるものであり，多発性のう胞腎の自然経過として矛盾せず因果関係は否定できる

病状の急激な悪化は見られないため，治験としてフォローは終了とする

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diarrhoea（下痢），Urinary tract infection（尿路感染），Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加），Nausea（悪心），Cystitis（膀胱炎）

被験者識別コード J108001（darbepoetin群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	Deterioration of renal function	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/01/08 （175 日目）	2019/04/08 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：66 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/01/09～持続），慢性腎臓病（2018/01/05～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（2 g/日），VALSARTAN（40 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（9.81 g/日），SODIUM BICARBONATE（1000 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（19.62 g/日），VALSARTAN（20 mg/日），NIFEDIPINE（50 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（29.43 g/日），SODIUM BICARBONATE（2000 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），NIFEDIPINE（60 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（1 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），FUROSEMIDE（60 mg/日），ALFACALCIDOL（1 μg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/07/30	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/08/13	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/08/27	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/09/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2018/09/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2018/10/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，週に 1 回
2018/10/15～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，週に 1 回
2018/11/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，週に 1 回
2018/12/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，週に 1 回
2018/12/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，週に 1 回
2018/12/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，週に 1 回
2018/12/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，週に 1 回
2019/01/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，週に 1 回
2019/02/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，週に 1 回
2019/02/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，週に 1 回
2019/02/25		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/02	同意取得
2018/07/02	腎性貧血に対し，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）100 μg 静注した.
2018/07/18	治療期間 I 期開始
2018/11/12	腎機能悪化．推算糸球体濾過量（eGFR）低下傾向であり，シャント造設について本人と相談.
2018/11/19	腎機能改善.
2018/12/10	腎機能悪化．急遽血液透析の実施が必要となる場合に備え，シャント造設目的にて泌尿器科へ紹介した.
2018/12/17	泌尿器科受診．本人の都合により，年明け手術予定となった.
2019/01/08（SAE 発現日）	左前腕内シャント造設術のため入院．局所麻酔下にて施術.
2019/01/09	術後経過良好にて退院.
2019/02/20	院内臨床検査結果にて血液透析導入を検討.
2019/02/25	胸部 X 線検査にて肺水腫あり．血液透析導入を決定し治験中止と判断．中止時検査実施後，市販のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注 60 μg 投与．血液透析導入のため 2019/03/06 入院予定とした.
2019/03/06	血液透析導入目的で入院.
2019/03/07	血液透析導入．実施中及び終了後問題なし．エポエチンカッパ（遺伝子組換え）注 3000 投与.
2019/03/09	血液透析実施．実施中及び終了後問題なし．エポエチンカッパ（遺伝子組換え）注 3000 投与.
2019/03/11	問題なく本日退院.
2019/03/12	本日より他院にて週 3 回血液透析開始.
2019/04/08	追跡調査のため来院．状態安定している.

治験責任医師コメント

慢性腎臓病の経時的な悪化によるものであり，治験薬及びその他併用薬との因果関係はないと考える．徐々に悪化を認めており，臨床検査及び胸部X線検査の結果から今後持続的な血液透析が必要となると考え，治験中止基準に該当すると判断し，治験を中止した.

治験中止後血液透析導入し，今後も維持透析実施.

腎機能自体の回復見込みはないため，追跡調査終了とする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pleural effusion（胸水），Asteatosis（皮脂欠乏症），Diarrhoea（下痢），Ventricular extrasystoles（心室性期外収縮）

被験者識別コード J108201（darbepoetin群）：Hip fracture（股関節部骨折）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Hip fracture 股関節部骨折	Right Hip fracture	入院又は入院期間の延長 高度	2018/12/10 （223 日目）	2019/02/18 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/10/23～持続），骨粗鬆症（2014/10/06～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： MITIGLINIDE CALCIUM（適量，頓用），INSULIN GLULISINE（7 U/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），MINODRONIC ACID（50 mg/日，月 1 回），LATANOPROST（1 滴/日），LAFUTIDINE（10 mg/日），ACONITUM SPP. PROCESSED ROOT; ALISMA PLANTAGO-AQUATICA VAR. ORIENTALE TUBER; CINNAMOMUM CASSIA BARK; CORNUS OFFICINALIS FRUIT; DIOSCOREA SPP. RHIZOME; PAEONIA X SUFFRUTICOSA ROOT BARK; PORIA COCOS SCLEROTIUM; REHMANNIA GLUTINOSA ROOT（7.5 g/日），IRBESARTAN（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（4 g/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日，隔日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，4 週に 1 回
2018/10/17～2018/12/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，4 週に 1 回
2018/12/25		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/07	同意取得
2018/05/02	治療期間Ⅰ期開始
2018/12/10 （SAE 発現日）	シャント造設と透析導入時期の確認のため，他院受診．その際，施設内で転倒し右股関節骨折あり．そのまま他院へ入院となった．2018/12/12 に手術予定．
2018/12/11	被験者より連絡があり，上記の情報を入手した．
2018/12/12	右股関節部骨折の手術を実施．手術後はリハビリを行っている．
2018/12/18	被験者より連絡があり，上記の情報を聴取した．また，転倒時にめまいや貧血等の症状はなかったことを聴取した．
2019/01/10	本日，リハビリと持続的な透析治療を開始するため，他院へ転院したことを確認した．

日付	内容
2019/02/14 2019/02/18	2019/02/10 に他院より退院したことを，被験者より聴取した. 本日，中止時検査と後観察期間終了日来院を実施した. 杖歩行可能であり回復と判断した.

治験責任医師コメント

治験薬との因果関係：なし

因果関係の判断根拠：貧血やめまい等はなく，偶発的な転倒による事象のため.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Urinary tract infection（尿路感染），Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症），Renal impairment（腎機能障害），Rash（発疹），Constipation（便秘）

被験者識別コード J108201（darbepoetin群）：Renal impairment（腎機能障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal impairment 腎機能障害	Renal function aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/25 （238 日目）	2019/02/18 未回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/10/23～持続），2 型糖尿病（2004/05/20～持続），糖尿病性腎症（2014/04/14～持続），慢性腎不全（2006/05/10～持続），腎硬化症（2006/09/05～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： MITIGLINIDE CALCIUM（適量，頓用），INSULIN GLULISINE（7 U/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），MINODRONIC ACID（50 mg/日，月 1 回），LATANOPROST（1 滴/日），LAFUTIDINE（10 mg/日），ACONITUM SPP. PROCESSED ROOT; ALISMA PLANTAGO-AQUATICA VAR. ORIENTALE TUBER; CINNAMOMUM CASSIA BARK; CORNUS OFFICINALIS FRUIT; DIOSCOREA SPP. RHIZOME; PAEONIA X SUFFRUTICOSA ROOT BARK; PORIA COCOS SCLEROTIUM; REHMANNIA GLUTINOSA ROOT（7.5 g/日），IRBESARTAN（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（4 g/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日，隔日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），SODIUM BICARBONATE（3000 mg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），INSULIN LISPRO（7 U/日），PARACETAMOL（1000 mg，1 回），CEFAZOLIN SODIUM（1 g/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），DIPHENHYDRAMINE（適量/日），INSULIN GLARGINE（3 U/日），HEPARINOID（適量，頓用），SENNOSIDE A+B（12 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/10/17～2018/12/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2018/12/25		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/07	同意取得
2018/05/02	治療期間 I 期開始
2018/12/10	シャント造設と透析導入時期の確認のため，他院受診．施設内で転倒し，右股関節部骨折．そのまま他院へ入院となった．
2018/12/12	右股関節部の骨折に対し，外科手術を実施した．

日付	内容
2018/12/25 （SAE 発現日）	2018/12/20 にシャントを造設したこと，2018/12/11 からこれまでに頚部から 3 回の緊急透析を実施したこと，年明けにリハビリと透析目的にて他院へ転院予定であることを他院の主治医より電話連絡があり情報を入手した. 上記の被験者の状況を考慮すると，現時点で持続的な透析治療を開始する必要がある状態であることから，本日，本事象は重篤であると判断し治験を中止とした.
2019/01/10	本日，リハビリと持続的な透析治療を開始するため，他院へ転院したことを確認した.
2019/01/23	本日入手した診療情報提供書より，2018/12/20 に作製した内シャントが発達良好だったことから，2019/01/04 から持続的な透析治療が開始されたこと，2018/12/21，2018/12/28，2019/01/04 にダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）30 μg が投与された情報を入手した.
2019/02/14	2019/02/10 に他院より退院したことを被験者より聴取した.
2019/02/18	本日，中止時検査と後観察期間終了日来院を実施した. 既に治験の追跡調査期間は終了しており，本事象は慢性化し，持続的な透析治療を開始しているため，これ以上の追跡調査は不要と判断した.

治験責任医師コメント

治験薬との因果関係；なし

因果関係の判断根拠；骨折及び筋肉への挫滅が腎機能の負担となり，急激な機能低下をもたらしたため

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Urinary tract infection（尿路感染），Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症），Hip fracture（股関節部骨折），Rash（発疹），Constipation（便秘）

被験者識別コード J108402（MT-6548群）：Dermatomyositis（皮膚筋炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Dermatomyositis 皮膚筋炎	Dermatomyositis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/14 （241 日目）	2019/03/20 軽快	投与中止	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：79 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/11/02～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FLAVINE ADENINE DINUCLEOTIDE（30 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（20 mg/日），HYDROCHLOROTHIAZIDE; VALSARTAN（80 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（2.5 mg/日），SIMVASTATIN（5 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（5 mg/日），DEXAMETHASONE（適量，頓用），CIBENZOLINE SUCCINATE（200 mg/日），MIRABEGRON（50 mg/日），TRIAMCINOLONE ACETONIDE（適量，頓用），CEFDINIR（200 mg/日），REBAMIPIDE（200 mg/日），TOSUFLOXACIN TOSILATE MONOHYDRATE（適量，頓用），CLARITHROMYCIN（200 mg/日），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），LEVOCETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE（5 mg/日），LIDOCAINE（100 mg，1 回），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），KETOCONAZOLE（適量，頓用），SODIUM GUALENATE HYDRATE（適量，頓用）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/18～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/16～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/12～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/07/26～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/06～2018/12/13	MT-6548	450 mg/日
2018/12/14		治験中止

経過

日付	内容
2018/03/22	同意取得
2018/04/18	治療期間 I 期開始
2018/11/29	首まわりの湿疹があり 2018/11/16 他院 A 皮膚科受診し治療中である旨を聴取した.
2018/12/14 （SAE 発現日）	被験者より他院 B 受診後，精査・治療目的にて入院になった旨治験コーディネーター（CRC）へ TEL 連絡あり．他院医師からも治験責任医師へ TEL 連絡あり．精査・治療にて長期入院の予定であるため治験中止となった. 治験薬は当日服用していないため最終服用日は 2018/12/13.

日付	内容
2018/12/14（続き） （SAE 発現日）	他院情報にて抗 TIF-1γ 抗体陽性皮膚筋炎と診断．プレドニゾロン（PSL）60 mg/day（1 mg/kg/day）内服開始した．
2019/01/11	全身の紅斑は消退，筋力低下も改善にて PSL 55 mg/day に減量した．
2019/01/18	減量後の症状再燃はなく，今後は 2 週間に PSL 10%の割合で減量方針とし，PSL 漸減目的にて別病院へ転院した．
2019/03/20	本日，中止時検査実施．2019/03/12 より PSL 35 mg/day に減量にて内服治療中．症状軽快により 2019/03/16 退院した旨を聴取した． 2019/03/22 眼科中止時検査予定となった．退院後は外来にて通院治療となる．

治験責任医師コメント

本事象は治験薬投与中に生じた事象ではあるが, 本治験薬との合理的根拠がなく因果関係はないと判断している．

現在もPSL減量治療中ではあるが症状再燃なく，2019/03/16退院された．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Blepharitis（眼瞼炎），Conjunctivitis（結膜炎），Sinusitis（副鼻腔炎），Dry eye（眼乾燥），Skin ulcer（皮膚潰瘍）

被験者識別コード J108903（darbepoetin群）：Acute kidney injury（急性腎障害）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日（投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Acute kidney injury 急性腎障害	Acute kidney injury	その他医学的に重要 中等度	2019/01/12（271 日目）	2019/01/29 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/01/05～持続），慢性腎不全（2012/-/-～持続），高血圧症（2012/-/-～持続），2 型糖尿病（2008/-/-～持続），脂質異常症（2012/-/-～持続），高尿酸血症（2012/-/-～持続），便秘症（2012/-/-～持続），不眠症（2013/02/-～持続），変形性関節症（2012/-/-～持続），動脈硬化症（2016/03/10～持続），鉄欠乏性貧血（2013/02/-～持続），脳動脈瘤（2015/-/-～持続），白内障（2018/03/20～持続），甲状腺機能低下症（2013/02/-～持続），頭痛（2013/-/-～持続），高カリウム血症（2015/-/-～持続），1 度房室ブロック（2018/04/17～持続），湿疹（2013/-/-～持続），頚肩腕症候群（2012/-/-～持続），人工膝関節置換術（2015/-/-）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），METFORMIN HYDROCHLORIDE（500 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（1000 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），CARVEDILOL（20 mg/日），DIAZEPAM（2 mg/日），TRIAZOLAM（0.25 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），SITAGLIPTIN PHOSPHATE MONOHYDRATE（50 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），SPIRONOLACTONE（25 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（25 μg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），SACCHARATED IRON OXIDE（80 mg，1 回），DIPHENHYDRAMINE（適量/日），LEVOMENTHOL（適量/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.4 mL，1 回），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），PNEUMOCOCCAL VACCINE POLYSACCH 23V（0.5 mL，1 回），DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE; HYDROCORTISONE ACETATE; NEOMYCIN SULFATE（適量/日），AZOSEMIDE（60 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/17～2019/01/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/02/07	同意取得
2018/04/17	治療期間 I 期開始
2019/01/05	浮腫発現のためアゾセミド 60 mg 開始.

日付	内容
2019/01/12 （SAE 発現日）	経過確認のため規定外受診し，浮腫の消失を確認．同日に院内検査を実施．ニフェジピン 20 mg 中止及びアゾセミドを 30 mg へ減量．
2019/01/15	2019/01/12 の院内採血結果において，クレアチニン：5.20 mg/dL・eGFR：6.8 mL/min/1.73m^2 を確認し，検査間違えの可能性を除外するため被験者へ再来院するよう指示．再検査実施．アムロジピン 10 mg 中止．
2019/01/16	2019/01/15 の院内検査結果においても，クレアチニン：3.84 mg/dL・eGRF：9.4 mL/min/1.73m^2 を確認．腎機能低下が継続しているため，重篤な有害事象に該当すると判断．アゾセミド 30 mg 及びスピロノラクトン 25 mg 中止，オルメサルタンメドキソミルを 20 mg へ減量指示．
2019/01/29	アゾセミド 30 mg 及びスピロノラクトン 25 mg 中止，オルメサルタンメドキソミルを 20 mg について指示通り減量を確認，経過確認のため院内検査実施．
2019/02/04	規定外受診にて，クレアチニン：1.47 mg/dL・eGFR：26.8 mL/min/1.73m^2（2019/01/29 実施分）と腎機能回復を確認．血圧値については変動があるため引き続き調整中である．

治験責任医師コメント

本事象は，アゾセミド及び降圧薬の影響と考え治験薬との因果関係はなしと判断している．「その他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応」に該当するため，重篤な有害事象と判断した．

2019/02/04

規定外受診，2019/01/29採血結果において腎機能回復を確認したため転帰は回復と判断している．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Arthropod bite（節足動物咬傷），Hypertension（高血圧），Oedema（浮腫），Cystitis（膀胱炎）

被験者識別コード J108909（darbepoetin群）：Chronic kidney disease（慢性腎臓病）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Chronic kidney disease 慢性腎臓病	worsening of chronic renal failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/04/03 （358 日目）	2019/05/22 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：70 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/06/06～持続），慢性腎不全（2013/-/-～持続），高血圧症（2013/-/-～持続），2 型糖尿病（2003/-/-～持続），脂質異常症（2013/-/-～持続），高尿酸血症（2013/-/-～持続），甲状腺機能低下症（2014/03/08～持続），高カリウム血症（2014/03/20～持続），代謝性アシドーシス（2014/04/03～持続），前立腺肥大症（2014/11/27～持続），腎性浮腫（2016/11/14～持続），腰痛（2017/05/11～持続），右結膜炎（2016/09/20～持続），悪性リンパ腫（2001/-/-～2001/-/-）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LEVOTHYROXINE SODIUM（125 μg/日），NAFTOPIDIL（25 mg/日），TENELIGLIPTIN HYDROBROMIDE（20 mg/日），PERINDOPRIL ERBUMINE（8 mg/日），SPIRONOLACTONE（100 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），SODIUM BICARBONATE（3000 mg/日），INSULIN GLARGINE（5 U/日），LEVOFLOXACIN（4 滴/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），AZOSEMIDE（適量，頓用），INSULIN GLARGINE（3 U/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），EZETIMIBE（10 mg/日），KETOPROFEN（適量，頓用），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.4 mL，2 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），LEVOTHYROXINE SODIUM（150 μg/日），AZOSEMIDE（60 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（80 mg，1 回），FUROSEMIDE（80 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2018/08/29～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2019/02/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2019/03/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2019/03/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，2 週に 1 回
2019/03/26～2019/04/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，週に 1 回

経過

日付	内容
2018/02/15	同意取得
2018/04/11	治療期間 I 期開始
2019/04/03 （SAE 発現日）	院内生化学検査等実施した.
2019/04/10	2019/04/03 検査結果でクレアチニン 7.34 mg/dL，eGFR：6.4 mL/min/1.73m^2 を確認．慢性腎不全の悪化と判断．他院へ教育入院するよう説明した.
2019/04/24	他院受診し，入院日を調整．2019/05/07 に入院予約した.
2019/05/07	教育入院のため他院へ入院した旨，被験者より確認した.
2019/05/13	2019/05/12 に自宅退院した旨，被験者より確認した.
2019/05/22	追跡調査実施．本事象は治験薬との因果関係はなしと判断しているため，転帰は未回復だが，通常診療内でフォローする. 入院中，腎代替療法中心に腎不全保存期指導を受け，以下の薬剤を調整. ・レボチロキシンナトリウム水和物錠 2019/05/07～25 μg 増量（計 175 μg/日） ・アルファカルシドール錠 2019/05/11～中止 2019/05/16 にシャント外来を受診し 2019/06/03，2019/06/04 に血液透析準備のためシャント作成する旨を確認した.

治験責任医師コメント

本事象は，CKD進行によるものであるため治験薬との因果関係はなしと判断している.

