表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Cardiac disorders	心臓障害	13(8.0)	21(13.0)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2(1.2)	0(0.0)
Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈	2(1.2)	0(0.0)
Angina pectoris	狭心症	1(0.6)	3(1.9)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1(0.6)	2(1.2)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.6)	1(0.6)
Cardiac dysfunction	心機能障害	1(0.6)	1(0.6)
Angina unstable	不安定狭心症	1(0.6)	0(0.0)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	1(0.6)	0(0.0)
Arrhythmia	不整脈	1(0.6)	0(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1(0.6)	0(0.0)
Cardiac failure	心不全	1(0.6)	0(0.0)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1(0.6)	0(0.0)
Mitral valve stenosis	僧帽弁狭窄症	1(0.6)	0(0.0)
Palpitations	動悸	1(0.6)	0(0.0)
Paroxysmal arrhythmia	発作性不整脈	1(0.6)	0(0.0)
Atrial fibrillation	心房細動	0(0.0)	4(2.5)
Bradycardia	徐脈	0(0.0)	3(1.9)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0(0.0)	1(0.6)
Pericarditis	心膜炎	0(0.0)	1(0.6)
Tachycardia	頻脈	0(0.0)	1(0.6)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0(0.0)	1(0.6)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0(0.0)	1(0.6)
Coronary artery perforation	冠動脈穿孔	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Cardiac valve disease	心臓弁膜疾患	0(0.0)	1(0.6)
Supraventricular tachyarrhythmia	上室性頻脈性不整脈	0(0.0)	1(0.6)
Vascular disorders	血管障害	20(12.3)	22(13.7)
Hypertension	高血圧	6(3.7)	6(3.7)
Hypotension	低血圧	5(3.1)	3(1.9)
Internal haemorrhage	内出血	3(1.9)	4(2.5)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3(1.9)	3(1.9)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1(0.6)	3(1.9)
Vascular pain	血管痛	1(0.6)	0(0.0)
Vascular insufficiency	血行不全	1(0.6)	0(0.0)
Haemorrhage	出血	1(0.6)	0(0.0)
Extravasation blood	血液溢出	0(0.0)	1(0.6)
Haematoma	血腫	0(0.0)	1(0.6)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0(0.0)	1(0.6)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0(0.0)	1(0.6)
Artery dissection	動脈解離	0(0.0)	1(0.6)
Steal syndrome	スチール症候群	0(0.0)	1(0.6)
Peripheral artery aneurysm rupture	末梢動脈瘤破裂	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	21(13.0)	31(19.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	5(3.1)	2(1.2)
Epistaxis	鼻出血	4(2.5)	2(1.2)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	4(2.5)	2(1.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2(1.2)	2(1.2)
Pulmonary oedema	肺水腫	2(1.2)	1(0.6)
Hiccups	しゃっくり	1(0.6)	4(2.5)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1(0.6)	3(1.9)
Pleural effusion	胸水	1(0.6)	2(1.2)
Asthma	喘息	1(0.6)	0(0.0)
Haemoptysis	喀血	1(0.6)	0(0.0)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1(0.6)	0(0.0)
Cough	咳嗽	0(0.0)	3(1.9)
Rhinorrhoea	鼻漏	0(0.0)	2(1.2)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0(0.0)	1(0.6)
Dyspnoea	呼吸困難	0(0.0)	1(0.6)
Mediastinal mass	縦隔腫瘤	0(0.0)	1(0.6)
Nasal inflammation	鼻の炎症	0(0.0)	1(0.6)
Pleurisy	胸膜炎	0(0.0)	1(0.6)
Allergic bronchitis	アレルギー性気管支炎	0(0.0)	1(0.6)
Laryngeal discomfort	喉頭不快感	0(0.0)	1(0.6)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0(0.0)	1(0.6)
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	66(40.7)	81(50.3)
Diarrhoea	下痢	25(15.4)	24(14.9)
Vomiting	嘔吐	10(6.2)	17(10.6)
Nausea	悪心	10(6.2)	2(1.2)
Constipation	便秘	7(4.3)	12(7.5)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	5(3.1)	6(3.7)
Dental caries	齲歯	5(3.1)	5(3.1)
Haemorrhoids	痔核	4(2.5)	3(1.9)
Abdominal discomfort	腹部不快感	4(2.5)	2(1.2)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	3(1.9)	5(3.1)
Toothache	歯痛	3(1.9)	1(0.6)
Gastric ulcer	胃潰瘍	3(1.9)	0(0.0)
Stomatitis	口内炎	2(1.2)	4(2.5)
Abdominal pain	腹痛	2(1.2)	3(1.9)
Chronic gastritis	慢性胃炎	2(1.2)	2(1.2)
Dyspepsia	消化不良	2(1.2)	2(1.2)
Gastritis	胃炎	2(1.2)	2(1.2)
Enterocolitis	腸炎	2(1.2)	1(0.6)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	2(1.2)	0(0.0)
Faeces soft	軟便	1(0.6)	3(1.9)
Gastric polyps	胃ポリープ	1(0.6)	1(0.6)
Abdominal distension	腹部膨満	1(0.6)	0(0.0)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1(0.6)	0(0.0)
Barrett's oesophagus	バレット食道	1(0.6)	0(0.0)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Diverticulum intestinal	腸憩室	1(0.6)	0(0.0)
Dry mouth	口内乾燥	1(0.6)	0(0.0)
Duodenal polyp	十二指腸ポリープ	1(0.6)	0(0.0)
Food poisoning	食中毒	1(0.6)	0(0.0)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1(0.6)	0(0.0)
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1(0.6)	0(0.0)
Glossitis	舌炎	1(0.6)	0(0.0)
Melaena	メレナ	1(0.6)	0(0.0)
Pancreatitis	膵炎	1(0.6)	0(0.0)
Rectal ulcer	直腸潰瘍	1(0.6)	0(0.0)
Gastric disorder	胃障害	1(0.6)	0(0.0)
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	1(0.6)	0(0.0)
Loose tooth	弛緩歯	1(0.6)	0(0.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0(0.0)	4(2.5)
Periodontal disease	歯周病	0(0.0)	4(2.5)
Anal fissure	裂肛	0(0.0)	2(1.2)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0(0.0)	2(1.2)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0(0.0)	2(1.2)
Anal fistula	痔瘻	0(0.0)	1(0.6)
Enteritis	小腸炎	0(0.0)	1(0.6)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0(0.0)	1(0.6)
Gingival pain	歯肉痛	0(0.0)	1(0.6)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0(0.0)	1(0.6)
Lip dry	口唇乾燥	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Oral discomfort	口腔内不快感	0(0.0)	1(0.6)
Tooth loss	歯の脱落	0(0.0)	1(0.6)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0(0.0)	1(0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4(2.5)	3(1.9)
Cholelithiasis	胆石症	3(1.9)	1(0.6)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1(0.6)	2(1.2)
Cholangitis	胆管炎	1(0.6)	0(0.0)
Cholecystitis	胆嚢炎	1(0.6)	0(0.0)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	56(34.6)	37(23.0)
Pruritus	そう痒症	12(7.4)	9(5.6)
Eczema	湿疹	10(6.2)	8(5.0)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	7(4.3)	2(1.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	5(3.1)	3(1.9)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	5(3.1)	2(1.2)
Rash	発疹	5(3.1)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	4(2.5)	0(0.0)
Ingrowing nail	嵌入爪	4(2.5)	0(0.0)
Dermatitis	皮膚炎	3(1.9)	4(2.5)
Xeroderma	乾皮症	3(1.9)	4(2.5)
Hyperkeratosis	過角化	3(1.9)	2(1.2)
Blister	水疱	2(1.2)	0(0.0)
Cold sweat	冷汗	2(1.2)	0(0.0)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2(1.2)	0(0.0)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1(0.6)	3(1.9)
Acne	ざ瘡	1(0.6)	2(1.2)
Erythema	紅斑	1(0.6)	2(1.2)
Alopecia	脱毛症	1(0.6)	1(0.6)
Skin disorder	皮膚障害	1(0.6)	0(0.0)
Skin mass	皮膚腫瘤	1(0.6)	0(0.0)
Nail disorder	爪の障害	0(0.0)	1(0.6)
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	0(0.0)	1(0.6)
Petechiae	点状出血	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0(0.0)	1(0.6)
Urticaria	蕁麻疹	0(0.0)	1(0.6)
Onychomadesis	爪甲脱落症	0(0.0)	1(0.6)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	66(40.7)	56(34.8)
Back pain	背部痛	15(9.3)	11(6.8)
Pain in extremity	四肢痛	13(8.0)	4(2.5)
Arthralgia	関節痛	10(6.2)	11(6.8)
Myalgia	筋肉痛	9(5.6)	5(3.1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	7(4.3)	8(5.0)
Periarthritis	関節周囲炎	7(4.3)	5(3.1)
Muscle spasms	筋痙縮	7(4.3)	4(2.5)
Ostecarthritis	変形性関節症	7(4.3)	2(1.2)
Neck pain	頚部痛	4(2.5)	5(3.1)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	4(2.5)	3(1.9)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	4(2.5)	1(0.6)
Trigger finger	弾発指	2(1.2)	3(1.9)