治療のための入院となったことから重篤な有害事象と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加），Vertigo（回転性めまい），Iron deficiency anaemia（鉄欠乏性貧血），Hypocalcaemia（低カルシウム血症），Oedema due to renal disease（腎疾患による浮腫），Hyperphosphataemia（高リン酸塩血症），Ligament sprain（靱帯捻挫）

被験者識別コード J108911（darbepoetin群）：Ischaemic enteritis（虚血性小腸炎）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Ischaemic enteritis 虚血性小腸炎	Ischemic enteritis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/20 （172 日目）	2018/09/27 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	同意取得時年齢：71 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/01/20～持続），糸球体腎炎（2015/06/-～持続），脂質異常症（2015/11/-～持続），膀胱炎（2015/10/-～持続），腰痛（2016/-/-～持続），湿疹（2016/-/-～持続），鉄欠乏性貧血（2016/-/-～持続），子宮全摘出術（1987/-/-～1987/-/-）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： PRAVASTATIN SODIUM（5 mg/日），FLUOCINONIDE（適量，頓用），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），REBAMIPIDE（100 mg/日），FLAVOXATE HYDROCHLORIDE（600 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（80 mg，3 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.4 mL，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/04/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/05/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，4 週に 1 回
2018/09/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，4 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/02/20	同意取得
2018/04/02	治療期間 I 期開始
2018/09/20 （SAE 発現日）	深夜に腹痛，一度下血を認め経過観察していたが，日中になっても回復せず他院救急外来を受診した結果，虚血性腸炎と診断され，加療目的で入院となった．
2018/09/22	上記情報及び入院中である旨，本人より確認した．
2018/09/27	本人より，症状改善し 2018/09/27 に退院した旨を確認した．

治験責任医師コメント

本事象は薬剤性とは考えられず，動脈硬化による発現であると考えられるため，治験薬との因果関係はなしと判断している．

本人より，症状改善した旨を聴取し，退院日をもって転帰は回復と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Injection site pain（注射部位疼痛），Injection site haematoma（注射部位血腫）

被験者識別コード J108918（MT-6548群）：Large intestine polyp（大腸ポリープ）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Large intestine polyp 大腸ポリープ	Colon polyps	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/01/11 （250 日目）	2019/01/15 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：79 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2018/02/26～持続），慢性腎不全（2016/-/-～持続），2 型糖尿病（1978/-/-～持続），高血圧症（2017/-/-～持続），便秘症（2017/-/-～持続），不眠症（2017/-/-～持続），高尿酸血症（2018/01/15～持続），鉄欠乏性貧血（2018/01/15～持続），糖尿病性神経障害（2017/-/-～持続），一過性脳虚血発作（2017/-/-～持続），肋骨骨折（2018/03/24～2018/-/-），左ばね指（2017/-/-～持続），腎性浮腫（2018/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE BESILATE; TELMISARTAN（1 錠/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（1000 mg/日），REPAGLINIDE（0.5 mg/日），BIFIDOBACTERIUM NOS（36 mg/日），INSULIN ASPART; INSULIN DEGLUDEC（10 U/日），SACCHARATED IRON OXIDE（80 mg，3 回），INSULIN ASPART; INSULIN DEGLUDEC（8 U/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（1 mg/日），INSULIN ASPART; INSULIN DEGLUDEC（9 U/日），PREGABALIN（50 mg/日），TRIAMCINOLONE ACETONIDE（10 mg，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（50 mg，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.4 mL，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），SODIUM BICARBONATE; TARTARIC ACID（10 mL，1 回），MACROGOL; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM SULFATE ANHYDROUS（1 袋，1 回），MAGNESIUM CITRATE（50 g，1 回）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/07～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/18～	MT-6548	150 mg/日
2018/12/21～2019/01/15	MT-6548	0 mg/日（休薬）

経過

日付	内容
2018/04/09	同意取得
2018/05/07	治療期間 I 期開始
2018/12/21	胸やけ症状があり，被験者の希望により治験薬休薬.
2019/01/11 （SAE 発現日）	他院にて上部内観鏡検査及び下部内視鏡検査を施行．大腸ポリープを認め同日に内視鏡的ポリープ切除術を施行.

日付	内容
2019/01/12 2019/01/15	他院退院. 上記入院の情報について本人より聴取.

治験責任医師コメント

本事象は，薬剤性とは考えにくいことから治験薬との因果関係はなしと判断している.

治療のため入院となったことから重篤な有害事象と判断し，本人より，大腸ポリープ切除後退院した旨を確認したため転帰は回復と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hypoaesthesia（感覚鈍麻），Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患），Chronic gastritis（慢性胃炎），Vertigo positional（頭位性回転性めまい）

被験者識別コード J117601（darbepoetin群）：Cardiac failure acute（急性心不全）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Cardiac failure acute 急性心不全	Acute on chronic heart failure	入院又は入院期間の延長 高度	2019/04/24 （287 日目）	2019/07/16 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：83 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/07/20～持続），労作性狭心症（1997/-/-～持続），慢性心不全（1997/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），ISOSORBIDE MONONITRATE（40 mg/日），LISINOPRIL DIHYDRATE（20 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（2 mg/日），ALLOPURINOL（200 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（8 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），ROXATIDINE ACETATE HYDROCHLORIDE（75 mg/日），TEPRENONE（150 mg/日），UMECLIDINIUM BROMIDE; VILANTEROL TRIFENATATE（1 吸入/日），PROCATEROL HYDROCHLORIDE（0.5 mL，1 回），PREDNISOLONE（30 mg/日），MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE（400 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（Ninjinyoueitou）（7.5 g/日），FLUTICASONE FUROATE（100 µg/日），OMEPRAZOLE（10 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量/日），WHITE SOFT PARAFFIN（適量/日），BEPOTASTINE BESILATE（20 mg/日），DIAZEPAM（15 mg，1 回），ALFACALCIDOL（0.5 µg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（1 滴，1 回），PREDNISOLONE（25 mg/日），ELTROMBOPAG OLAMINE（12.5 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），PREDNISOLONE（20 mg/日），ELTROMBOPAG OLAMINE（25 mg/日），PREDNISOLONE（15 mg/日），TELMISARTAN（20 mg/日），PREDNISOLONE（10 mg/日），NAFTOPIDIL（75 mg/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），CARBOHYDRATES NOS; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（200 mL，1 回），CYANOCOBALAMIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; THIAMINE DISULFIDE（1 バイアル，1 回），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（3 錠/日），METOCLOPRAMIDE（15 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），ALUMINIUM SILICATE（1 g，頓用），MIRABEGRON（50 mg/日）		

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，2 週に 1 回
2018/07/23～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/09/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/10/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/10/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2018/11/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2018/12/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2019/01/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，4 週に 1 回
2019/02/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，4 週に 1 回
2019/03/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，4 週に 1 回
2019/04/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 μg，2 週に 1 回
2019/05/28～2019/06/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2019/06/18		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/21	同意取得
2018/07/12	治療期間 I 期開始
2018/08/13	呼吸器内科受診時に低ナトリウム血症の診断を受け，経過観察目的で当院へ入院した.
2018/08/20	当院を退院した.
2018/11/01	血小板異常低値で精査目的にて 2018/11/02 より入院予定となった.
2018/11/02	当院へ入院した.
2018/11/06	当院を退院した.
2019/04/24（SAE 発現日）	呼吸苦を主訴に救急外来を受診し，慢性心不全の急性増悪と診断した．入院加療が必要と判断し，当院へ入院した．利尿剤の内服・静脈注射による薬物療法並びに酸素療法を開始した.
2019/04/25	Hb 値が管理目標まで到達しなかったが，本事象による体液量過剰が原因であることから，治験薬投与量は変更せず 90 μg とした.
2019/05/07	うっ血症状の改善が認められているため，日常生活動作（ADL）回復に向けてリハビリテーションを開始した.
2019/05/08	心筋シンチグラフィー検査を実施し，本事象への虚血関与を確認したが，虚血所見は認められなかった.
2019/06/18	腎不全増悪に伴い，血液透析を導入することとし，治験中止と判断した.
2019/06/19	血液透析を開始した.
2019/07/16	うっ血症状の更なる改善を認め，外来通院可能と判断し，当院を退院した.

治験責任医師コメント

本事象の契機となった原因について不明であるが，虚血の関与は否定された．治験薬並びに治験手順に因果関係はないと判断している．本事象の治療と並行して原疾患である腎性貧血の治療も継続する必要があり治験薬の投与も継続していたが，腎不全増悪（別途重篤な有害事象として報告済み）により血液透析開始となったため，治験を中止した.

慢性心不全の急性増悪からは回復と判断したが，治験参加当初より合併症として慢性心不全を挙げており，今後も通常診療にて治療を継続していく.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患），Dysuria（排尿困難），Hyponatraemia（低ナトリウム血症），Malaise（倦怠感），Urticaria（蕁麻疹），Immune thrombocytopenic purpura（免疫性血小板減少性紫斑病），Hypertension（高血圧），Gastroenteritis（胃腸炎），Pruritus genital（陰部そう痒症），Constipation（便秘），Insomnia（不眠症），Arthralgia（関節痛），Renal failure（腎不全）

被験者識別コード J117601（darbepoetin群）：Renal failure（腎不全）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		重篤理由 程度	SAE 発現日 （投与開始からの日数）	転帰日 転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
MedDRA (PT) MedDRA/J (PT)	（医師）報告事象名					
Renal failure 腎不全	Renal failure aggravated	入院又は入院期間の延長 高度	2019/06/18 （342 日目）	2019/08/01 未回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	同意取得時年齢：83 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/07/20～持続），慢性腎臓病（2009/05/26～持続），高血圧（1996/10/21～持続），慢性心不全（1997/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），ISOSORBIDE MONONITRATE（40 mg/日），LISINOPRIL DIHYDRATE（20 mg/日），PITAVASTATIN CALCIUM（2 mg/日），ALLOPURINOL（200 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（8 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），AST 120（Spherical carbonaceous adsorbent）（6 g/日），ROXATIDINE ACETATE HYDROCHLORIDE（75 mg/日），TEPRENONE（150 mg/日），UMECLIDINIUM BROMIDE; VILANTEROL TRIFENATATE（1 吸入/日），PROCATEROL HYDROCHLORIDE（0.5 mL，1 回），PREDNISOLONE（30 mg/日），MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE（400 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，1 回），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（Ninjinyoueitou）（7.5 g/日），FLUTICASONE FUROATE（100 µg/日），OMEPRAZOLE（10 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量/日），WHITE SOFT PARAFFIN（適量/日），BEPOTASTINE BESILATE（20 mg/日），DIAZEPAM（15 mg，1 回），ALFACALCIDOL（0.5 µg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（1 滴，1 回），PREDNISOLONE（25 mg/日），ELTROMBOPAG OLAMINE（12.5 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（50 mg/日），PREDNISOLONE（20 mg/日），ELTROMBOPAG OLAMINE（25 mg/日），PREDNISOLONE（15 mg/日），TELMISARTAN（20 mg/日），PREDNISOLONE（10 mg/日），NAFTOPIDIL（75 mg/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），CARBOHYDRATES NOS; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（200 mL，1 回），CYANOCOBALAMIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; THIAMINE DISULFIDE（1 バイアル，1 回），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（3 錠/日），METOCLOPRAMIDE（15 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），ALUMINIUM SILICATE（1 g，頓用），MIRABEGRON（50 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（1000 mL/日），HEPARIN SODIUM（10 mL/日），ISOSORBIDE DINITRATE（25 mg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），GLYCERYL TRINITRATE（0.6 mg/日），TOLVAPTAN（11.25 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500		

mL/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），GUAIAZULENE（適量，頓用），GLYCEROL（60 mL，1 回），RAMELTEON（8 mg/日），ESZOPICLONE（1 mg/日），ESZOPICLONE（2 mg/日），SPIRONOLACTONE（12.5 mg/日），NICORANDIL（20 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（90 mg/日），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），FUROSEMIDE（70 mg/日），FUROSEMIDE（60 mg/日），PARACETAMOL（300 mg，1 回），FELBINAC（70 mg，頓用），FUROSEMIDE（50 mg/日）

治験薬の投与状況（投与開始日から転帰日まで）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/07/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，2 週に 1 回
2018/07/23～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/09/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，2 週に 1 回
2018/10/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/10/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2018/11/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，4 週に 1 回
2018/12/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，4 週に 1 回
2019/01/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，4 週に 1 回
2019/02/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 µg，4 週に 1 回
2019/03/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 µg，4 週に 1 回
2019/04/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	90 µg，2 週に 1 回
2019/05/28～2019/06/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2019/06/18		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/21	同意取得
2018/07/12	治療期間 I 期開始
2018/08/13	呼吸器内科受診時に低ナトリウム血症の診断を受け，経過観察目的で当院へ入院した．
2018/08/20	当院を退院した．
2018/11/01	血小板異常低値で精査目的にて 2018/11/02 より入院予定となった．
2018/11/02	当院へ入院した．
2018/11/06	当院を退院した．
2019/04/24	呼吸苦を主訴に救急外来を受診し，慢性心不全の急性増悪と診断した．入院加療が必要と判断し，当院へ入院した．利尿剤の内服・静脈注射による薬物療法並びに酸素療法を開始した．
2019/04/25	Hb 値が管理目標まで到達しなかったが，本事象による体液量過剰が原因であることから，治験薬投与量は変更せず 90 µg とした．
2019/06/18（SAE 発現日）	尿毒症症状の進行を認め，BUN 上昇や Na 低下による倦怠感が増強した．腎不全増悪と診断，血液透析を導入することとし，治験中止と判断した．
2019/06/19	血液透析を開始した．
2019/06/25	当院心臓血管外科にて左上腕内シャント設置術を実施した．
2019/07/16	シャント血管発達も良好のため，当院を退院した．今後は他院にて血液透析を継続する．
2019/08/01	追跡調査のため当院外来を受診した．今後は通常診療にてフォロー

日付	内容
2019/08/01（続き）	していくこととした.

治験責任医師コメント

本事象は，合併症（慢性心不全・高血圧）並びにその治療による腎臓への負荷が契機となっており，治験薬並びに治験手順との因果関係は否定できる.

回復の見込みのない不可逆的な事象であり，血液透析により安定した状態が続いている.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患），Dysuria（排尿困難），Hyponatraemia（低ナトリウム血症），Malaise（倦怠感），Urticaria（蕁麻疹），Immune thrombocytopenic purpura（免疫性血小板減少性紫斑病），Hypertension（高血圧），Gastroenteritis（胃腸炎），Cardiac failure acute（急性心不全），Pruritus genital（陰部そう痒症），Constipation（便秘），Insomnia（不眠症），Arthralgia（関節痛）

2.7.6.26　国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）

添付資料：5.3.5.1—7　評価資料
5.3.5.1—9　評価資料

2.7.6.26.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.26－1 に示した.

表 2.7.6.26－1　試験方法

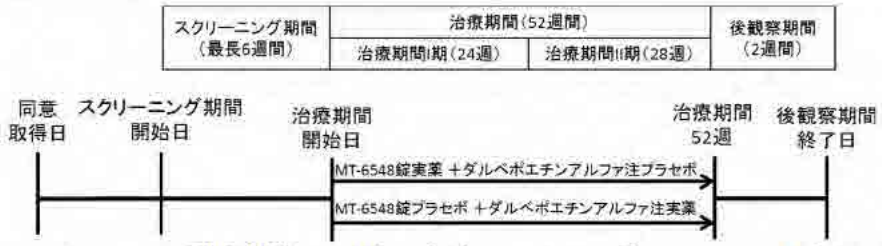
項目	内容
試験課題名	MT-6548 の血液透析を実施中の慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とした第 III 相検証的試験｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬とした二重盲検比較試験｝
試験番号	MT-6548-J03
試験実施国，実施施設数	日本，115 施設
試験実施期間	2018 年 2 月 14 日（最初の被験者の同意取得日） 2018 年 12 月 12 日（最後の被験者の治療期間 I 期終了日） 2019 年 7 月 10 日（最後の被験者の規定来院完了日）
開発のフェーズ	第 III 相
目的	血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下，HD-CKD）に伴う貧血を有し，赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤による治療を受けている患者を対象に，Hb 値を指標とし，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬として MT-6548 の非劣性を検証するとともに，MT-6548 の長期投与時の安全性を検討する.
試験デザイン	多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，並行群間比較試験  スクリーニング期間開始日以降，血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又はトランスフェリン飽和度（以下，TSAT）20%以上を目安とし，これを維持できるよう，鉄剤を投与した．MT-6548 錠を経口鉄剤と同時に服用することは禁止した．経口鉄剤を服用する場合は，MT-6548 錠の服用前後 2 時間以内に経口鉄剤を服用しないよう被験者に指導した. スクリーニング期間開始日以降，鉄含有リン吸着剤の新たな使用は原則禁止した．MT-6548 錠を鉄含有リン吸着剤と同時に服用することは禁止した．鉄含有リン吸着剤を服用する場合は，MT-6548 錠の服用前後 2 時間以内に鉄含有リン吸着剤を服用しないよう被験者に指導した.

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験者数	［計画時］ 治療期間登録被験者数として合計 300 名（MT-6548 群：150 名，darbepoetin 群：150 名） ［治療期間 24 週固定データ解析時］ 有効性解析対象集団｛最大の解析対象集団（以下，FAS）｝：323 名（MT-6548 群：162 名，darbepoetin 群：161 名） 有効性解析対象集団｛治験実施計画書に適合した対象集団（以下，PPS）｝：305 名（MT-6548 群：153 名，darbepoetin 群：152 名） 安全性解析対象集団：323 名（MT-6548 群：162 名，darbepoetin 群：161 名） ［最終固定データ解析時］ 有効性解析対象集団（FAS）：323 名（MT-6548 群：162 名，darbepoetin 群：161 名） 安全性解析対象集団：323 名（MT-6548 群：162 名，darbepoetin 群：161 名）
対象（選択基準及び除外基準）	［選択基準］ 以下の選択基準をすべて満たし，かつ同意能力を有する者を対象とした．選択基準に関する臨床検査は，中央測定の結果を用いて判断した．臨床検査がスクリーニング期間に複数回行われた場合は，最新の検査結果を用いて判断した．透析日に採血する場合は，透析実施前の値を用いて判断した．また，Hb 値は仰臥位で採血された検体を用いて判断した． (1) 同意取得日に 20 歳以上の患者（性別は不問とする） (2) 同意取得日に CKD 診療ガイド 2012（日本腎臓学会編）に基づき慢性腎臓病（以下，CKD）と診断されている患者 (3) スクリーニング期間開始日前 12 週以上，週 3 回の血液透析又は血液透析ろ過のいずれか一方を受けている患者．ただし，在宅血液透析を実施している患者及び腹膜透析を併用している患者を除く (4) スクリーニング期間開始日前 8 週以降，同一の ESA 製剤を同一の経路，同一の間隔（該当する ESA 製剤の添付文書に従った投与間隔であること），以下の用量で投与を受けている患者 （用量） ✓ エポエチンアルファ（遺伝子組換え），エポエチンベータ（遺伝子組換え）及びエポエチンカッパ（遺伝子組換え）：週あたり 9000 国際単位以下 ✓ ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）：週あたり 60 μg 以下 ✓ エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）：4 週あたり 250 μg 以下 (5) スクリーニング期間の平均 Hb 値（最新 2 回の平均値）が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者 (6) スクリーニング期間の最新 2 回の Hb 値の差が 1.5 g/dL 未満の患者 (7) スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上，又は TSAT が 20%以上の患者 (8) スクリーニング期間の葉酸及びビタミン B_{12} が基準値下限以上の患者

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	［除外基準］ 以下の除外基準に 1 つでも該当する者は対象から除外した．除外基準に関する臨床検査は中央測定の結果を用いて判断した．臨床検査がスクリーニング期間に複数回行われた場合は，最新の検査結果を用いて判断した．透析日に採血又は血圧測定する場合は，透析実施前の値を用いて判断した． (1) 同意取得日以降に CKD 以外（鎌状赤血球症，骨髄異形成症候群，骨髄線維症，造血器悪性腫瘍，骨髄腫，溶血性貧血，サラセミア及び赤芽球癆等）が主因の貧血を有する患者 (2) スクリーニング期間開始日前 8 週以降に活動性の出血又は失血があった患者 (3) スクリーニング期間開始日前 8 週以降に赤血球輸血を受けた患者 (4) スクリーニング期間開始日前 8 週以降に，テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者 (5) 治療期間開始日以降，すぐに救済治療や治験薬の休薬等の処置が必要になる可能性があると治験責任（分担）医師が判断した患者 (6) 腎機能が回復し，血液透析又は血液透析ろ過を必要としなくなることが予想される患者 (7) スクリーニング期間の AST，ALT 又は総ビリルビンが基準値上限の 2.5 倍を超えた患者．ただし，ジルベール症候群の患者はこの限りでない (8) スクリーニング期間開始日及び治療期間開始日にコントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 180 mmHg 超又は拡張期血圧が 110 mmHg 超と定義する）を有する患者 (9) スクリーニング期間の眼底検査で以下のいずれかに該当した患者 ✓ 眼底所見を取得できない患者 ✓ 活動性の眼底疾患を有する患者 (10)同意取得日以降に重度の心不全｛ニューヨーク心臓病学会（NYHA）による心不全の重症度分類でクラス IV｝を有する患者 (11)スクリーニング期間開始日前 12 週以降に脳血管障害又は急性冠症候群（不安定狭心症又は心筋梗塞のための入院等）を発症した患者．緊急の冠動脈再建，心不全のための入院が必要となった患者 (12)悪性腫瘍を合併している患者又は悪性腫瘍の既往がある患者．ただし，悪性腫瘍の既往があっても 5 年以上再発が認められない患者（抗がん剤を投与していた場合は最終投与から 5 年以上再発が認められない患者）は除く (13)スクリーニング期間開始日前 12 週以降に深部静脈血栓症又は肺塞栓症を発症又は再発した患者 (14)ヘモジデリン沈着症又はヘモクロマトーシスの合併又は既往を有する患者 (15)臓器移植の既往又は予定がある患者（腎移植待機リストへの登録はこの限りでない），又は造血幹細胞又は骨髄移植の既往を有する患者 (16)治験薬に対するアレルギーを有する患者 (17)同意取得日前 12 週以内又は他の治験の治験薬の半減期の 5 倍以内（いずれか長い期間）に他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた患者 (18)過去に MT-6548 の服用歴がある患者

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(19)低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬に対する忍容性がないことが判明している患者 (20)妊娠可能な女性は治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日後まで，男性は治験期間中及び治験薬の最終投与から 90 日後まで，避妊することに同意が得られない患者 (21)妊娠中，授乳中，妊娠している可能性のある女性患者 (22)その他，治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者
被験薬及び対照薬（ロット番号）	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号：[redacted]，[redacted]） 対照薬： MT-6548 錠プラセボ（ロット番号：[redacted]，[redacted]） ダルベポエチンアルファ注実薬（ロット番号：[redacted]，[redacted]），ダルベポエチンアルファ注プラセボ（ロット番号：[redacted]，[redacted]）
用量及び投与方法	［投与方法］ MT-6548 錠： 1 日 1 回経口投与．食事の前後は問わないが，治療期間を通して可能な限り統一した．また，可能な限り治療期間を通して同じ時刻に投与した． ダルベポエチンアルファ注： 静脈内投与．投与は原則前透析中 2 日後の透析日に行った． ［用量］ MT-6548 錠： (1)　初回投与量 1 日 1 回 300 mg（2 錠） (2)　維持投与量 維持投与量は，1 日 1 回 150～600 mg（1～4 錠）とし，以下に示す用量調節ガイドラインに従い適宜増減した． ダルベポエチンアルファ注： (1)　初回投与量 1)　切替え前にダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の治療を受けていた被験者における初回用量 切替え前のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の投与量を切替え初回用量とし，切替え前の投与間隔を継続した．ただし，切替え前の用量がダルベポエチンアルファ注の用量調節表のいずれの用量にも合致しない場合には，治験責任（分担）医師は被験者の臨床状態や Hb 値を考慮し，用量調節表に記載のある用量のうち，切替え前の用量に近い 2 用量から初回用量を選択した．

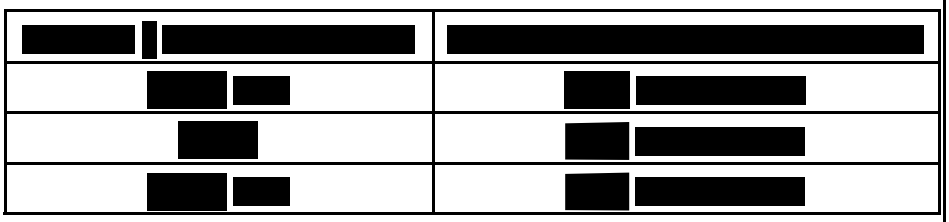
表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用量及び投与方法（続き）</td><td>
2) 切替え前にエポエチンアルファ（遺伝子組換え），エポエチンベータ（遺伝子組換え）又はエポエチンカッパ（遺伝子組換え）の治療を受けていた被験者における初回用量
切替え前にエポエチンアルファ（遺伝子組換え），エポエチンベータ（遺伝子組換え）又はエポエチンカッパ（遺伝子組換え）を週 2 回又は週 3 回投与されている被験者は，表 1 に従いダルベポエチンアルファ注の初回用量を決定し，週 1 回から投与を開始した．切替え前にエポエチンアルファ（遺伝子組換え），エポエチンベータ（遺伝子組換え）又はエポエチンカッパ（遺伝子組換え）を週 1 回又は 2 週に 1 回投与されている被験者は，表 2 に従いダルベポエチンアルファ注の初回用量を決定し，2 週に 1 回から投与を開始した．ただし，切替え前の投与量の合計がそれぞれの用量調節表のいずれにも合致しない場合には，治験責任（分担）医師は被験者の臨床状態や Hb 値を考慮し，表 1 又は表 2 に記載のある用量のうち，切替え前の用量に近い 2 用量から初回用量を選択した．

表 1　エポエチンアルファ，エポエチンベータ又はエポエチンカッパを週 2 回又は週 3 回投与されている被験者の切替え初回用量
<table>
<tr><th>切替え前 1 週間の投与量の合計</th><th>ダルベポエチンアルファ注の初回用量</th></tr>
<tr><td>3,000 IU 以下</td><td>15 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>4,500 IU</td><td>20 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>6,000 IU</td><td>30 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>9,000 IU</td><td>40 μg 又はプラセボ</td></tr>
</table>
表 2　エポエチンアルファ，エポエチンベータ又はエポエチンカッパを週 1 回又は 2 週に 1 回投与されている被験者の切替え初回用量
<table>
<tr><th>切替え前 2 週間の投与量の合計</th><th>ダルベポエチンアルファ注の初回用量</th></tr>
<tr><td>3,000 IU 以下</td><td>15 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>4,500 IU</td><td>20 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>6,000 IU</td><td>30 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>9,000 IU</td><td>40 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>12,000 IU</td><td>60 μg 又はプラセボ</td></tr>
</table>
3) 切替え前にエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の治療を受けていた被験者における初回用量
表 3 に従いダルベポエチンアルファ注の初回用量を決定し，週 1 回から投与を開始した．ただし，切替え前 4 週間の投与量の合計が表 3 のいずれにも合致しない場合には，治験責任（分担）医師は被験者の臨床状態や Hb 値を考慮し，表 3 に記載のある用量のうち，切替え前の用量に近い 2 用量から初回用量を選択した．
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用量及び投与方法（続き）</td><td>なお，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）からの切替え初回用量の選択にあたっては，被験者の臨床状態や Hb 値を考慮し，表 3 の切替え初回用量に準じない用量を選択することも可能とした．

表 3　エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）からの切替え初回用量


(2)　維持投与量
維持投与量は，1 回 5～180 μg，投与間隔は，1 週に 1 回，2 週に 1 回又は 4 週に 1 回とし，以下に示す用量調節ガイドラインに従い適宜増減した．

用量調節ガイドライン
治験責任（分担）医師は，治療期間中 Hb 値をモニターし，必要に応じて治験薬の用量を調節するか投与を中断するか判断する．用量を調節するタイミングは，原則規定来院日及びダルベポエチンアルファ注の投与日とするが，Hb 値の推移より Hb 値の過剰な上昇や低下が懸念される場合等，必要な場合は規定外の来院日を設け，用量調節を行うこととする．原則として，MT-6548 錠及びダルベポエチンアルファ注は同時に用量調節を行う．投与を中断する際は，MT-6548 錠及びダルベポエチンアルファ注いずれも投与を中断し，投与を再開する際は，MT-6548 錠及びダルベポエチンアルファ注いずれも投与を再開する．
仰臥位で採血した検体で HemoCue® Hb201 DM アナライザを用いて Hb 値を測定し，用量調節のための Hb 値は，原則当該測定結果を用いる．透析日に Hb 値を測定する際は，透析前に採血した検体を用いる．用量調節の判断に用いた Hb 値を症例報告書に記録する．なお，HemoCue® Hb201 DM アナライザの測定結果は，治験薬の用量調節のためのみに使用し，有効性及び安全性の解析には用いない．
Hb 値を本治験中 10.0～12.0 g/dL に維持することを目標とし，以下の用量調節アルゴリズムに従う．なお，用量段階は表 4 及び表 5 のとおりとする．

表 4　MT-6548 錠の用量調節表
<table><tr><th>段階</th><th>錠数</th><th>用量</th></tr><tr><td>1</td><td>1 錠</td><td>150 mg 又はプラセボ</td></tr><tr><td>2</td><td>2 錠</td><td>300 mg 又はプラセボ</td></tr><tr><td>3</td><td>3 錠</td><td>450 mg 又はプラセボ</td></tr><tr><td>4</td><td>4 錠</td><td>600 mg 又はプラセボ</td></tr></table></td></tr>
</table>

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用量及び投与方法（続き）</td><td>
表 5　ダルベポエチンアルファ注の用量調節表
<table>
<tr><th>段階</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>1</td><td>5 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>2</td><td>10 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>3</td><td>15 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>4</td><td>20 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>5</td><td>30 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>6</td><td>40 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>7</td><td>50 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>8</td><td>60 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>9</td><td>80 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>10</td><td>100 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>11</td><td>120 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>12</td><td>140 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>13</td><td>160 μg 又はプラセボ</td></tr>
<tr><td>14</td><td>180 μg 又はプラセボ</td></tr>
</table>
用量調節にあたっては，被験者の臨床状態（例：有害事象，体液量減少，体液量過剰等）とともに，Hb 値の上昇速度，低下速度，変動を考慮し，被験者の安全性確保のため，用量調節アルゴリズムに準じない用量を選択することが可能である．その場合，臨床状態を症例報告書に記録する．ただし，MT-6548 錠の増量は 1 錠ずつ行う．
また，用量調節表の最高用量又は最低用量を投与しているため，用量調節アルゴリズムに基づく増量又は減量ができない場合には，投与量を変更しないことが可能であるが，その場合には，治験実施計画書で定めた中止基準に該当するか否かを確認し，該当する場合は治験を中止する．
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

項目	内容
用量及び投与方法（続き）	用量調節アルゴリズム ✓ MT-6548 錠の増量の間隔は原則 4 週間以上，減量の間隔は原則 2 週間以上とする．ダルベポエチンアルファ注の増量及び減量の間隔は原則 2 週間以上とする． ✓ Hb 値が急速に上昇した場合（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*），1 段階減量する． ✓ Hb 値が 10.0 g/dL 未満の場合，1 段階増量する．ただし，Hb 値の急速な上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*）を伴っている場合は増量せず，1 段階減量する． ✓ Hb 値が 11.5 g/dL を超えた場合，1 段階減量する． ✓ Hb 値が 12.0 g/dL を超え 13.0 g/dL 以下となり，かつ Hb 値が急速に上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*）した場合は，治験薬の投与を中断し，12.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で治験薬の投与を再開する． ✓ Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合は，治験薬の投与を中断し，12.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で治験薬の投与を再開する． ✓ （ダルベポエチンアルファ注のみの基準）Hb 値が 10.0～11.5 g/dL で維持されている場合，投与量をその時点での 1 回の投与量の 2 倍とし，投与間隔を週 1 回から 2 週に 1 回又は 2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更することができる． ✓ （ダルベポエチンアルファ注のみの基準）1 回あたり 180 μg を投与しても目標 Hb 値に達しない場合には，投与量を 1 回あたり 80 μg 又は 100 μg とし，投与間隔を 4 週に 1 回から 2 週に 1 回又は 2 週に 1 回から週 1 回に変更する．投与量を 1 回あたり 80 μg とするか 100 μg とするかは，治験責任（分担）医師の判断で決定する． *当該用量調節日の 3～5 週前に測定された Hb 値のうち，4 週前に最も近い Hb 値より Hb 値上昇速度を算出し，0.5 g/dL/週を超えた場合を Hb 値の急速な上昇とする．当該用量調節日の 3～5 週前に Hb 値が測定されていない場合は，5 週以前で直近の Hb 値を用いて Hb 値上昇速度を算出する．
試験期間	スクリーニング期間　最長 6 週間 治療期間　52 週間 後観察期間　2 週間

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	［有効性］ (1)　主要評価項目 治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値（治療期間 24 週固定データのみで評価） (2)　副次評価項目 1)　治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値（最終固定データのみで評価） 2)　治療期間各時点の Hb 値 3)　治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL），10.0 g/dL 未満及び 12.0 g/dL 以上の被験者の割合 (3)　その他の評価項目 1)　ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合 2)　赤血球輸血による救済治療を受けた被験者の割合 3)　治験薬の投与量 4)　MT-6548 群のみ：MT-6548 錠の用量調節の累計回数 5)　鉄剤の投与量 6)　血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合 7)　鉄関連指標｛血清鉄，総鉄結合能（以下，TIBC），TSAT 及び血清フェリチン値｝及びヘプシジンのベースラインからの変化量 8)　ヘマトクリット，赤血球数，網状赤血球（数・率）及びエリスロポエチン（以下，EPO）のベースラインからの変化量 9)　生活の質（以下，QOL）指標（EQ-5D-5L，KDQOL） ［安全性］ (1)　有害事象及び副作用 (2)　臨床検査値 (3)　安静時標準 12 誘導心電図 (4)　ドライウェイト (5)　体重 (6)　バイタルサイン (7)　眼底検査 (8)　胸部 X 線検査 (9)　Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合 (10)　Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者の割合
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.26－2 に示した．

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法	［治療期間 24 週固定データ］ 信頼区間は両側信頼区間とし，信頼係数は 95%とした． 有効性：FAS を対象として，以下の解析を実施した． (1) 主要評価項目 主要評価項目である治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値に対して，投与群ごとにその記述統計量を算出した．反復測定混合モデル（以下，MMRM）を用いて治療期間各評価時期の平均 Hb 値をモデル化した上で，投与群ごとの治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値を求め，投与群ごとの治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値に対する最小二乗平均（以下，LSMean）とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し，LSMean の群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の点推定値とその標準誤差，及び両側 95%信頼区間を算出した．なお，MMRM を用いて求めた MT-6548 群の治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%信頼区間が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に含まれることを確認した後に，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性を検証することとした．群間差の 95%信頼区間の下限が -0.75 g/dL 以上であれば，MT-6548 はダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対して非劣性が認められたとした．なお，PPS を対象に同様の解析を行い，結果の頑健性を検討した．感度分析として，FAS を対象に Tipping point analysis 及び共分散分析（以下，ANCOVA）を用いて評価した． (2) 副次評価項目 1) 治療期間各時点の Hb 値 治療期間各評価時期の Hb 値及びベースラインからの変化量を求め，投与群ごとにその記述統計量を算出した． 2) 治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）の被験者の割合 治療期間各評価時期の Hb 値における目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）の各被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を投与群ごとに示した． (3) その他の評価項目 1) 治験薬の投与量 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間における，MT-6548 錠の 1 日平均服用量及びダルベポエチンアルファ注の週あたりの平均投与量の記述統計量を算出した．治療期間各評価時期における MT-6548 錠の 1 日投与量及びダルベポエチンアルファ注の週あたりの投与量ごとの各被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を投与群ごとに示した． 2) MT-6548 錠の用量調節の累計回数 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間における用量調節の累計回数を算出し，被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を示した．

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	3) 鉄関連指標（血清鉄，TIBC，TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジンのベースラインからの変化量及び変化率 治療期間各評価時期の測定値，ベースラインからの変化量及び変化率を求め，投与群ごとに記述統計量を算出した．また，治療期間各評価時期におけるベースラインからの変化量及び変化量について，MMRM を用いて投与群ごとの LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し，LSMean の群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の点推定値，その標準誤差，両側 95%信頼区間及び p 値を示した． 4) ヘマトクリット，赤血球数，網状赤血球（数・率），平均赤血球容積（以下，MCV），平均赤血球ヘモグロビン量（以下，MCH）及び EPO のベースラインからの変化量 治療期間各評価時期における記述統計量を投与群ごとに算出した．また，ベースラインからの変化量を求め，投与群ごとに記述統計量を算出した．MMRM により投与群ごとの LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し，LSMean の群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の点推定値，その標準誤差，両側 95%信頼区間及び p 値を示した．なお，ヘマトクリット，赤血球数，網状赤血球（数・率）については darbepoetin 群の変化量における前後比較及び darbepoetin 群との比較の解析は実施しなかった． 安全性：安全性解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した． (1) 有害事象及び副作用 有害事象及び副作用が治験薬投与後から治療期間 24 週（中止した場合には，後観察期間の終了）までに少なくとも 1 回認められた被験者数（以下，発現被験者数）及び発現割合を投与群ごとに算出した．また，国際医薬用語集日本語版（以下，MedDRA/J）Version 20.1（以下，同様）の器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）で分類される個別の有害事象の発現被験者数及び発現割合を投与群ごとに算出した． 有害事象及び副作用について，程度別，発現時期（12 週間隔）別，発現時までの累積投与量別及び休薬前後別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現被験者数及び発現割合を投与群ごとに算出した． 有害事象及び副作用について，発現直前の投与量別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現件数及び各投与量の総曝露期間に対する発現率を投与群ごとに算出した． (2) 臨床検査値，安静時標準 12 誘導心電図，ドライウェイト，体重，バイタルサイン，眼底検査，胸部 X 線検査 計量値は治療期間各評価時期ごとに投与群別の記述統計量を算出した．併せてベースラインからの変化量の投与群別の記述統計量を算出した．計数値は治療期間各評価時期における判定結果ごとの頻度集計を投与群別に行った．

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(3) Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間及び治療期間開始日から治療期間 24 週までの全期間における Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上であることが確認された被験者数とその割合を投与群ごとに示した． (4) Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満であることが確認された被験者の割合 Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満であることが確認された被験者について「Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合」と同様の解析を行った． (5) Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者の割合 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間及び治療期間開始日から治療期間 24 週までの全期間における Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者数とその割合を投与群ごとに示した． (6) 減量・休薬前後の Hb 値の記述統計量 治験薬（実薬）の減量・休薬時及び減量・休薬後の Hb 値の記述統計量を投与群ごとに算出した．また，治験薬（実薬）の減量・休薬後の減量・休薬時からの変化量を求め，投与群ごとに記述統計量を算出した． ［最終固定データ］ 信頼区間は両側信頼区間とし，信頼係数は 95%とした． 有効性：FAS を対象として，以下の解析を実施した． (1) 副次評価項目 1) 治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値 治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値に対して，投与群ごとにその記述統計量を算出した．MMRM を用いて各評価時期の平均 Hb 値をモデル化した上で，投与群ごとの治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値を求め，投与群ごとの治療期間 48 週及び 52 週の平均 Hb 値に対する LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した． 2) 治療期間各時点の Hb 値 治療期間各評価時期の Hb 値及びベースラインからの変化量を求め，投与群ごとにその記述統計量を算出した． 3) 治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）の被験者の割合 治療期間各評価時期の Hb 値における目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）の各被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を投与群ごとに示した．

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(2) その他の評価項目 1) 治験薬の投与量 治療期間開始日以降，治療期間 52 週までの各規定来院間における，MT-6548 の 1 日平均投与量の記述統計量を算出した．治療期間各評価時期における MT-6548 錠の 1 日投与量ごとの各被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を投与群ごとに示した． 2) MT-6548 錠の用量調節の累計回数 治療期間開始日以降，治療期間 52 週までの各規定来院間に用量調節を行った被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を示した． 3) 鉄関連指標（血清鉄，TIBC，TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジンのベースラインからの変化量及び変化率 治療期間各評価時期の測定値，ベースラインからの変化量及び変化率を求め，投与群ごとに記述統計量を算出した．また，治療期間各評価時期におけるベースラインからの変化量及び変化率について，MMRM を用いて投与群ごとの LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し，LSMean の群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の点推定値，その標準誤差，両側 95%信頼区間及び p 値を示した． 4) ヘマトクリット，赤血球数，網状赤血球（数・率），MCV，MCH 及び EPO のベースラインからの変化量 治療期間各評価時期における記述統計量を投与群ごとに算出した．また，ベースラインからの変化量を求め，投与群ごとに記述統計量を算出した．MMRM により投与群ごとの変化量の LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出し，LSMean の群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の点推定値，その標準誤差，両側 95%信頼区間及び p 値を示した．なお，ヘマトクリット，赤血球数，網状赤血球（数・率）については darbepoetin 群の変化量における前後比較及び darbepoetin 群との比較の解析は実施しなかった．