Tenosynovitis	腱鞘炎	2(1.2)	1(0.6)
Osteoporosis	骨粗鬆症	2(1.2)	0(0.0)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1(0.6)	1(0.6)
Bursitis	滑液包炎	1(0.6)	0(0.0)
Haemarthrosis	出血性関節症	1(0.6)	0(0.0)
Joint swelling	関節腫脹	1(0.6)	0(0.0)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1(0.6)	0(0.0)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1(0.6)	0(0.0)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1(0.6)	0(0.0)
Arthritis	関節炎	0(0.0)	2(1.2)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0(0.0)	2(1.2)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Bone pain	骨痛	0(0.0)	1(0.6)
Groin pain	鼠径部痛	0(0.0)	1(0.6)
Muscular weakness	筋力低下	0(0.0)	1(0.6)
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	0(0.0)	1(0.6)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0(0.0)	1(0.6)
Tendonitis	腱炎	0(0.0)	1(0.6)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0(0.0)	1(0.6)
Muscle contracture	筋拘縮	0(0.0)	1(0.6)
Amyloid arthropathy	アミロイド関節症	0(0.0)	1(0.6)
Limb mass	四肢腫瘤	0(0.0)	1(0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	6(3.7)	5(3.1)
Renal cyst	腎嚢胞	2(1.2)	0(0.0)
Haematuria	血尿	1(0.6)	1(0.6)
Ureterolithiasis	尿管結石症	1(0.6)	1(0.6)
Pollakiuria	頻尿	1(0.6)	0(0.0)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1(0.6)	0(0.0)
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0(0.0)	1(0.6)
Urethral haemorrhage	尿道出血	0(0.0)	1(0.6)
Renal mass	腎腫瘤	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	5(3.1)	4(2.5)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	2(1.2)	0(0.0)
Acquired hydrocele	後天性陰嚢水瘤	1(0.6)	0(0.0)
Prostatitis	前立腺炎	1(0.6)	0(0.0)
Erectile dysfunction	勃起不全	1(0.6)	0(0.0)
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	0(0.0)	1(0.6)
Menorrhagia	月経過多	0(0.0)	1(0.6)
Polycystic ovaries	多嚢胞性卵巣	0(0.0)	1(0.6)
Scrotal pain	陰嚢痛	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	18(11.1)	18(11.2)
Pyrexia	発熱	5(3.1)	3(1.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5(3.1)	0(0.0)
Chest discomfort	胸部不快感	2(1.2)	2(1.2)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	2(1.2)	0(0.0)
Feeling abnormal	異常感	1(0.6)	1(0.6)
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	1(0.6)	1(0.6)
Puncture site pain	穿刺部位疼痛	1(0.6)	1(0.6)
Fatigue	疲労	1(0.6)	0(0.0)
Injection site reaction	注射部位反応	1(0.6)	0(0.0)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1(0.6)	0(0.0)
Application site pruritus	適用部位そう痒感	0(0.0)	2(1.2)
Chest pain	胸痛	0(0.0)	1(0.6)
Hyperthermia	高熱	0(0.0)	1(0.6)
Injection site bruising	注射部位内出血	0(0.0)	1(0.6)
Injection site rash	注射部位発疹	0(0.0)	1(0.6)
Swelling	腫脹	0(0.0)	1(0.6)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0(0.0)	1(0.6)
Puncture site reaction	穿刺部位反応	0(0.0)	1(0.6)
Catheter site bruise	カテーテル留置部位内出血	0(0.0)	1(0.6)
Mucosal hyperaemia	粘膜充血	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Investigations	臨床検査	14(8.6)	23(14.3)
Blood pressure decreased	血圧低下	5(3.1)	7(4.3)
Blood pressure increased	血圧上昇	3(1.9)	6(3.7)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1(0.6)	2(1.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6)	0(0.0)
Blood urea increased	血中尿素増加	1(0.6)	0(0.0)
C-reactive protein increased	C－反応性蛋白増加	1(0.6)	0(0.0)
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	1(0.6)	0(0.0)
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1(0.6)	0(0.0)
Transferrin saturation decreased	トランスフェリン飽和度低下	1(0.6)	0(0.0)
Salmonella test positive	サルモネラ検査陽性	1(0.6)	0(0.0)
Blood parathyroid hormone increased	血中副甲状腺ホルモン増加	0(0.0)	2(1.2)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0(0.0)	2(1.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	2(1.2)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	0(0.0)	1(0.6)