表 2.7.6.26－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	安全性：安全性解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した． (1) 有害事象及び副作用 有害事象及び副作用が治験薬投与後から後観察期間の終了までに少なくとも 1 回認められた被験者数（以下，発現被験者数）及び発現割合を投与群ごとに算出した．また，MedDRA/J Version 20.1 の SOC 及び PT で分類される個別の有害事象の発現被験者数及び発現割合を投与群ごとに算出した． 有害事象及び副作用について，程度別，発現時期別，発現時までの累積投与量別及び休薬前後別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現被験者数及び発現割合を投与群ごとに算出した． 有害事象及び副作用について，発現直前の投与量別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現件数及び各投与量の総曝露期間に対する発現率を投与群ごとに算出した． (2) 臨床検査値，安静時標準 12 誘導心電図，標準化透析量，ドライウェイト，体重，バイタルサイン，眼底検査，胸部 X 線検査 計量値は治療期間各評価時期ごとに投与群別の記述統計量を算出した．併せてベースラインからの変化量の投与群別の記述統計量を算出した．計数値は治療期間各評価時期における判定結果ごとの頻度集計を投与群別に行った． (3) Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合 治療期間開始日以降，治療期間 52 週までの各規定来院間及び治療期間開始日から治療期間 52 週までの全期間における Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上であることが確認された被験者数とその割合を投与群ごとに示した． (4) Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満であることが確認された被験者の割合 Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満であることが確認された被験者について「Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合」と同様の解析を行った． (5) Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者の割合 治療期間開始日以降，治療期間 48 週までの各規定来院間及び治療期間開始日から治療期間 48 週までの全期間における Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者数とその割合を投与群ごとに示した． (6) 減量・休薬前後の Hb 値の記述統計量 治験薬の減量・休薬時及び減量・休薬後の Hb 値の記述統計量を投与群ごとに算出した．また，治験薬の減量・休薬後の減量・休薬時からの変化量を求め，投与群ごとに記述統計量を算出した．

表 2.7.6.26－2 検査，観察スケジュール

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

[a] スクリーニング期間は最長 6 週間とした．スクリーニング期間開始日からスクリーニング期間来院 2 及びスクリーニング期間来院 2 から治療期間開始日は検査結果を確認してから移行することとした．必要に応じて再検査を可能とした．

[b] 治療期間の規定来院日は前透析中 2 日後の透析日としたが，困難な場合は前透析中 1 日後の透析日とした．

[c] 治療期間前中止の場合は実施しなかった．

[d] 眼底検査及び胸部 X 線検査はスクリーニング期間中に 1 回実施した．また，治療期間 20 週～24 週及び 48 週～52 週の間に 1 回実施した．治療期間中止の場合は可能な限り中止後 14 日以内に実施した．

[e] 体重は透析の前後で測定した．

[f] スクリーニング期間中，透析日に測定を行う際は，透析前に実施した．

[g] 治療期間中の検査は，透析日の透析前に実施した．

[h] 妊娠可能な女性のみ行った．

[i] Hb 値は仰臥位で採血した検体を用いて測定した．

[j] Hb 値のみ測定した．

[k] 尿素窒素のみ，治療期間開始日，治療期間 24 週，52 週及び治療期間中止日は透析の前後で測定した．

[l] 可能な限り採血前に測定した．また，5 分間安静にした後，座位にて測定した．

[m] 可能な限り採血前に測定した．また，5 分間安静にした後，仰臥位にて測定した．

[n] 有害事象調査は治験薬投与後より開始した．

[o] 遺伝子解析試験に同意が得られた被験者に対して治療期間 2 週以降のできるだけ早い時点で 1 回採血を実施した．

[p] 血漿タンパク結合率試験に同意が得られた被験者に対して，治験薬の投与を開始する前に 1 回採血を実施した．採血は透析日の透析前に実施した．

[q] 被験者手持ちの薬剤残数に応じ，MT-6548 錠を処方した．1 つのボトルを使い切ってから次のボトルを開封するよう指導した．

[r] 用量を調節するタイミングは，原則規定来院日及びダルベポエチンアルファ注の投与日としたが，Hb 値の推移より Hb 値の過剰な上昇や低下が懸念される場合等，必要な場合は追加の来院日を設け，用量調節を行うこととした．

[s] 初回服用は，治療期間開始日の規定の検査終了後に行った．

[t] 初回投与は，治療期間開始日の規定の検査終了後に行った．ただし，透析後に実施する検査は，可能な範囲で初回投与前に実施した．

2.7.6.26.2　治療期間 24 週固定データ

2.7.6.26.2.1　結果の要約

2.7.6.26.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.26－1 に示した.

同意登録被験者数は 475 名であり，そのうち 152 名が治療期間移行前に脱落し，323 名が MT-6548 群又は darbepoetin 群に割付けられた. 各群の被験者数は MT-6548 群 162 名, darbepoetin 群 161 名であった．治療期間 I 期中に中止した被験者は MT-6548 群で 26 名，darbepoetin 群で 9 名であり，MT-6548 群は 136 名，darbepoetin 群では 152 名が治療期間 I 期を完了した.

治療期間 I 期中に中止した被験者の割合及び理由を表 2.7.6.26－3，休薬に至った理由を表 2.7.6.26－4 に示した.

治療期間 I 期中に中止した被験者の割合は，MT-6548 群 16.0%（26／162 名），darbepoetin 群 5.6%（9／161 名）であった．中止理由は，「被験者からの申し入れ」が MT-6548 群 10 名，darbepoetin 群 2 名，「有害事象」が MT-6548 群 10 名，darbepoetin 群 4 名，「24 週後の規定検査終了前の救済治療の実施」が MT-6548 群 2 名，darbepoetin 群 1 名，「過粘稠度症候群又は Hb 値コントロール困難」が MT-6548 群 4 名，darbepoetin 群 0 名及び「その他，治験責任（分担）医師判断」が MT-6548 群 0 名，darbepoetin 群 2 名であった．中止理由が「過粘稠度症候群又は Hb 値コントロール困難」の MT-6548 群 4 名の中止日の Hb 値は 6.6 g/dL，7.4 g/dL，8.4 g/dL 及び 12.7 g/dL であった．なお，有害事象として過粘稠度症候群は報告されなかった．また，「その他，治験責任（分担）医師判断」により中止した darbepoetin 群 2 名の中止理由の詳細は，「Because he becomes the changing hospital and has difficulty with clinical trial continuation.」及び「it is difficult to continue the trial to the decrease in platelet white blood cell result of the blood test before the treatment period.」と報告された.

治療期間 I 期中の休薬は MT-6548 群 32 回，darbepoetin 群 19 回であり，休薬理由は，「Hb 値の推移」が MT-6548 群で 13 回，darbepoetin 群で 4 回，「有害事象」が MT-6548 群で 9 回，darbepoetin 群で 7 回，「用量調節アルゴリズムに準じた休薬」が MT-6548 群 8 回，darbepoetin 群 8 回及び「その他」が MT-6548 群で 3 回，darbepoetin 群 0 回であった.

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

各解析対象集団に含まれる被験者の内訳を表 2.7.6.26－5 に示した.

治療期間 I 期に移行した 323 名（MT-6548 群 162 名，darbepoetin 群 161 名）すべてを FAS 及び安全性解析対象集団とした.

PPS から除外した被験者は 18 名（MT-6548 群 9 名，darbepoetin 群 9 名）であり，PPS に該当した被験者は 305 名（MT-6548 群 153 名，darbepoetin 群 152 名）であった．PPS 除外の理由は，8 名が「併用禁止薬剤・療法の規定に抵触した被験者（MT-6548 群 4 名，darbepoetin 群 4 名）」，7 名が「選択基準違反（MT-6548 群 4 名，darbepoetin 群 3 名）」，2 名が「MT-6548 錠 150

mg の服用遵守割合又はダルベポエチンアルファ注実薬の投与遵守割合が 80%未満の被験者（MT-6548 群 1 名，darbepoetin 群 1 名）」及び 1 名が「その他（MT-6548 群 0 名，darbepoetin 群 1 名）」であった.

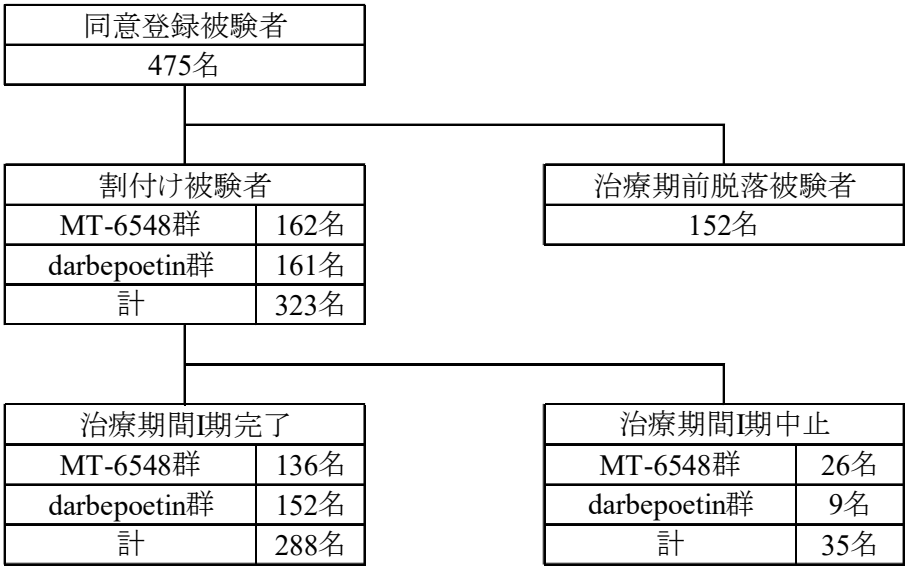


図 2.7.6.26－1　被験者の内訳

5.3.5.1—7 図 10.1—1 より引用

表 2.7.6.26－3　治療期間 I 期中に中止した被験者の割合及び理由（治療期間 I 期移行例）

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

Data Source: Listing 16.2.1.4
Source: t_14_1_2_1.sas

5.3.5.1—7 表 10.1—1 より引用

表 2.7.6.26－4　休薬に至った理由（治療期間 I 期移行例）

	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Number of study drug interruption during treatment period 1	N[a]	32	19
Based on dose adjustment algorithm	n (%)	8 (25.0)	8 (42.1)
Not based on dose adjustment algorithm	n (%)	24 (75.0)	11 (57.9)
Adverse events	n (%)	9 (28.1)	7 (36.8)
Decreased body fluid volume	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increased body fluid volume	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Change of Hb	n (%)	13 (40.6)	4 (21.1)
Treated with maximum or minimum dose	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	n (%)	3 (9.4)	0 (0.0)

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

5.3.5.1—7 表 10.1—2 より引用

表 2.7.6.26－5　各解析対象集団に含まれる被験者の内訳（治療期間 I 期移行例）

	Statistic	MT-6548	darbepoetin
Subjects enrolled in Treatment Period 1	N	162	161
Subjects completed	n (%)	136 (84.0)	152 (94.4)
Subjects withdrawn	n (%)	26 (16.0)	9 (5.6)
Subjects received rescue therapy	n (%)	6 (3.7)	1 (0.6)
Subjects in FAS	n (%)	162 (100.0)	161 (100.0)
Subjects excluded from FAS	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects in PPS	n (%)	153 (94.4)	152 (94.4)
Subjects excluded from PPS	n (%)	9 (5.6)	9 (5.6)
Subjects in Safety Analysis Set	n (%)	162 (100.0)	161 (100.0)
Subjects excluded from Safety Analysis Set	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects in PK Analysis Set	n (%)	155 (95.7)	-
Subjects excluded from PK Analysis Set	n (%)	7 (4.3)	-

Data Source: Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.2.1, Listing 16.2.2.9, Listing 16.2.2.10, Listing 16.2.2.11
Source: t_14_1_1_1.sas

5.3.5.1—7 表 11.1—1 より引用

2.7.6.26.2.1.2 被験者背景

FAS に対する人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.26－6 に示した.

男性の割合は MT-6548 群で 64.2%，darbepoetin 群で 67.7%であった．同意取得時年齢の平均値±SD は，MT-6548 群で 66.0±11.3 歳，darbepoetin 群で 64.9±11.7 歳，ドライウェイトの平均値±SD は，MT-6548 群で 58.11±11.88 kg，darbepoetin 群で 58.83±13.80 kg であった．ベースラインの Hb 値の平均値±SD は，MT-6548 群で 10.73±0.73 g/dL，darbepoetin 群で 10.73±0.72 g/dL であった．ベースライン前に使用していた ESA 製剤の種類は，エポエチン｛エポエチンアルファ（遺伝子組換え），エポエチンベータ（遺伝子組換え）及びエポエチンカッパ（遺伝子組み換え)｝，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）でそれぞれ，MT-6548 群で 30.2%，59.9%及び 9.9%，darbepoetin 群で 32.9%，55.9%及び 11.2%であった．ベースライン前に使用していた ESA 製剤の週あたりの平均投与量±SD は，エポエチン，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）でそれぞれ MT-6548 群 3704.082±2118.048 IU，17.242±12.202 μg 及び 18.750±12.076 μg，darbepoetin 群で 4783.019±3182.750 IU，18.667±14.138 μg 及び 22.917±17.416 μg であった.

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

表 2.7.6.26－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Sex	Male	n (%)	104 (64.2)	109 (67.7)
	Female	n (%)	58 (35.8)	52 (32.3)
Age at Informed Consent (years)		N	162	161
		Mean	66.0	64.9
		SD	11.3	11.7
		Median	68.0	67.0
		Minimum, Maximum	(29, 83)	(30, 89)
	<65	n (%)	61 (37.7)	68 (42.2)
	>=65	n (%)	101 (62.3)	93 (57.8)
	<75	n (%)	124 (76.5)	129 (80.1)
	>=75	n (%)	38 (23.5)	32 (19.9)
Duration of Anemia from CKD (years)		N	161	161
		Mean	7.61	7.60
		SD	6.15	7.11
		Median	5.92	5.83
		Minimum, Maximum	(0.3, 29.2)	(0.3, 35.5)
	<1	n (%)	6 (3.7)	4 (2.5)
	1<= to <5	n (%)	65 (40.4)	67 (41.6)
	>=5	n (%)	90 (55.9)	90 (55.9)
Height (cm)		N	162	161
		Mean	160.72	161.76
		SD	9.04	8.90
		Median	161.30	162.20
		Minimum, Maximum	(141.2, 184.1)	(135.4, 186.0)
Dry Weight (kg)		N	162	161
		Mean	58.11	58.83
		SD	11.88	13.80
		Median	56.15	58.00
		Minimum, Maximum	(38.2, 102.7)	(34.0, 109.5)

表 2.7.6.26－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
BMI (kg/m²)		N	162	161
		Mean	22.38	22.38
		SD	3.42	4.53
		Median	21.75	21.50
		Minimum, Maximum	(16.2, 32.9)	(14.3, 43.5)
	<25	n (%)	122 (75.3)	129 (79.5)
	>=25	n (%)	40 (24.7)	33 (20.5)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	n (%)	162 (100.0)	161 (100.0)
	Hispanic or Latino	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race	Asian (Japanese)	n (%)	162 (100.0)	161 (100.0)
	Asian (Other)	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smoking Status	Never Smoked	n (%)	73 (45.1)	74 (46.0)
	Ex-Smoker	n (%)	68 (42.0)	62 (39.5)
	Current Smoker	n (%)	21 (13.0)	25 (15.5)
Etiology of CKD		NI	162	161
	Diabetes	n (%)	29 (17.9)	40 (24.8)
	Hypertension	n (%)	20 (12.3)	22 (13.7)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	n (%)	62 (38.3)	64 (39.8)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	n (%)	4 (2.5)	1 (0.6)
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	n (%)	18 (11.1)	10 (6.2)
	Neoplasms/Tumors	n (%)	0 (0.0)	1 (0.6)
	Unknown	n (%)	25 (15.4)	20 (12.4)
	Other	n (%)	6 (3.7)	7 (4.3)
Complications	Yes	n (%)	162 (100.0)	161 (100.0)
	No	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	Yes	n (%)	152 (93.8)	147 (91.3)
	No	n (%)	10 (6.2)	14 (8.7)
Diabetes	Yes	n (%)	35 (21.6)	49 (30.4)
	No	n (%)	127 (78.4)	112 (69.6)
Dyslipidaemia	Yes	n (%)	59 (36.4)	79 (49.1)
	No	n (%)	103 (63.6)	82 (50.9)

表 2.7.6.26－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Baseline Hb (g/dL)		N	162	161
		Mean	10.73	10.73
		SD	0.73	0.72
		Median	10.65	10.70
		Minimum, Maximum	(8.8, 12.6)	(8.6, 12.3)
	<10	n (%)	24 (14.8)	25 (15.5)
	10<= to <11	n (%)	77 (47.5)	76 (47.2)
	>=11	n (%)	61 (37.7)	60 (37.3)
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	n (%)	161 (99.4)	161 (100.0)
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	n (%)	1 (0.6)	0 (0.0)
	AST >80 or ALT >90	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baseline CRP (mg/dL)		N	162	161
		Mean	0.275	0.315
		SD	0.910	0.852
		Median	0.060	0.060
		Minimum, Maximum	(0.01, 10.40)	(0.01, 7.13)
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)		N	162	161
		Mean	144.64	139.98
		SD	139.61	98.29
		Median	114.00	118.00
		Minimum, Maximum	(12.5, 1230.0)	(13.3, 644.0)
	<100	n (%)	64 (39.5)	70 (43.5)
	>=100	n (%)	98 (60.5)	91 (56.5)
Baseline TSAT (%)		N	162	161
		Mean	28.6	26.9
		SD	10.6	9.4
		Median	27.0	25.0
		Minimum, Maximum	(10, 73)	(10, 64)
	<20	n (%)	31 (19.1)	36 (22.4)
	>=20	n (%)	131 (80.9)	125 (77.6)

表 2.7.6.26－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

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

表 2.7.6.26－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Prior ESA Treatment: Frequency	Epoetin	N1	49	53
	One time per week	n (%)	4 (8.2)	3 (5.7)
	Two times per week	n (%)	26 (53.1)	20 (37.7)
	Three times per week	n (%)	19 (38.8)	30 (56.6)
	Every 2 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Darbepoetin alfa	N1	97	90
	One time per week	n (%)	95 (97.9)	89 (98.9)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	2 (2.1)	1 (1.1)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Epoetin beta pegol	N1	16	18
	One time per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	5 (31.3)	8 (44.4)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	9 (56.3)	9 (50.0)
	Other	n (%)	2 (12.5)	1 (5.6)
	Other ESA	N1	0	0
	One time per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.26－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (unit)	Epoetin (IU)	N1	49	53
		Mean	3704.082	4783.019
		SD	2118.048	3182.750
		Median	3000.000	4500.000
		Minimum, Maximum	(750.00, 9000.00)	(1500.00, 18000.00)
	Darbepoetin alfa (ug)	N1	97	90
		Mean	17.242	16.667
		SD	12.202	14.138
		Median	15.000	15.000
		Minimum, Maximum	(5.00, 60.00)	(5.00, 60.00)
	Epoetin beta pegol (ug)	N1	16	18
		Mean	18.750	22.917
		SD	12.076	17.416
		Median	12.500	18.750
		Minimum, Maximum	(6.25, 50.00)	(6.25, 62.50)
Type of Hemodialysis at Baseline	Hemodialysis	n (%)	103 (63.6)	95 (59.0)
	Hemodiafiltration	n (%)	59 (36.4)	66 (41.0)
Duration of Hemodialysis (year)		N	162	161
		Mean	7.40	7.56
		SD	6.67	7.85
		Median	4.96	5.00
		Minimum, Maximum	(0.3, 32.8)	(0.3, 35.5)
Frequency of Hemodialysis	3 x per week	n (%)	162 (100.0)	161 (100.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note(s): N1: number of subjects who had the data of the characteristic; Epoetin means Epoetin alfa, Epoetin beta or Epoetin Kappa.
Note(s): The total percentages about Etiology of CKD add to more than 100 because subjects could have more than one etiology.
Data Source: Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.2.2, Listing 16.2.2.3, Listing 16.2.2.6, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.2, Listing 16.2.4.8, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.3, Listing 16.2.6.4
Source: t_14_1_3_1_1.sas

5.3.5.1—7 表 11.2—1 より引用

2.7.6.26.2.1.3 有効性

(1) 服用遵守割合

FAS の治療期間 I 期における MT-6548 錠 150 mg 及びダルベポエチンアルファ注実薬の服用／投与遵守割合を表 2.7.6.26－7 に示した.

MT-6548 群の服用遵守割合の平均値±SD は 98.58±3.44%，darbepoetin 群の投与遵守割合の平均値±SD は 99.71±1.79%であった.

表 2.7.6.26－7　治験薬の服用／投与遵守割合（FAS）

	Statistic	MT-6548 (N=162)	darbepoetin (N=161)
Compliance (%)	Mean	98.88	99.71
	SD	3.44	1.79
	Median	100.00	100.00
	Minimum, Maximum	(72.7, 100.0)	(79.2, 100.0)
Category			
<80%	n (%)	1 (0.6)	1 (0.6)
>=80%	n (%)	161 (99.4)	160 (99.4)

Data Source: Listing 16.2.3.3
Source: t_14_1_4_1_1.sas

5.3.5.1—7 表 11.3—1 より引用

(2)　主要評価項目

1)　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.6.26－8 に示した.

主要評価項目である MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 10.61 g/dL 及び 10.45～10.76 g/dL，darbepoetin 群で 10.65 g/dL 及び 10.50～10.80 g/dL であった．いずれの群も 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の 95%CI は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった.

また，MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は -0.05 g/dL 及び -0.26～0.17 g/dL であった．群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された.

PPS を対象とした MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.6.26－9 に示した．MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は -0.05 g/dL 及び -0.26～0.17 g/dL であった．群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため，FAS と同様，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が示され，結果の頑健性が確認された.

また，主要評価項目の感度分析のため，Tipping point analysis 及び ANCOVA を用いた解析を実施した．Tipping point analysis の結果を表 2.7.6.26－10，ベースラインの Hb 値を共変量として ANCOVA を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.6.26－11 に示した．Tipping point analysis で得られた Tipping point は K= -5.5（MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群の差に対するパーセント：11732.8%）となり，Tipping point における 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は, -0.45 g/dL 及び -0.75～ -0.16 g/dL であった．K= -5.5 までは群間差の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上となり，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が示された．ANCOVA を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は -0.13 g/dL 及び -0.32～0.07 g/dL であった．群間差（MT-6548 群 － darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が示された．Tipping point での K 値が十分に小さかったこと及び ANCOVA を用いた解析が MMRM を用いた結果と同様，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が示されたことから，結果の頑健性が確認された.

表 2.7.6.26－8　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	160	10.74 (0.72)	10.61	0.08	(10.45, 10.76)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	160	10.74 (0.72)	10.65	0.08	(10.50, 10.80)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.05	0.11	(-0.26, 0.17)

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

5.3.5.1—7 表 11.4.1—1 より引用

表 2.7.6.26－9　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（MMRM，PPS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	152	10.73 (0.72)	10.58	0.08	(10.42, 10.73)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	151	10.76 (0.73)	10.63	0.08	(10.48, 10.78)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.05	0.11	(-0.26, 0.17)

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

5.3.5.1—7 表 14.2.1.2.2 より引用

表 2.7.6.26－10　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（Tipping point analysis，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	160	10.74 (0.72)	10.61	0.08	(10.45, 10.76)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	160	10.74 (0.72)	10.65	0.08	(10.50, 10.80)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.05	0.11	(-0.26, 0.17)
Tipping point analysis K=-5.5 (11732.8%)						
MT-6548	Week 20 and Week 24			10.20	0.11	(9.99, 10.42)
darbepoetin	Week 20 and Week 24			10.66	0.10	(10.45, 10.86)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.45	0.15	(-0.75, -0.16)

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

5.3.5.1—7 表 14.2.1.3 より引用

表 2.7.6.26－11　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値（ANCOVA，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	157	10.75 (0.73)	10.54	0.07	(10.40, 10.67)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	159	10.73 (0.72)	10.66	0.07	(10.53, 10.80)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.13	0.10	(-0.32, 0.07)

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

5.3.5.1—7 表 14.2.1.4 より引用

(3)　貧血治療効果（切替え維持効果）

1)　Hb 値の推移

Hb 値の平均値の推移を図 2.7.6.26－2，Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.26－12 に示した．また，MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.26－13 に示した．

MT-6548 群，darbepoetin 群ともに Hb 値の平均値は ESA 製剤からの切り替え後に急な変動なく推移し，24 週間にわたり目標範囲内で維持した．

MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 10.59 g/dL 及び 10.45～10.72 g/dL，darbepoetin 群で 10.63 g/dL 及び 10.50～10.76 g/dL であった．

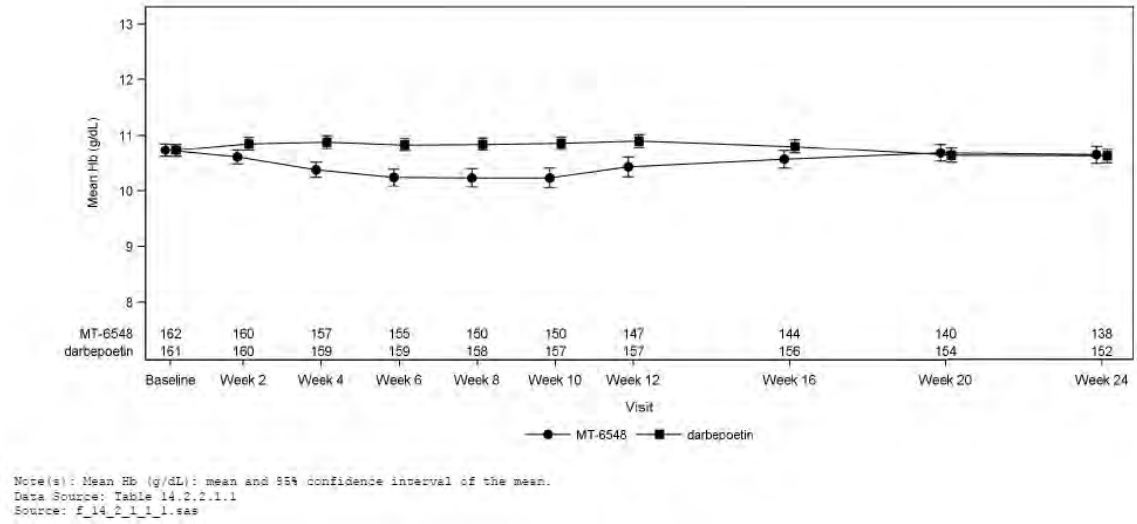


図 2.7.6.26－2　Hb 値の推移（FAS）

5.3.5.1—7 図 11.4.1—1 より引用

表 2.7.6.26－12　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）

Treatment Group	Visit	Absolute N	Absolute Mean	Absolute SD	Absolute Median	Absolute Minimum, Maximum	Absolute 95% CI	Change from Baseline N	Change from Baseline Mean	Change from Baseline SD	Change from Baseline Median	Change from Baseline Minimum, Maximum	Change from Baseline 95% CI	p value
MT-6548	Baseline	162	10.73	0.73	10.65	(8.8, 12.6)	(10.62, 10.85)							
	Week 2	160	10.61	0.79	10.70	(8.3, 12.9)	(10.49, 10.73)	160	-0.13	0.55	-0.05	(-1.7, 1.3)	(-0.22, -0.05)	0.003
	Week 4	157	10.38	0.87	10.30	(7.7, 12.4)	(10.24, 10.52)	157	-0.37	0.80	-0.40	(-2.3, 1.3)	(-0.50, -0.24)	<0.001
	Week 6	155	10.24	0.97	10.10	(7.2, 13.2)	(10.09, 10.40)	155	-0.51	0.97	-0.40	(-3.2, 1.6)	(-0.66, -0.36)	<0.001
	Week 8	150	10.24	1.01	10.30	(6.8, 13.0)	(10.08, 10.40)	150	-0.51	1.12	-0.50	(-3.3, 2.6)	(-0.69, -0.33)	<0.001
	Week 10	150	10.24	1.07	10.30	(6.7, 12.8)	(10.06, 10.41)	150	-0.51	1.24	-0.45	(-3.7, 2.3)	(-0.71, -0.31)	<0.001
	Week 12	147	10.43	1.08	10.50	(7.4, 13.3)	(10.25, 10.61)	147	-0.32	1.30	-0.30	(-3.9, 3.7)	(-0.53, -0.11)	0.003
	Week 16	144	10.57	0.97	10.60	(7.5, 12.9)	(10.41, 10.73)	144	-0.17	1.25	-0.10	(-4.1, 2.6)	(-0.38, 0.04)	0.105
	Week 20	140	10.69	0.90	10.70	(8.3, 13.1)	(10.54, 10.84)	140	-0.04	1.13	0.00	(-2.9, 2.6)	(-0.23, 0.14)	0.644
	Week 24	138	10.65	0.92	10.70	(8.0, 13.3)	(10.50, 10.81)	138	-0.09	1.10	0.00	(-3.6, 2.3)	(-0.27, 0.10)	0.345
	Week 24 (LOCF)	161	10.47	1.07	10.60	(6.6, 13.3)	(10.30, 10.63)	161	-0.27	1.22	-0.20	(-3.9, 2.3)	(-0.46, -0.08)	0.005
darbepoetin	Baseline	161	10.73	0.72	10.70	(8.6, 12.3)	(10.62, 10.84)							
	Week 2	160	10.85	0.74	10.80	(9.1, 12.6)	(10.73, 10.96)	160	0.11	0.48	0.10	(-1.4, 1.4)	(0.03, 0.19)	-
	Week 4	159	10.88	0.71	10.80	(8.8, 12.9)	(10.77, 10.99)	159	0.15	0.57	0.10	(-1.5, 2.0)	(0.06, 0.24)	-
	Week 6	159	10.83	0.69	10.70	(9.4, 12.8)	(10.72, 10.94)	159	0.10	0.74	0.10	(-2.1, 2.0)	(-0.01, 0.22)	-
	Week 8	158	10.84	0.68	10.80	(9.4, 13.1)	(10.74, 10.95)	158	0.10	0.80	0.00	(-2.0, 2.3)	(-0.02, 0.23)	-
	Week 10	157	10.86	0.72	10.90	(9.5, 13.1)	(10.75, 10.98)	157	0.13	0.94	0.00	(-2.4, 3.2)	(-0.02, 0.28)	-
	Week 12	157	10.90	0.72	10.90	(8.5, 12.9)	(10.79, 11.01)	157	0.17	1.00	0.10	(-3.1, 3.0)	(0.01, 0.32)	-
	Week 16	156	10.80	0.76	10.80	(8.8, 13.2)	(10.68, 10.92)	156	0.06	1.17	0.00	(-2.9, 3.9)	(-0.12, 0.25)	-
	Week 20	154	10.65	0.81	10.60	(8.9, 12.5)	(10.52, 10.78)	154	-0.10	1.21	-0.10	(-3.0, 3.9)	(-0.29, 0.09)	-
	Week 24	152	10.63	0.77	10.70	(8.6, 13.3)	(10.50, 10.75)	152	-0.12	1.10	-0.10	(-2.5, 3.3)	(-0.29, 0.06)	-
	Week 24 (LOCF)	161	10.66	0.78	10.70	(8.6, 13.3)	(10.54, 10.78)	161	-0.07	1.11	-0.10	(-2.5, 3.3)	(-0.25, 0.10)	-

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

5.3.5.1—7 表 14.2.2.1.1 より引用

表 2.7.6.26－13　各評価時点の Hb 値（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	160	10.74 (0.72)	10.61	0.07	(10.48, 10.74)
	Week 4	157	10.75 (0.73)	10.37	0.07	(10.24, 10.50)
	Week 6	155	10.75 (0.73)	10.23	0.07	(10.10, 10.36)
	Week 8	150	10.74 (0.73)	10.21	0.07	(10.08, 10.34)
	Week 10	150	10.75 (0.73)	10.21	0.07	(10.08, 10.34)
	Week 12	147	10.75 (0.73)	10.37	0.07	(10.24, 10.51)
	Week 16	144	10.74 (0.73)	10.50	0.07	(10.36, 10.63)
	Week 20	140	10.73 (0.73)	10.63	0.07	(10.49, 10.76)
	Week 24	138	10.74 (0.73)	10.59	0.07	(10.45, 10.72)
darbepoetin	Week 2	160	10.74 (0.72)	10.85	0.07	(10.72, 10.98)
	Week 4	159	10.73 (0.72)	10.88	0.07	(10.75, 11.01)
	Week 6	159	10.73 (0.72)	10.84	0.07	(10.70, 10.97)
	Week 8	158	10.74 (0.72)	10.84	0.07	(10.71, 10.97)
	Week 10	157	10.73 (0.71)	10.87	0.07	(10.74, 11.00)
	Week 12	157	10.73 (0.71)	10.91	0.07	(10.77, 11.04)
	Week 16	156	10.74 (0.71)	10.81	0.07	(10.68, 10.94)
	Week 20	154	10.75 (0.71)	10.65	0.07	(10.52, 10.78)
	Week 24	152	10.75 (0.71)	10.63	0.07	(10.50, 10.76)

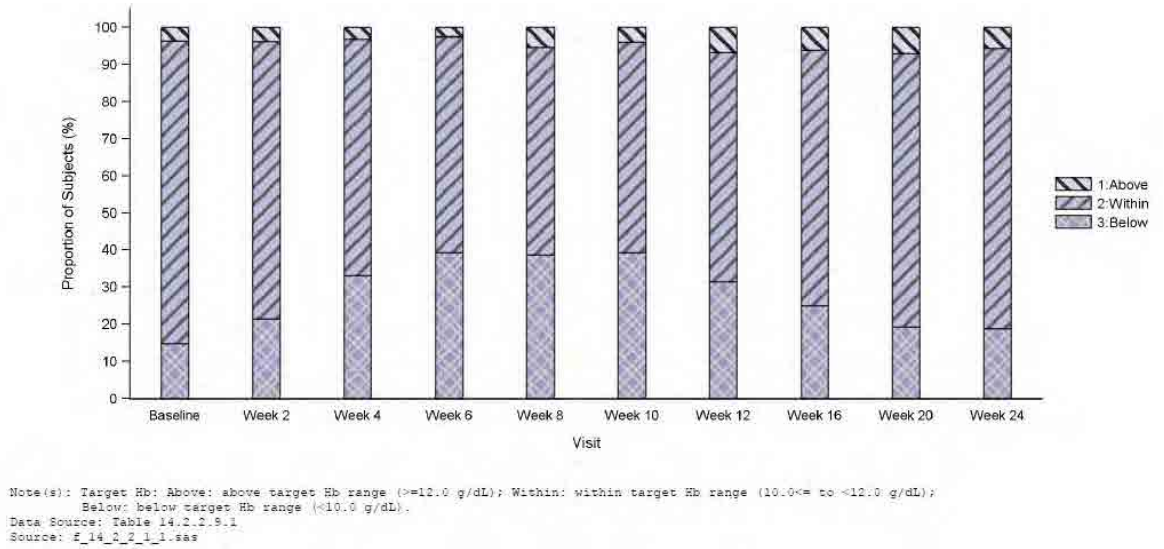
Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.1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

5.3.5.1—7 表 14.2.2.2.1 より引用

2)　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合

Hb 値が目標範囲内の被験者の割合について, MT-6548 群を図 2.7.6.26－3, darbepoetin 群を図 2.7.6.26－4 に示した．また，Hb 値が目標範囲内の被験者割合を表 2.7.6.26－14 に示した.

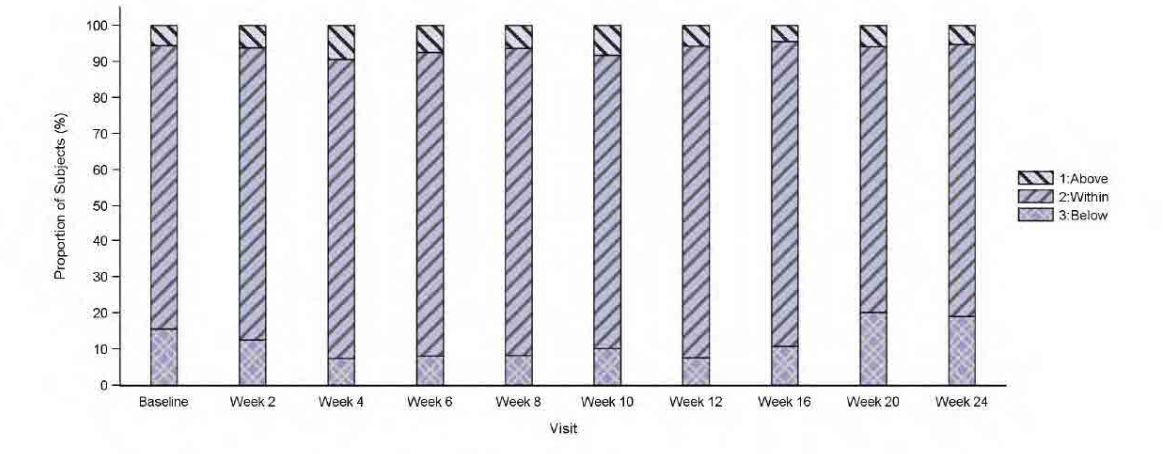
MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 81.5%であり，24 週後は 75.4%であった. また, darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は，ベースラインで 78.9%であり，24 週後は 75.7%であった.



Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=12.0 g/dL); Within: within target Hb range (10.0<= to <12.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<10.0 g/dL).
Data Source: Table 14.2.2.9.1
Source: f_14_2_2_1_1.sas

図 2.7.6.26－3　MT-6548 群の Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）

5.3.5.1—7 図 11.4.1—2 より引用（一部改変）



Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=12.0 g/dL); Within: within target Hb range (10.0<= to <12.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<10.0 g/dL).
Data Source: Table 14.2.2.9.1
Source: f_14_2_2_1_2.sas

図 2.7.6.26－4　darbepoetin 群の Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）

5.3.5.1—7 図 11.4.1—3 より引用（一部改変）

表 2.7.6.26－14　Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）

		MT-6548(N=162)				darbepoetin(N=161)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		162				161			
	Above		6 (3.7)	(1.37, 7.89)			9 (5.6)	(2.59, 10.35)	
	Within		132 (81.5)	(74.63, 87.14)			127 (78.9)	(71.76, 84.91)	
	Below		24 (14.8)	(9.73, 21.24)			25 (15.5)	(10.31, 22.06)	
Week 2		160				160			
	Above		6 (3.8)	(1.39, 7.98)			10 (6.3)	(3.04, 11.19)	
	Within		120 (75.0)	(67.55, 81.50)	0.101		130 (81.3)	(74.33, 86.98)	-
	Below		34 (21.3)	(15.19, 28.41)			20 (12.5)	(7.81, 18.64)	
Week 4		157				159			
	Above		5 (3.2)	(1.04, 7.28)			15 (9.4)	(5.38, 15.08)	
	Within		100 (63.7)	(55.65, 71.21)	<0.001		132 (83.0)	(76.26, 88.50)	-
	Below		52 (33.1)	(25.82, 41.07)			12 (7.5)	(3.96, 12.81)	
Week 6		155				159			
	Above		4 (2.6)	(0.71, 6.48)			12 (7.5)	(3.96, 12.81)	
	Within		90 (58.1)	(49.88, 65.93)	<0.001		134 (84.3)	(77.67, 89.56)	-
	Below		61 (39.4)	(31.61, 47.51)			13 (8.2)	(4.43, 13.58)	
Week 8		150				158			
	Above		8 (5.3)	(2.33, 10.24)			10 (6.3)	(3.08, 11.33)	
	Within		84 (56.0)	(47.67, 64.09)	<0.001		135 (85.4)	(78.96, 90.54)	-
	Below		58 (38.7)	(30.84, 46.95)			13 (8.2)	(4.45, 13.66)	

表 2.7.6.26－14　Hb 値が目標範囲内の被験者割合（FAS）（続き）

		MT-6548(N=162)				darbepoetin(N=161)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		150				157			
	Above		6 (4.0)	(1.48, 8.50)			13 (8.3)	(4.48, 13.74)	
	Within		85 (56.7)	(48.34, 64.73)	<0.001		128 (81.5)	(74.56, 87.27)	-
	Below		59 (39.3)	(31.47, 47.63)			16 (10.2)	(5.94, 16.02)	
Week 12		147				157			
	Above		10 (6.8)	(3.31, 12.15)			9 (5.7)	(2.65, 10.60)	
	Within		91 (61.9)	(53.54, 69.78)	<0.001		136 (86.6)	(80.28, 91.53)	-
	Below		46 (31.3)	(23.91, 39.45)			12 (7.6)	(4.01, 12.97)	
Week 16		144				156			
	Above		9 (6.3)	(2.90, 11.53)			7 (4.5)	(1.82, 9.03)	
	Within		99 (68.8)	(60.50, 76.21)	0.013		132 (84.6)	(77.98, 89.89)	-
	Below		36 (25.0)	(18.16, 32.89)			17 (10.9)	(6.48, 16.87)	
Week 20		140				154			
	Above		10 (7.1)	(3.48, 12.74)			9 (5.8)	(2.71, 10.80)	
	Within		103 (73.6)	(65.46, 80.66)	0.131		114 (74.0)	(66.35, 80.75)	-
	Below		27 (19.3)	(13.11, 26.81)			31 (20.1)	(14.11, 27.34)	
Week 24		138				152			
	Above		8 (5.8)	(2.54, 11.10)			8 (5.3)	(2.30, 10.11)	
	Within		104 (75.4)	(67.31, 82.29)	0.208		115 (75.7)	(68.04, 82.25)	-
	Below		26 (18.8)	(12.69, 26.37)			29 (19.1)	(13.17, 26.24)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=12.0 g/dL); Within: within target Hb range (10.0<= to <12.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<10.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_9_1.sas