Carnitine decreased	カルニチン減少	0(0.0)	1(0.6)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0(0.0)	1(0.6)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	1(0.6)
Medication residue present	残留薬剤存在	0(0.0)	1(0.6)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	75(46.3)	87(54.0)
Shunt stenosis	シャント狭窄	23(14.2)	26(16.1)
Contusion	挫傷	21(13.0)	19(11.8)
Wound	創傷	10(6.2)	7(4.3)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	9(5.6)	15(9.3)
Thermal burn	熱傷	7(4.3)	3(1.9)
Procedural hypotension	処置による低血圧	5(3.1)	6(3.7)
Shunt occlusion	シャント閉塞	4(2.5)	4(2.5)
Foot fracture	足骨折	2(1.2)	3(1.9)
Rib fracture	肋骨骨折	2(1.2)	3(1.9)
Laceration	裂傷	2(1.2)	2(1.2)
Limb injury	四肢損傷	2(1.2)	2(1.2)
Animal bite	動物咬傷	2(1.2)	0(0.0)
Joint injury	関節損傷	2(1.2)	0(0.0)
Procedural hypertension	処置による高血圧	2(1.2)	0(0.0)
Dental restoration failure	歯科修復不成功	2(1.2)	0(0.0)
Tooth fracture	歯牙破折	1(0.6)	4(2.5)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1(0.6)	2(1.2)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1(0.6)	1(0.6)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1(0.6)	1(0.6)
Scratch	引っかき傷	1(0.6)	1(0.6)
Heat illness	熱中症	1(0.6)	1(0.6)
Skin wound	皮膚創傷	1(0.6)	1(0.6)
Chilblains	凍瘡	1(0.6)	0(0.0)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Foreign body in eye	眼内異物	1(0.6)	0(0.0)
Muscle injury	筋損傷	1(0.6)	0(0.0)
Scrotal haematoma	陰嚢血腫	1(0.6)	0(0.0)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1(0.6)	0(0.0)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1(0.6)	0(0.0)
Tibia fracture	脛骨骨折	1(0.6)	0(0.0)
Tooth injury	歯牙損傷	1(0.6)	0(0.0)
Wound complication	創合併症	1(0.6)	0(0.0)
Arteriovenous fistula site haemorrhage	動静脈瘻部位出血	1(0.6)	0(0.0)
Shunt thrombosis	シャント血栓症	1(0.6)	0(0.0)
Vascular access complication	血管確保合併症	1(0.6)	0(0.0)
Post procedural inflammation	処置後炎症	1(0.6)	0(0.0)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1(0.6)	0(0.0)
Pubis fracture	恥骨骨折	1(0.6)	0(0.0)
Eye contusion	眼挫傷	1(0.6)	0(0.0)
Vascular access site inflammation	血管確保部位炎症	1(0.6)	0(0.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0(0.0)	3(1.9)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	0(0.0)	3(1.9)
Radius fracture	橈骨骨折	0(0.0)	2(1.2)
Procedural pain	処置による疼痛	0(0.0)	2(1.2)
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	0(0.0)	1(0.6)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0(0.0)	1(0.6)
Epicondylitis	上顆炎	0(0.0)	1(0.6)
Femur fracture	大腿骨骨折	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－124　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Fractured ischium	坐骨骨折	0 (0.0)	1 (0.6)
Hand fracture	手骨折	0 (0.0)	1 (0.6)
Head injury	頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.6)
Joint dislocation	関節脱臼	0 (0.0)	1 (0.6)
Nail avulsion	爪剥離	0 (0.0)	1 (0.6)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0 (0.0)	1 (0.6)
Postoperative ileus	術後イレウス	0 (0.0)	1 (0.6)
Arteriovenous graft site stenosis	動静脈グラフト部位狭窄	0 (0.0)	1 (0.6)
Coronary artery restenosis	冠動脈再狭窄	0 (0.0)	1 (0.6)
Upper limb fracture	上肢骨折	0 (0.0)	1 (0.6)
Ear abrasion	耳擦過傷	0 (0.0)	1 (0.6)
Shunt malfunction	シャント機能不全	0 (0.0)	1 (0.6)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0 (0.0)	1 (0.6)
Procedural headache	処置による頭痛	0 (0.0)	1 (0.6)
Haemodialysis complication	血液透析合併症	0 (0.0)	1 (0.6)
Dialysis related complication	透析関連合併症	0 (0.0)	1 (0.6)
Closed globe injury	閉鎖性眼球損傷	0 (0.0)	1 (0.6)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	2 (1.2)
Renal transplant	腎移植	0 (0.0)	2 (1.2)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.8.1
Source: t_14_8_1_2_1.sas