5.3.5.1—7 表 14.2.2.9.1 より引用

3)　治験薬の投与量

規定来院間の治験薬の平均投与量の推移について，MT-6548 群を図 2.7.6.26－5，その記述統計量を表 2.7.6.26－15 に示した．また，規定来院日における MT-6548 錠の 1 日投与量の分布を図 2.7.6.26－6，治験薬の投与量の分布を表 2.7.6.26－16 に示した．

MT-6548 は 300 mg/日で投与を開始し，20 週～24 週後の MT-6548 の 1 日平均投与量の平均値及びその 95%CI は，375.36 mg/日及び 343.42～407.30 mg/日であった．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の週あたりの平均投与量の平均値及びその 95%CI は，ベースライン～2 週後までで 19.31 μg/週及び 17.43～21.19 μg/週，20 週～24 週後で 18.64 μg/週及び 15.39～21.88 μg/週であった．

MT-6548 錠の 20 週後の 1 日投与量の分布は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 2.1%，27.9%，20.0%，14.3%及び 35.7%であった．

ダルベポエチンアルファ注の 20 週後の週あたりの投与量の分布は，0 μg，0 μg 超 30 μg 以下，30 μg 超 60 μg 以下，60 μg 超 90 μg 以下，90 μg 超 120 μg 以下及び 120 μg 超でそれぞれ 0.6%，86.5%，11.6%，0%，0.6%及び 0.6%であった．

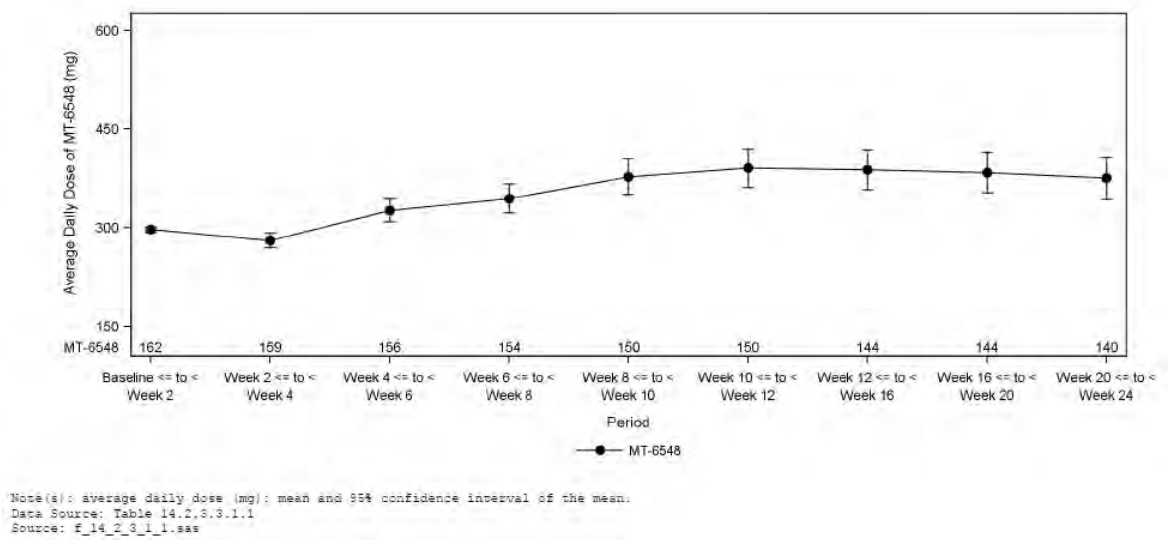


図 2.7.6.26－5　MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（FAS）

5.3.5.1―7 図 11.4.1―4 より引用

表 2.7.6.26－15　治験薬の平均投与量の記述統計量（FAS）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	162	297.16	24.96	300.00	(42.9, 375.0)	(293.28, 301.03)
	Week 2 <= to < Week 4	159	280.86	73.30	300.00	(0.0, 514.3)	(269.38, 292.34)
	Week 4 <= to < Week 6	156	326.58	112.55	300.00	(0.0, 600.0)	(308.78, 344.38)
	Week 6 <= to < Week 8	154	344.25	138.59	300.00	(0.0, 600.0)	(322.19, 366.31)
	Week 8 <= to < Week 10	150	377.79	167.08	407.14	(0.0, 600.0)	(350.63, 404.74)
	Week 10 <= to < Week 12	150	390.39	180.34	439.29	(0.0, 600.0)	(361.29, 419.48)
	Week 12 <= to < Week 16	144	387.87	185.97	412.50	(0.0, 600.0)	(357.24, 418.51)
	Week 16 <= to < Week 20	144	383.90	188.18	393.75	(0.0, 600.0)	(352.90, 414.90)
	Week 20 <= to < Week 24	140	375.36	191.15	358.93	(0.0, 600.0)	(343.42, 407.30)
darbepoetin	Baseline <= to < Week 2	160	19.31	12.03	15.00	(5.0, 60.0)	(17.43, 21.19)
	Week 2 <= to < Week 4	158	18.13	10.69	15.00	(2.5, 60.0)	(16.45, 19.81)
	Week 4 <= to < Week 6	159	17.17	10.48	15.00	(0.0, 60.0)	(15.53, 18.81)
	Week 6 <= to < Week 8	159	16.86	10.96	15.00	(0.0, 60.0)	(15.14, 18.58)
	Week 8 <= to < Week 10	158	16.80	11.62	15.00	(0.0, 60.0)	(14.96, 18.63)
	Week 10 <= to < Week 12	158	16.95	12.74	15.00	(0.0, 60.0)	(14.95, 18.95)
	Week 12 <= to < Week 16	157	17.03	14.23	12.50	(0.9, 80.0)	(14.79, 19.28)
	Week 16 <= to < Week 20	156	17.23	16.78	10.00	(0.0, 110.0)	(14.56, 19.89)
	Week 20 <= to < Week 24	154	18.64	20.37	11.25	(0.0, 140.0)	(15.39, 21.88)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg); darbepoetin: average weekly dose (ug).
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_3_1_1.sas

5.3.5.1—7 表 14.2.3.3.1.1 より引用

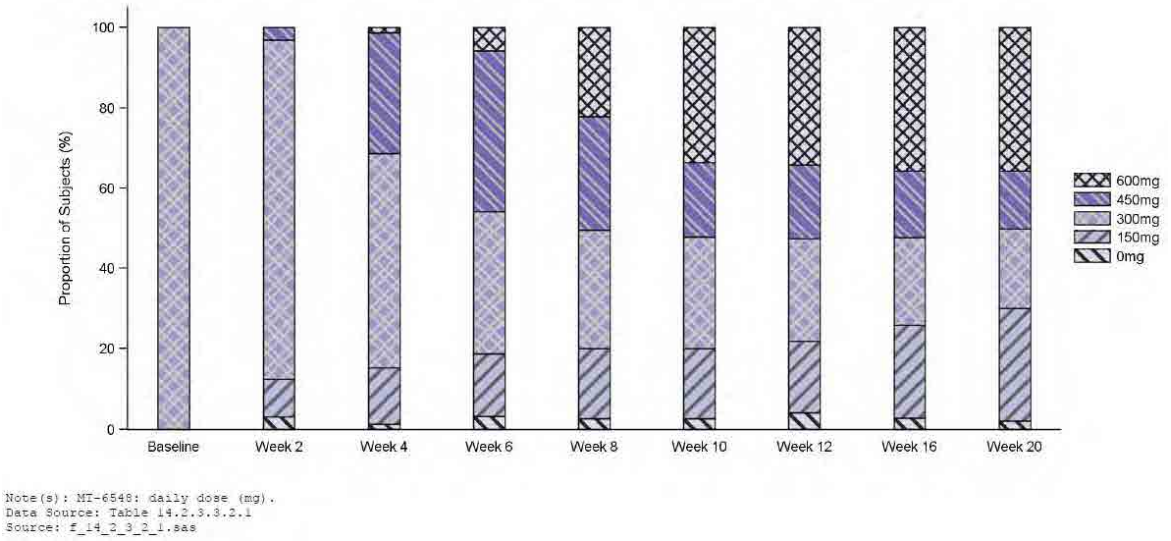


図 2.7.6.26－6　MT-6548 錠の 1 日投与量の分布（FAS）

5.3.5.1—7 図 11.4.1—5 より引用（一部改変）

表 2.7.6.26－16　治験薬の投与量の分布（FAS）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		162		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
		300mg		162 (100.0)	(97.75, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 2.25)
	Week 2		161		
		0mg		5 (3.1)	(1.02, 7.10)
		150mg		15 (9.3)	(5.31, 14.90)
		300mg		136 (84.5)	(77.94, 89.69)
		450mg		5 (3.1)	(1.02, 7.10)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 2.27)
	Week 4		156		
		0mg		2 (1.3)	(0.16, 4.55)
		150mg		22 (14.1)	(9.05, 20.57)
		300mg		83 (53.2)	(45.06, 61.23)
		450mg		47 (30.1)	(23.05, 37.98)
		600mg		2 (1.3)	(0.16, 4.55)
	Week 6		155		
		0mg		5 (3.2)	(1.06, 7.37)
		150mg		24 (15.5)	(10.18, 22.16)
		300mg		55 (35.5)	(27.97, 43.56)
		450mg		62 (40.0)	(32.22, 48.17)
		600mg		9 (5.8)	(2.69, 10.74)
	Week 8		149		
		0mg		4 (2.7)	(0.74, 6.73)
		150mg		26 (17.4)	(11.73, 24.51)
		300mg		44 (29.5)	(22.35, 37.55)
		450mg		42 (28.2)	(21.13, 36.13)
		600mg		33 (22.1)	(15.76, 29.67)

表 2.7.6.26－16　治験薬の投与量の分布（FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		149		
		0mg		4 (2.7)	(0.74, 6.73)
		150mg		26 (17.4)	(11.73, 24.51)
		300mg		41 (27.5)	(20.53, 35.43)
		450mg		28 (18.8)	(12.87, 26.00)
		600mg		50 (33.6)	(26.04, 41.74)
	Week 12		146		
		0mg		6 (4.1)	(1.52, 8.73)
		150mg		26 (17.8)	(11.98, 24.99)
		300mg		37 (25.3)	(18.51, 33.20)
		450mg		27 (18.5)	(12.56, 25.75)
		600mg		50 (34.2)	(26.60, 42.55)
	Week 16		143		
		0mg		4 (2.8)	(0.77, 7.01)
		150mg		33 (23.1)	(16.45, 30.85)
		300mg		31 (21.7)	(15.23, 29.34)
		450mg		24 (16.8)	(11.06, 23.94)
		600mg		51 (35.7)	(27.84, 44.10)
	Week 20		140		
		0mg		3 (2.1)	(0.44, 6.13)
		150mg		39 (27.9)	(20.62, 36.06)
		300mg		28 (20.0)	(13.72, 27.59)
		450mg		20 (14.3)	(8.95, 21.20)
		600mg		50 (35.7)	(27.80, 44.25)

表 2.7.6.26－16　治験薬の投与量の分布（FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
darbepoetin	Baseline		160		
		0ug		0 (0.0)	(0.00, 2.28)
		0ug < to <= 30ug		143 (89.4)	(83.53, 93.69)
		30ug < to <= 60ug		17 (10.6)	(6.31, 16.47)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 2.28)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.28)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.28)
	Week 2		155		
		0ug		1 (0.6)	(0.02, 3.48)
		0ug < to <= 30ug		146 (92.4)	(87.11, 96.01)
		30ug < to <= 60ug		11 (7.0)	(3.53, 12.12)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
	Week 4		158		
		0ug		1 (0.6)	(0.02, 3.48)
		0ug < to <= 30ug		148 (93.7)	(88.67, 96.92)
		30ug < to <= 60ug		9 (5.7)	(2.64, 10.54)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
	Week 6		159		
		0ug		3 (1.9)	(0.39, 5.41)
		0ug < to <= 30ug		144 (90.6)	(84.92, 94.62)
		30ug < to <= 60ug		12 (7.5)	(3.96, 12.81)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 2.29)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.29)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.29)

表 2.7.6.26－16　治験薬の投与量の分布（FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 8		158		
		0ug		1 (0.6)	(0.02, 3.48)
		0ug < to <= 30ug		144 (91.1)	(85.58, 95.07)
		30ug < to <= 60ug		13 (8.2)	(4.45, 13.66)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
	Week 10		158		
		0ug		5 (3.2)	(1.04, 7.23)
		0ug < to <= 30ug		140 (88.6)	(82.59, 93.11)
		30ug < to <= 60ug		13 (8.2)	(4.45, 13.66)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.31)
	Week 12		157		
		0ug		4 (2.5)	(0.70, 6.39)
		0ug < to <= 30ug		137 (87.3)	(81.01, 92.04)
		30ug < to <= 60ug		15 (9.6)	(5.45, 15.27)
		60ug < to <= 90ug		1 (0.6)	(0.02, 3.50)
		90ug < to <= 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.32)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.32)
	Week 16		156		
		0ug		2 (1.3)	(0.16, 4.55)
		0ug < to <= 30ug		138 (88.5)	(82.38, 93.02)
		30ug < to <= 60ug		13 (8.3)	(4.51, 13.83)
		60ug < to <= 90ug		2 (1.3)	(0.16, 4.55)
		90ug < to <= 120ug		1 (0.6)	(0.02, 3.52)
		> 120ug		0 (0.0)	(0.00, 2.34)

表 2.7.6.26－16　治験薬の投与量の分布（FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 20		155		
		0ug		1 (0.6)	(0.02, 3.54)
		0ug < to <= 30ug		134 (86.5)	(80.04, 91.41)
		30ug < to <= 60ug		18 (11.6)	(7.03, 17.73)
		60ug < to <= 90ug		0 (0.0)	(0.00, 2.35)
		90ug < to <= 120ug		1 (0.6)	(0.02, 3.54)
		> 120ug		1 (0.6)	(0.02, 3.54)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg); darbepoetin: weekly dose (ug)
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method
Data Source: Listing 16.2.3.1, Listing 16.2.3.2
Source: t_14_2_3_3_2_1.sas

5.3.5.1—7 表 14.2.3.3.2.1 より引用

4)　用量調節の累計回数

24 週後までの MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び規定来院間に用量調節を行った被験者の割合を表 2.7.6.26－17 に示した.

MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は 4 週～6 週後が最も多く 45.5%であり，20 週～24 週後では 19.4%であった.

表 2.7.6.26－17　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=162) n (%)	95% CI of proportion
Cumulative number of dose adjustment		0		13 (8.0)	(4.34, 13.33)
		1		46 (28.4)	(21.60, 36.00)
		2		64 (39.5)	(31.93, 47.48)
		3		27 (16.7)	(11.28, 23.31)
		4		11 (6.8)	(3.44, 11.82)
		5		1 (0.6)	(0.02, 3.39)
Proportion of subjects by category of dose adjustment	Baseline <= to < Week 2		162		
		No change		155 (95.7)	(91.80, 98.25)
		Dose adjustment		7 (4.3)	(1.75, 8.70)
		Increase		2 (1.2)	(0.15, 4.39)
		Decrease		1 (0.6)	(0.02, 3.39)
		Interrupt		4 (2.5)	(0.68, 6.20)
	Week 2 <= to < Week 4		157		
		No change		133 (84.7)	(78.11, 89.96)
		Dose adjustment		24 (15.3)	(10.05, 21.89)
		Increase		5 (3.2)	(1.04, 7.28)
		Decrease		15 (9.6)	(5.45, 15.27)
		Interrupt		5 (3.2)	(1.04, 7.28)
	Week 4 <= to < Week 6		156		
		No change		85 (54.5)	(46.83, 62.47)
		Dose adjustment		71 (45.5)	(37.53, 53.67)
		Increase		62 (39.7)	(32.01, 47.88)
		Decrease		8 (5.1)	(2.24, 9.85)
		Interrupt		2 (1.3)	(0.16, 4.55)
	Week 6 <= to < Week 8		153		
		No change		118 (77.1)	(69.65, 83.52)
		Dose adjustment		35 (22.9)	(16.48, 30.35)
		Increase		22 (14.4)	(9.24, 20.96)
		Decrease		12 (7.8)	(4.12, 13.30)
		Interrupt		2 (1.3)	(0.16, 4.64)

表 2.7.6.26－17　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548 (N=162) n (%)	95% CI of proportion
	Week 8 <= to < Week 10		149		
		No change		100 (67.1)	(58.95, 74.58)
		Dose adjustment		49 (32.9)	(25.42, 41.05)
		Increase		42 (28.2)	(21.13, 36.13)
		Decrease		4 (2.7)	(0.74, 6.73)
		Interrupt		3 (2.0)	(0.42, 5.77)
	Week 10 <= to < Week 12		149		
		No change		129 (86.6)	(80.03, 91.60)
		Dose adjustment		20 (13.4)	(8.40, 19.97)
		Increase		15 (10.1)	(5.74, 16.06)
		Decrease		4 (2.7)	(0.74, 6.73)
		Interrupt		1 (0.7)	(0.02, 3.68)
	Week 12 <= to < Week 16		144		
		No change		108 (75.0)	(67.11, 81.84)
		Dose adjustment		36 (25.0)	(18.16, 32.89)
		Increase		19 (13.2)	(8.13, 19.84)
		Decrease		14 (9.7)	(5.42, 15.77)
		Interrupt		3 (2.1)	(0.43, 5.97)
	Week 16 <= to < Week 20		143		
		No change		117 (81.8)	(74.51, 87.77)
		Dose adjustment		26 (18.2)	(12.23, 25.49)
		Increase		10 (7.0)	(3.40, 12.48)
		Decrease		16 (11.2)	(6.53, 17.53)
		Interrupt		3 (2.1)	(0.43, 6.01)
	Week 20 <= to < Week 24		139		
		No change		112 (80.6)	(73.01, 86.79)
		Dose adjustment		27 (19.4)	(13.21, 26.99)
		Increase		8 (5.8)	(2.52, 11.03)
		Decrease		13 (9.4)	(5.07, 15.46)
		Interrupt		6 (4.3)	(1.60, 9.16)

表 2.7.6.26－17　MT-6548 錠の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=162) n (%)	95% CI of proportion
	Baseline <= to < Week 24		162		
		No change		13 (8.0)	(4.34, 13.33)
		Dose adjustment		149 (92.0)	(86.67, 95.66)
		Increase		110 (67.9)	(60.12, 75.01)
		Decrease		76 (46.9)	(39.04, 54.90)
		Interrupt		24 (14.8)	(9.73, 21.24)

Note(s): N*: number of subjects in MT-6548 group in each period.
Note(s): Percentages in 'Cumulative number of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group.
Note(s): Percentages in 'Proportion of subjects by category of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group by period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.3.1
Source: t_14_2_3_4_1.sas

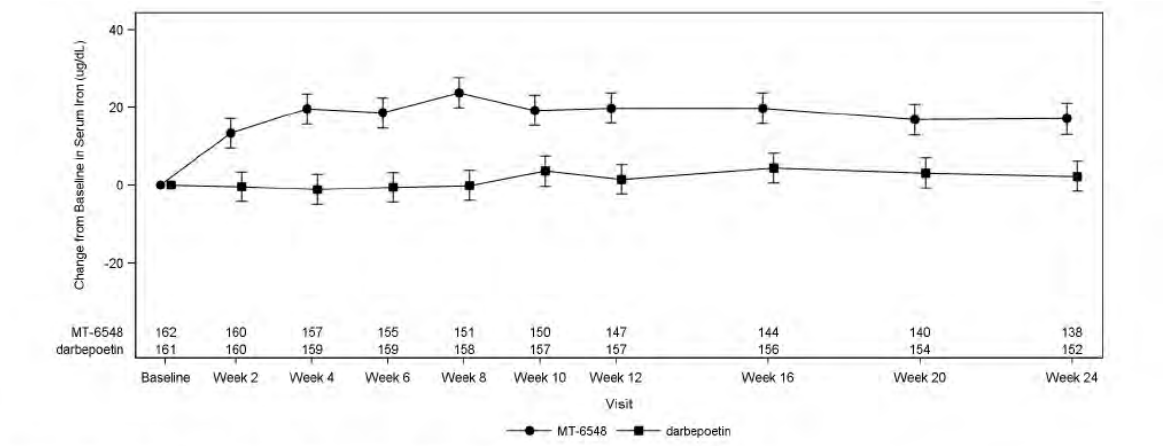
5.3.5.1—7 表 11.4.1—2 より引用

(4)　鉄関連指標（血清鉄，TIBC，TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジン

1)　血清鉄

MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.26－7 に示した．MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量を表 2.7.6.26－18 に示した．

MMRM を用いた血清鉄の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 17.1 μg/dL 及び 13.1～21.1 μg/dL，darbepoetin 群で 2.2 μg/dL 及び -1.6～6.1 μg/dL であった．MMRM を用いた血清鉄の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は 14.9 μg/dL 及び 9.3～20.4 μg/dL であり，統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．



Note(s): Change from baseline in serum iron (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.8.2.1
Source: f_14_2_4_1_1.sas

図 2.7.6.26－7　血清鉄のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.1―7 図 11.4.1―6 より引用

表 2.7.6.26－18　血清鉄のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	160	68.4 (29.0)	13.4	1.9	(9.7, 17.2)		160	30.1	3.5	(23.3, 36.9)	
	Week 4	157	68.4 (28.5)	19.6	1.9	(15.8, 23.4)		157	40.8	3.5	(33.9, 47.6)	
	Week 6	155	68.7 (28.5)	18.6	2.0	(14.7, 22.4)		155	38.1	3.5	(31.2, 45.0)	
	Week 8	151	68.1 (28.2)	23.8	2.0	(19.9, 27.6)		151	48.1	3.5	(41.1, 55.0)	
	Week 10	150	68.2 (28.2)	19.2	2.0	(15.4, 23.1)		150	40.4	3.5	(33.4, 47.4)	
	Week 12	147	68.4 (28.4)	19.8	2.0	(15.9, 23.8)		147	41.3	3.6	(34.3, 48.3)	
	Week 16	144	68.3 (28.1)	19.8	2.0	(15.9, 23.8)		144	41.1	3.6	(34.0, 48.1)	
	Week 20	140	68.2 (28.4)	16.9	2.0	(12.9, 20.8)		140	37.1	3.6	(30.0, 44.2)	
	Week 24	138	68.3 (28.6)	17.1	2.0	(13.1, 21.1)		138	38.2	3.6	(31.0, 45.4)	
darbepoetin												
	Week 2	160	64.6 (22.2)	-0.5	1.9	(-4.2, 3.3)		160	4.9	3.5	(-1.9, 11.7)	
	Week 4	159	64.6 (22.3)	-1.1	1.9	(-4.9, 2.7)		159	4.1	3.5	(-2.7, 10.9)	
	Week 6	159	64.6 (22.3)	-0.6	1.9	(-4.4, 3.2)		159	5.7	3.5	(-1.2, 12.5)	
	Week 8	158	64.6 (22.4)	-0.1	1.9	(-3.9, 3.7)		158	7.4	3.5	(0.5, 14.2)	
	Week 10	157	64.5 (22.4)	3.6	1.9	(-0.2, 7.4)		157	13.1	3.5	(6.3, 19.9)	
	Week 12	157	64.5 (22.4)	1.4	1.9	(-2.4, 5.2)		157	11.3	3.5	(4.5, 18.1)	
	Week 16	156	64.6 (22.5)	4.3	1.9	(0.5, 8.2)		156	15.4	3.5	(8.6, 22.3)	
	Week 20	154	64.9 (22.4)	3.1	2.0	(-0.7, 6.9)		154	12.6	3.5	(5.7, 19.5)	
	Week 24	152	65.0 (22.5)	2.2	2.0	(-1.6, 6.1)		152	11.3	3.5	(4.4, 18.2)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			13.9	2.7	(8.6, 19.2)	<0.001		25.2	4.9	(15.6, 34.8)	<0.001
	Week 4			20.7	2.7	(15.3, 26.1)	<0.001		36.7	4.9	(27.0, 46.3)	<0.001
	Week 6			19.2	2.7	(13.8, 24.5)	<0.001		32.5	4.9	(22.8, 42.2)	<0.001
	Week 8			23.8	2.8	(18.4, 29.3)	<0.001		40.7	5.0	(31.0, 50.5)	<0.001
	Week 10			15.6	2.8	(10.2, 21.1)	<0.001		27.3	5.0	(17.5, 37.1)	<0.001
	Week 12			18.4	2.8	(13.0, 23.9)	<0.001		30.0	5.0	(20.2, 39.8)	<0.001
	Week 16			15.5	2.8	(10.0, 21.0)	<0.001		25.6	5.0	(15.8, 35.5)	<0.001
	Week 20			13.6	2.8	(8.2, 19.3)	<0.001		24.6	5.1	(14.6, 34.5)	<0.001
	Week 24			14.9	2.8	(9.3, 20.4)	<0.001		26.9	5.1	(16.9, 36.8)	<0.001

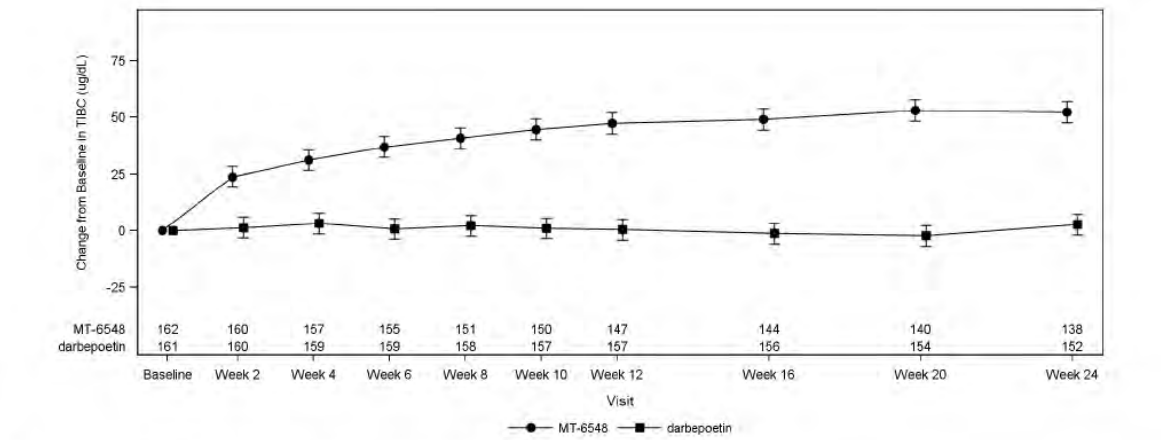
Note(s): Serum Iron (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.3
Source: t_14_2_3_8_2_1.sas

5.3.5.1—7 表 14.2.3.8.2.1 より引用

2)　TIBC

MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.26－8 に示した．MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量を表 2.7.6.26－19 に示した．

MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 52.4 μg/dL 及び 47.6～57.1 μg/dL，darbepoetin 群で 2.7 μg/dL 及び -1.9～7.3 μg/dL であった．MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は 49.6 μg/dL 及び 43.0～56.3 μg/dL であり，統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．



Note(s): Change from baseline in TIBC (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.8.2.2
Source: f_14_2_4_2_1.sas

図 2.7.6.26－8　TIBC のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.1—7 図 11.4.1—7 より引用

表 2.7.6.26－19 TIBC のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	Change from Baseline LSMean	SE	95% CI	p value	N	Percent Change from Baseline LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	160	239.4 (36.3)	23.8	2.3	(19.2, 28.3)		160	10.1	0.9	(8.2, 11.9)	
	Week 4	157	239.7 (36.4)	31.2	2.3	(26.6, 35.8)		157	13.2	0.9	(11.3, 15.0)	
	Week 6	155	240.0 (36.6)	37.0	2.3	(32.4, 41.6)		155	15.8	0.9	(14.0, 17.7)	
	Week 8	151	240.2 (36.6)	40.8	2.4	(36.1, 45.4)		151	17.4	1.0	(15.5, 19.3)	
	Week 10	150	240.3 (36.7)	44.7	2.4	(40.1, 49.3)		150	19.1	1.0	(17.2, 21.0)	
	Week 12	147	240.9 (36.8)	47.3	2.4	(42.6, 52.0)		147	20.1	1.0	(18.2, 22.0)	
	Week 16	144	241.7 (36.7)	49.1	2.4	(44.4, 53.8)		144	20.6	1.0	(18.7, 22.5)	
	Week 20	140	241.9 (37.1)	53.0	2.4	(48.3, 57.7)		140	22.4	1.0	(20.4, 24.3)	
	Week 24	138	242.2 (37.2)	52.4	2.4	(47.6, 57.1)		138	22.1	1.0	(20.2, 24.0)	
darbepoetin												
	Week 2	160	242.4 (35.6)	1.4	2.3	(-3.2, 5.9)		160	0.9	0.9	(-1.0, 2.7)	
	Week 4	159	242.3 (35.7)	3.1	2.3	(-1.4, 7.7)		159	1.6	0.9	(-0.2, 3.5)	
	Week 6	159	242.3 (35.7)	0.7	2.3	(-3.8, 5.3)		159	0.6	0.9	(-1.2, 2.5)	
	Week 8	158	242.2 (35.8)	2.2	2.3	(-2.4, 6.7)		158	1.3	0.9	(-0.6, 3.1)	
	Week 10	157	242.2 (35.9)	1.0	2.3	(-3.6, 5.6)		157	0.7	0.9	(-1.2, 2.5)	
	Week 12	157	242.2 (35.9)	0.4	2.3	(-4.2, 5.0)		157	0.6	0.9	(-1.2, 2.5)	
	Week 16	156	242.4 (35.9)	-1.3	2.3	(-5.9, 3.3)		156	0.1	0.9	(-1.8, 1.9)	
	Week 20	154	242.8 (35.7)	-2.3	2.3	(-6.9, 2.3)		154	-0.4	0.9	(-2.3, 1.4)	
	Week 24	152	242.8 (35.9)	2.7	2.4	(-1.9, 7.3)		152	1.5	1.0	(-0.3, 3.4)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			22.4	3.3	(16.0, 28.9)	<0.001		9.2	1.3	(6.6, 11.8)	<0.001
	Week 4			28.0	3.3	(21.6, 34.5)	<0.001		11.6	1.3	(9.0, 14.2)	<0.001
	Week 6			36.2	3.3	(29.7, 42.7)	<0.001		15.2	1.3	(12.6, 17.8)	<0.001
	Week 8			38.6	3.3	(32.1, 45.1)	<0.001		16.1	1.3	(13.5, 18.8)	<0.001
	Week 10			43.7	3.3	(37.2, 50.2)	<0.001		18.4	1.3	(15.8, 21.1)	<0.001
	Week 12			46.9	3.3	(40.4, 53.5)	<0.001		19.5	1.3	(16.9, 22.2)	<0.001
	Week 16			50.4	3.3	(43.8, 57.0)	<0.001		20.5	1.4	(17.9, 23.2)	<0.001
	Week 20			55.3	3.4	(48.8, 61.9)	<0.001		22.8	1.4	(20.1, 25.5)	<0.001
	Week 24			49.6	3.4	(43.0, 56.3)	<0.001		20.6	1.4	(17.9, 23.3)	<0.001

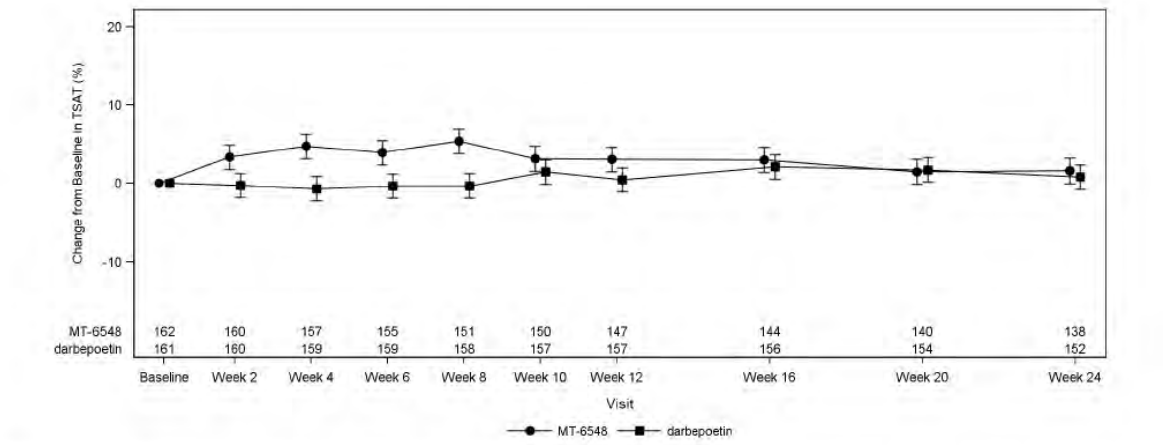
Note(s): TIBC (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.3
Source: t_14_2_3_8_2_2.sas

5.3.5.1—7 表 14.2.3.8.2.2 より引用

3)　TSAT

MMRM を用いた TSAT のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.26－9 に示した．MMRM を用いた TSAT のベースラインからの変化量を表 2.7.6.26－20 に示した．

MMRM を用いた TSAT の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 1.6%及び 0%～3.2%，darbepoetin 群で 0.8%及び -0.8%～2.3%であった．MMRM を用いた TSAT の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は 0.8%及び -1.4%～3.1%であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p=0.476）．



Note(s): Change from baseline in TSAT (%): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.6.2.3
Source: f_14_2_4_3_1.sas

図 2.7.6.26－9　TSAT のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.1—7 図 11.4.1—8 より引用

表 2.7.6.26－20　TSAT のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	160	28.6 (10.6)	3.3	0.8	(1.8, 4.9)		160	18.6	3.3	(12.1, 25.1)	
	Week 4	157	28.6 (10.5)	4.7	0.8	(3.2, 6.3)		157	25.6	3.3	(19.1, 32.2)	
	Week 6	155	28.7 (10.5)	3.9	0.8	(2.4, 5.5)		155	20.8	3.3	(14.3, 27.4)	
	Week 8	151	28.5 (10.4)	5.3	0.8	(3.8, 6.9)		151	27.3	3.4	(20.7, 34.0)	
	Week 10	150	28.5 (10.4)	3.1	0.8	(1.6, 4.7)		150	19.0	3.4	(12.4, 25.7)	
	Week 12	147	28.5 (10.5)	3.0	0.8	(1.4, 4.6)		147	19.5	3.4	(12.8, 26.2)	
	Week 16	144	28.3 (10.0)	3.0	0.8	(1.4, 4.6)		144	18.1	3.4	(11.4, 24.9)	
	Week 20	140	28.3 (10.1)	1.5	0.8	(-0.2, 3.1)		140	13.6	3.5	(6.8, 20.4)	
	Week 24	138	28.3 (10.2)	1.6	0.8	(0.0, 3.2)		138	14.8	3.5	(8.0, 21.7)	
darbepoetin												
	Week 2	160	26.9 (9.3)	-0.3	0.8	(-1.8, 1.3)		160	3.9	3.3	(-2.6, 10.4)	
	Week 4	159	26.9 (9.4)	-0.7	0.8	(-2.2, 0.9)		159	3.0	3.3	(-3.5, 9.5)	
	Week 6	159	26.9 (9.4)	-0.4	0.8	(-1.9, 1.2)		159	5.6	3.3	(-0.9, 12.1)	
	Week 8	158	26.9 (9.4)	-0.3	0.8	(-1.9, 1.2)		158	6.5	3.3	(-0.1, 13.0)	
	Week 10	157	26.9 (9.4)	1.4	0.8	(-0.1, 3.0)		157	13.2	3.3	(6.7, 19.7)	
	Week 12	157	26.9 (9.4)	0.4	0.8	(-1.1, 2.0)		157	10.5	3.3	(4.0, 17.1)	
	Week 16	156	26.9 (9.4)	2.1	0.8	(0.5, 3.6)		156	16.5	3.3	(9.9, 23.0)	
	Week 20	154	27.0 (9.5)	1.7	0.8	(0.1, 3.2)		154	14.4	3.3	(7.8, 21.0)	
	Week 24	152	27.0 (9.5)	0.8	0.8	(-0.8, 2.3)		152	10.7	3.4	(4.1, 17.3)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			3.6	1.1	(1.4, 5.8)	0.001		14.7	4.7	(5.5, 23.9)	0.002
	Week 4			5.4	1.1	(3.2, 7.6)	<0.001		22.6	4.7	(13.4, 31.9)	<0.001
	Week 6			4.3	1.1	(2.1, 6.5)	<0.001		15.3	4.7	(6.0, 24.5)	0.001
	Week 8			5.7	1.1	(3.5, 7.9)	<0.001		20.9	4.7	(11.6, 30.2)	<0.001
	Week 10			1.7	1.1	(-0.5, 3.9)	0.132		5.8	4.7	(-3.5, 15.1)	0.222
	Week 12			2.6	1.1	(0.3, 4.8)	0.023		8.9	4.8	(-0.4, 18.3)	0.061
	Week 16			0.9	1.1	(-1.4, 3.1)	0.438		1.7	4.8	(-7.7, 11.1)	0.728
	Week 20			-0.2	1.1	(-2.5, 2.0)	0.844		-0.8	4.8	(-10.3, 8.6)	0.866
	Week 24			0.8	1.2	(-1.4, 3.1)	0.476		4.1	4.8	(-5.3, 13.6)	0.392

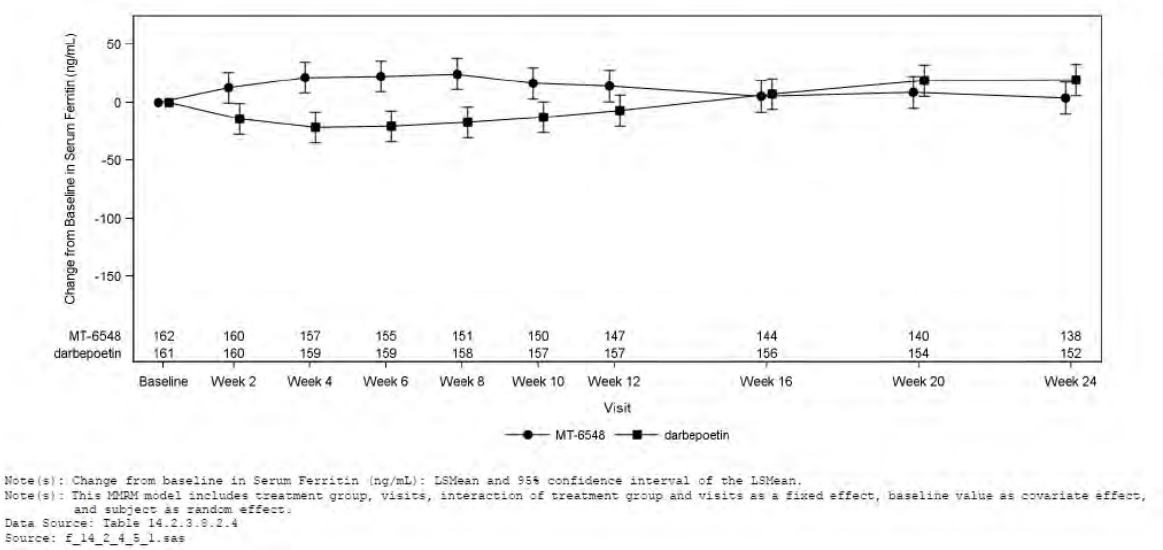
Note(s): TSAT (%).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.3
Source: t_14_2_3_8_2_3.sas

5.3.5.1—7 表 14.2.3.8.2.3 より引用

4)　血清フェリチン値

MMRM を用いた血清フェリチン値のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.26－10 に示した．MMRM を用いた血清フェリチン値のベースラインからの変化量を表 2.7.6.26－21 に示した．

MMRM を用いた血清フェリチン値の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 3.96 ng/mL 及び -9.74～17.67 ng/mL，darbepoetin 群で 19.36 ng/mL 及び 5.99～32.73 ng/mL であった．MMRM を用いた血清フェリチン値の 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は -15.40 ng/mL 及び -34.54～3.75 ng/mL であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p=0.115）．



Note(s): Change from baseline in Serum Ferritin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.8.2.4
Source: f_14_2_4_5_1.sas

図 2.7.6.26－10　血清フェリチン値のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.1—7 図 11.4.1—9 より引用

表 2.7.6.26－21　血清フェリチン値のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	160	144.01 (140.40)	12.51	6.73	(-0.69, 25.72)		160	19.11	8.22	(2.97, 35.25)	
	Week 4	157	143.85 (141.67)	21.31	6.77	(8.03, 34.59)		157	39.89	8.28	(23.64, 56.13)	
	Week 6	155	144.13 (142.49)	22.39	6.79	(9.06, 35.72)		155	43.71	8.31	(27.41, 60.02)	
	Week 8	151	146.22 (143.66)	24.49	6.83	(11.07, 37.91)		151	50.43	8.37	(34.00, 66.86)	
	Week 10	150	146.69 (144.03)	16.38	6.85	(2.94, 29.82)		150	43.08	8.39	(26.62, 59.54)	
	Week 12	147	146.53 (145.34)	14.11	6.88	(0.61, 27.61)		147	44.22	8.43	(27.67, 60.76)	
	Week 16	144	145.98 (146.28)	5.32	6.91	(-8.25, 18.89)		144	33.25	8.48	(16.62, 49.89)	
	Week 20	140	147.97 (147.84)	8.82	6.96	(-4.83, 22.48)		140	28.94	8.54	(12.18, 45.70)	
	Week 24	138	147.99 (148.37)	3.96	6.98	(-9.74, 17.67)		138	29.61	8.57	(12.78, 46.43)	
darbepoetin												
	Week 2	160	139.85 (95.57)	-14.37	6.73	(-27.58, -1.16)		160	-9.26	8.22	(-25.40, 6.89)	
	Week 4	159	140.37 (95.65)	-21.39	6.74	(-34.62, -8.16)		159	-10.02	8.24	(-26.19, 6.16)	
	Week 6	159	140.37 (95.65)	-20.63	6.74	(-33.86, -7.40)		159	-3.44	8.24	(-19.61, 12.74)	
	Week 8	158	140.84 (95.76)	-17.25	6.75	(-30.51, -4.00)		158	1.06	8.26	(-15.14, 17.27)	
	Week 10	157	140.59 (96.01)	-12.89	6.76	(-26.16, 0.38)		157	2.02	8.27	(-14.21, 18.25)	
	Week 12	157	140.59 (96.01)	-7.14	6.76	(-20.41, 6.14)		157	8.80	8.27	(-7.43, 25.03)	
	Week 16	156	139.78 (95.78)	7.17	6.77	(-6.12, 20.46)		156	27.57	8.28	(11.31, 43.83)	
	Week 20	154	139.61 (95.56)	18.77	6.79	(5.44, 32.10)		154	38.50	8.31	(22.18, 54.81)	
	Week 24	152	139.19 (95.92)	19.36	6.81	(5.99, 32.73)		152	36.58	8.34	(20.21, 52.94)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			26.88	9.51	(8.20, 45.56)	0.005		28.37	11.63	(5.54, 51.20)	0.015
	Week 4			42.70	9.55	(23.95, 61.45)	<0.001		49.90	11.68	(26.98, 72.83)	<0.001
	Week 6			43.02	9.57	(24.24, 61.80)	<0.001		47.15	11.70	(24.18, 70.12)	<0.001
	Week 8			41.74	9.61	(22.88, 60.60)	<0.001		49.37	11.76	(26.29, 72.44)	<0.001
	Week 10			29.27	9.62	(10.38, 48.16)	0.002		41.06	11.78	(17.94, 64.17)	<0.001
	Week 12			21.24	9.65	(2.31, 40.18)	0.028		35.41	11.81	(12.23, 58.59)	0.003
	Week 16			-1.85	9.68	(-20.84, 17.15)	0.849		5.68	11.85	(-17.58, 28.94)	0.632
	Week 20			-9.95	9.72	(-29.03, 9.14)	0.307		-9.55	11.92	(-32.94, 13.83)	0.423
	Week 24			-15.40	9.75	(-34.54, 3.75)	0.115		-6.97	11.96	(-30.44, 16.50)	0.560

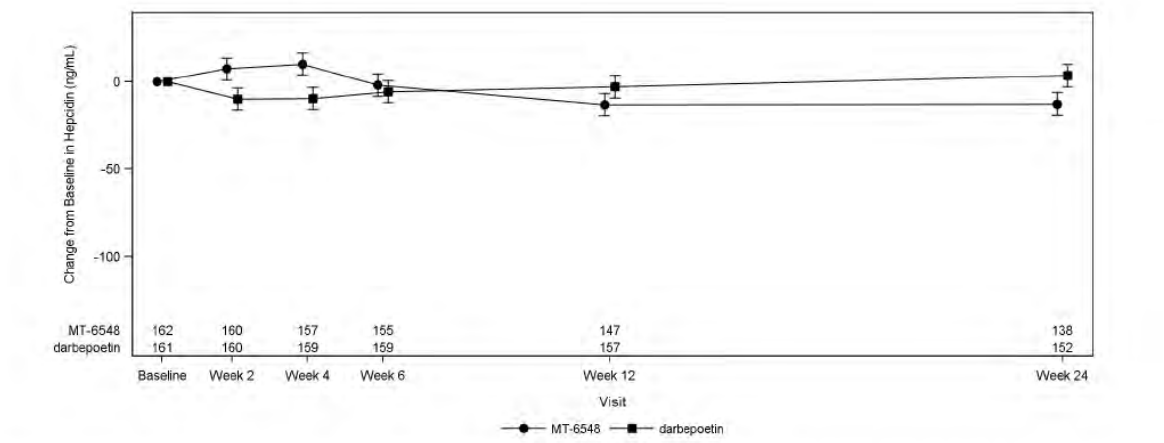
Note(s): Serum Ferritin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.3
Source: t_14_2_3_8_2_4.sas

5.3.5.1—7 表 14.2.3.8.2.4 より引用

5)　ヘプシジン

MMRM を用いたヘプシジンのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.26－11 に示した．MMRM を用いたヘプシジンのベースラインからの変化量を表 2.7.6.26－22 に示した．

MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で -12.729 ng/mL 及び -19.291～ -6.166 ng/mL，darbepoetin 群で 3.536 ng/mL 及び -2.828～9.899 ng/mL であった．MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は -16.264 ng/mL 及び -25.415～ -7.114 ng/mL であり，統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）．



Note(s): Change from baseline in Hepcidin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.8.2.5
Source: f_14_2_4_9_1.sas

図 2.7.6.26－11　ヘプシジンのベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.1—7 図 11.4.1—10 より引用

表 2.7.6.26－22　ヘプシジンのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline					Percent Change from Baseline			
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	p value	N	LSMean	SE	95% CI	p value
MT-6548												
	Week 2	160	66.214 (49.631)	7.402	3.192	(1.135, 13.669)		160	37.560	17.288	(3.629, 71.491)	
	Week 4	157	65.435 (49.572)	10.153	3.214	(3.844, 16.462)		157	56.852	17.415	(22.671, 91.032)	
	Week 6	155	65.526 (49.883)	-1.914	3.227	(-8.249, 4.421)		155	30.513	17.496	(-3.827, 64.852)	
	Week 12	147	66.016 (50.858)	-13.216	3.280	(-19.655, -6.777)		147	15.124	17.820	(-19.849, 50.096)	
	Week 24	138	66.537 (50.612)	-12.729	3.343	(-19.291, -6.166)		138	17.346	18.205	(-18.381, 53.073)	
darbepoetin												
	Week 2	160	57.976 (47.913)	-9.815	3.191	(-16.080, -3.549)		160	2.684	17.284	(-31.239, 36.607)	
	Week 4	159	58.095 (48.041)	-9.565	3.199	(-15.844, -3.285)		159	30.285	17.326	(-3.722, 64.292)	
	Week 6	159	58.095 (48.041)	-5.611	3.199	(-11.891, 0.668)		159	22.162	17.326	(-11.845, 56.169)	
	Week 12	157	58.140 (48.319)	-2.876	3.211	(-9.179, 3.428)		157	45.466	17.401	(11.313, 79.619)	
	Week 24	152	57.355 (48.091)	8.536	3.242	(-2.828, 9.899)		152	83.241	17.590	(48.720, 117.763)	
Difference MT-6548 - darbepoetin												
	Week 2			17.217	4.519	(8.345, 26.089)	<0.001		34.876	24.470	(-13.153, 82.905)	0.154
	Week 4			19.718	4.539	(10.807, 28.628)	<0.001		26.566	24.588	(-21.692, 74.825)	0.280
	Week 6			3.697	4.548	(-5.232, 12.626)	0.417		8.350	24.646	(-40.022, 56.722)	0.735
	Week 12			-10.340	4.595	(-19.360, -1.321)	0.025		-30.343	24.929	(-79.269, 18.584)	0.224
	Week 24			-16.264	4.662	(-25.415, -7.114)	<0.001		-65.896	25.338	(-115.623, -16.168)	0.009

Note(s): Hepcidin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects in each treatment group by visit.
Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Note(s): p value is analyzed by MMRM model.
Data Source: Listing 16.2.4.3
Source: t_14_2_3_8_2_5.sas

5.3.5.1—7 表 14.2.3.8.2.5 より引用

(5)　鉄剤の投与量

鉄剤の月あたりの平均投与量の記述統計量を表 2.7.6.26－23 に示した．

静脈投与した鉄剤における，月あたりの平均投与量の 20 週～24 週後の投与前値（スクリーニング期間の鉄剤の平均投与量）からの変化量の平均値及びその 95%CI は，MT-6548 群で -65.30 mg/月及び -107.67～ -22.93 mg/月，darbepoetin 群で -54.67 mg/月及び -91.25～ -18.09 mg/月であった．静脈投与した鉄剤における，月あたりの平均投与量の平均値の 20 週～24 週後の投与前値（スクリーニング期間の鉄剤の平均投与量）からの変化量の MT-6548 群と darbepoetin 群の差の平均値及びその 95%CI は，-10.63 mg/月及び -66.19～44.93 mg/月であり，統計学的に有意な差が認められなかった（p=0.706）．

表 2.7.6.26－23　月あたりの鉄剤の平均投与量（FAS）

			Absolute						Change from Screening Period					
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
Oral	MT-6548	Screening period	7	2995.61	1364.12	3043.75	(1521.9, 5696.3)	(1734.00, 4257.21)								
		Baseline <= to < Week 2	7	3003.37	1603.17	3043.75	(1087.1, 6087.5)	(1520.69, 4486.06)	7	7.76	2995.61 (1364.12)	267.06	0.00	(-434.8, 489.2)	(-239.23, 254.76)	0.941
		Week 2 <= to < Week 4	7	2848.08	1852.93	3043.75	(0.0, 6087.5)	(1134.41, 4561.75)	7	-147.53	2995.61 (1364.12)	632.96	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-732.82, 437.77)	0.560
		Week 4 <= to < Week 6	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 6 <= to < Week 8	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 8 <= to < Week 10	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 10 <= to < Week 12	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 12 <= to < Week 16	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 16 <= to < Week 20	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Week 20 <= to < Week 24	6	2790.10	2022.82	3043.75	(0.0, 6087.5)	(667.29, 4912.92)	6	-172.12	2962.22 (1491.19)	689.59	0.00	(-1521.9, 489.2)	(-895.79, 551.56)	0.568
		Baseline <= to < Week 24	7	2861.02	1829.90	3043.75	(90.6, 6087.5)	(1168.65, 4553.39)	7	-134.59	2995.61 (1364.12)	600.15	0.00	(-1431.3, 489.2)	(-689.63, 420.46)	0.575

表 2.7.6.26－23　月あたりの鉄剤の平均投与量（FAS）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	darbepoetin	Screening period	5	1772.98	2618.83	0.00	(0.0, 5821.2)	(-1478.72, 5024.69)								
		Baseline <= to < Week 2	5	1887.13	2842.28	0.00	(0.0, 6391.9)	(-1642.03, 5416.28)	5	114.14	1772.98 (2618.83)	255.23	0.00	(0.0, 570.7)	(-202.76, 431.05)	0.374
		Week 2 <= to < Week 4	5	1293.59	1776.43	0.00	(0.0, 3424.2)	(-912.13, 3499.32)	5	-479.39	1772.98 (2618.83)	1071.95	0.00	(-2397.0, 0.0)	(-1810.39, 851.61)	0.374
		Week 4 <= to < Week 6	5	1247.94	1709.66	0.00	(0.0, 3195.9)	(-874.88, 3370.76)	5	-525.05	1772.98 (2618.83)	1174.04	0.00	(-2625.2, 0.0)	(-1982.81, 932.72)	0.374
		Week 6 <= to < Week 8	5	1247.94	1709.66	0.00	(0.0, 3195.9)	(-874.88, 3370.76)	5	-525.05	1772.98 (2618.83)	1174.04	0.00	(-2625.2, 0.0)	(-1982.81, 932.72)	0.374
		Week 8 <= to < Week 10	5	1247.94	1709.66	0.00	(0.0, 3195.9)	(-874.88, 3370.76)	5	-525.05	1772.98 (2618.83)	1174.04	0.00	(-2625.2, 0.0)	(-1982.81, 932.72)	0.374
		Week 10 <= to < Week 12	5	1552.31	1560.94	1521.88	(0.0, 3195.9)	(-385.85, 3490.48)	5	-220.67	1772.98 (2618.83)	1497.04	0.00	(-2625.2, 1521.9)	(-2079.49, 1638.15)	0.758
		Week 12 <= to < Week 16	5	1856.69	1696.05	3043.75	(0.0, 3195.9)	(-249.24, 3962.62)	5	83.70	1772.98 (2618.83)	2007.56	0.00	(-2625.2, 3043.8)	(-2409.02, 2576.42)	0.930
		Week 16 <= to < Week 20	5	2450.22	1372.22	3043.75	(0.0, 3195.9)	(746.38, 4154.06)	5	677.23	1772.98 (2618.83)	2380.65	0.00	(-2625.2, 3043.8)	(-2278.74, 3633.20)	0.559
		Week 20 <= to < Week 24	5	3556.84	980.11	3195.94	(3043.8, 5304.8)	(2339.67, 4773.81)	5	1783.65	1772.98 (2618.83)	3106.47	3043.75	(-2625.2, 5304.8)	(-2073.34, 5641.05)	0.268
		Baseline <= to < Week 24	5	1981.87	1229.98	1665.11	(691.9, 3481.3)	(454.65, 3509.09)	5	208.89	1772.98 (2618.83)	1546.25	691.93	(-2339.9, 1665.1)	(-1711.03, 2128.81)	0.778

表 2.7.6.26－23　月あたりの鉄剤の平均投与量（FAS）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
Intravenous	MT-6548	Screening period	80	115.26	155.27	26.21	(0.0, 521.8)	(80.71, 149.82)								
		Baseline <= to < Week 2	80	78.22	105.53	0.00	(0.0, 521.8)	(54.74, 101.71)	80	-37.04	115.26 (155.27)	117.28	0.00	(-484.5, 149.1)	(-63.14, -10.94)	0.006
		Week 2 <= to < Week 4	78	79.51	122.90	0.00	(0.0, 521.8)	(51.80, 107.22)	78	-34.08	113.60 (156.91)	189.51	0.00	(-521.8, 447.2)	(-76.81, 8.64)	0.116
		Week 4 <= to < Week 6	78	69.96	111.29	0.00	(0.0, 521.8)	(44.86, 95.05)	78	-43.64	113.60 (156.91)	178.91	0.00	(-521.8, 521.8)	(-83.98, -3.30)	0.034
		Week 6 <= to < Week 8	77	67.33	101.63	0.00	(0.0, 521.8)	(44.26, 90.40)	77	-45.48	112.81 (157.79)	181.20	0.00	(-521.8, 447.2)	(-86.61, -4.35)	0.031
		Week 8 <= to < Week 10	74	68.95	109.02	0.00	(0.0, 521.8)	(43.70, 94.21)	74	-46.08	115.04 (159.74)	193.15	0.00	(-521.8, 447.2)	(-90.83, -1.34)	0.044
		Week 10 <= to < Week 12	74	78.94	105.75	0.00	(0.0, 521.8)	(54.44, 103.44)	74	-36.10	115.04 (159.74)	195.15	0.00	(-521.8, 372.7)	(-81.31, 9.12)	0.116
		Week 12 <= to < Week 16	72	69.62	98.66	0.00	(0.0, 521.8)	(46.43, 92.80)	72	-46.53	116.15 (161.44)	180.55	0.00	(-521.8, 323.0)	(-88.96, -4.11)	0.032
		Week 16 <= to < Week 20	72	60.34	97.05	0.00	(0.0, 521.8)	(37.54, 83.15)	72	-55.81	116.15 (161.44)	179.46	0.00	(-521.8, 354.1)	(-97.98, -13.64)	0.010
		Week 20 <= to < Week 24	70	53.99	90.77	0.00	(0.0, 521.8)	(32.35, 75.64)	70	-65.30	119.29 (162.65)	177.70	0.00	(-521.8, 242.3)	(-107.67, -22.93)	0.003
		Baseline <= to < Week 24	80	70.18	71.54	59.92	(0.0, 521.8)	(54.26, 86.10)	80	-45.08	115.26 (155.27)	159.35	0.00	(-516.7, 167.0)	(-80.32, -9.85)	0.013

表 2.7.6.26－23　月あたりの鉄剤の平均投与量（FAS）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period						
Iron Route	Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	darbepoetin	Screening period	96	120.33	162.22	41.74	(0.0, 521.8)	(87.46, 153.19)								
		Baseline <= to < Week 2	96	73.40	118.28	0.00	(0.0, 521.8)	(49.44, 97.37)	96	-46.92	120.33 (162.22)	129.08	0.00	(-466.9, 372.7)	(-73.08, -20.77)	<0.001
		Week 2 <= to < Week 4	95	59.20	107.20	0.00	(0.0, 521.8)	(36.36, 80.04)	95	-61.56	119.76 (162.98)	163.63	0.00	(-521.8, 521.8)	(-94.90, -28.23)	<0.001
		Week 4 <= to < Week 6	95	65.46	102.59	0.00	(0.0, 521.8)	(44.56, 86.36)	95	-54.30	119.76 (162.98)	182.20	0.00	(-521.8, 521.8)	(-91.42, -17.19)	0.005
		Week 6 <= to < Week 8	95	55.72	84.46	0.00	(0.0, 521.8)	(38.51, 72.92)	95	-64.05	119.76 (162.98)	175.77	0.00	(-521.8, 186.4)	(-99.85, -28.24)	<0.001
		Week 8 <= to < Week 10	95	59.05	95.92	0.00	(0.0, 521.8)	(39.51, 78.59)	95	-60.71	119.76 (162.98)	188.16	0.00	(-521.8, 521.8)	(-99.04, -22.38)	0.002
		Week 10 <= to < Week 12	95	81.90	124.34	0.00	(0.0, 521.8)	(56.57, 107.23)	95	-37.86	119.76 (162.98)	202.21	0.00	(-521.8, 521.8)	(-79.05, 3.33)	0.071
		Week 12 <= to < Week 16	95	75.10	107.98	0.00	(0.0, 559.1)	(53.10, 97.10)	95	-44.66	119.76 (162.98)	192.56	0.00	(-521.8, 559.1)	(-83.89, -5.44)	0.026
		Week 16 <= to < Week 20	95	56.45	88.44	0.00	(0.0, 521.8)	(38.44, 74.47)	95	-63.31	119.76 (162.98)	178.47	0.00	(-521.8, 173.9)	(-99.66, -26.95)	<0.001
		Week 20 <= to < Week 24	94	61.67	93.57	0.00	(0.0, 521.8)	(42.50, 80.83)	94	-54.67	116.34 (160.39)	178.60	0.00	(-521.8, 260.9)	(-91.25, -18.09)	0.004
		Baseline <= to < Week 24	96	66.03	66.80	49.69	(0.0, 521.8)	(52.49, 79.56)	96	-54.30	120.33 (162.22)	161.65	0.00	(-506.3, 148.0)	(-87.05, -21.55)	0.001