5.3.5.1—9 表 12.2.3—1 より引用

表 2.7.6.26－125　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects with at least one adverse drug reaction		18(11.1)	6(3.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1(0.6)	0(0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	1(0.6)	0(0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1(0.6)	0(0.0)
Polycythaemia	赤血球増加症	1(0.6)	0(0.0)
Vascular disorders	血管障害	2(1.2)	0(0.0)
Hypertension	高血圧	2(1.2)	0(0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	10(6.2)	2(1.2)
Diarrhoea	下痢	4(2.5)	2(1.2)
Nausea	悪心	3(1.9)	0(0.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2(1.2)	0(0.0)
Vomiting	嘔吐	2(1.2)	0(0.0)
Stomatitis	口内炎	1(0.6)	0(0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0(0.0)	2(1.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0(0.0)	2(1.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4(2.5)	0(0.0)
Alopecia	脱毛症	1(0.6)	0(0.0)
Cold sweat	冷汗	1(0.6)	0(0.0)
Drug eruption	薬疹	1(0.6)	0(0.0)
Pruritus	そう痒症	1(0.6)	0(0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1(0.6)	0(0.0)
Pollakiuria	頻尿	1(0.6)	0(0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.6)	0(0.0)
Chest discomfort	胸部不快感	1(0.6)	0(0.0)

表 2.7.6.26－125　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Investigations	臨床検査	2(1.2)	2(1.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.6)	0(0.0)
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1(0.6)	0(0.0)
Transferrin saturation decreased	トランスフェリン飽和度低下	1(0.6)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(0.6)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0(0.0)	1(0.6)

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

5.3.5.1—9 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 6.2%（10 名）であり，内訳は「肺炎」が 2 名，「肝嚢胞感染」，「乳癌」，「脳梗塞」，「うっ血性心不全」，「心不全」，「胆管炎」，「慢性腎臓病」，「シャント閉塞」，「大腿骨頚部骨折」及び「動静脈瘻部位出血」が各 1 名であった．そのうち「肺炎」及び「心不全」並びに「肝嚢胞感染」及び「胆管炎」は同一被験者で認められた．darbepoetin 群では 5.6%（9 名）であり，内訳は「細菌性肺炎」，「真菌性眼内炎」，「乳癌」，「腎細胞癌」，「再生不良性貧血」，「脳梗塞」，「網膜剥離」，「末梢動脈瘤破裂」，「大腿骨頚部骨折」，「術後イレウス」及び「腎移植」が各 1 名であった．そのうち「真菌性眼内炎」及び「網膜剥離」並びに「末梢動脈瘤破裂」及び「術後イレウス」は同一被験者で認められた．

中等度と判断された有害事象の発現割合は，MT-6548 群で 30.2%（49 名），darbepoetin 群で 24.2%（39 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（以下，同順で記載）が MT-6548 群でそれぞれ 71.6%（116／162 名），77.1%（111／144 名），73.5%（100／136 名），79.1%（102／129 名），11.7%（14／120 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 64.0%（103／161 名），72.6%（114／157），73.0%（111／152 名），80.0%（116／145 名），23.0%（31／135 名）であった．なお，MT-6548 群で SOC「感染症および寄生虫症」が投与初期と比べて投与後半の発現割合が高く，それぞれ 26.5%，23.6%，41.2%，34.1%，1.7%であった．投与初期と比べて投与後半の発現割合が高い有害事象は「上咽頭炎」がそれぞれ 13.0%，11.8%，29.4%，20.9%，0.8%，「インフルエンザ」がそれぞれ 0%，0%，5.1%，1.6%，0%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 59.5%（239 件），62.4%（303 件），65.3%（169 件）及び 58.7%（258 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 54.2%（826 件），65.4%（109 件），73.9%（26 件），72.5%（13 件）及び 127.5%（22 件）であった．

なお，MT-6548 群で過量投与のあった被験者（被験者識別コード J313416）が 1200 mg を 1 日服用した際に「悪心」が認められた．当該事象は軽度，治験薬との因果関係は合理的な可能性ありと判断され，転帰は発現日当日のうちに回復となった．治験責任医師は本事象が 1 日で回復していること，問診やその他臨床的な所見より，治験継続には問題ないと判断しており，被験者自身も治験継続の意思があることを確認したため，治験

は継続した.

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 87.0%（141／162 名），78.2%（104／133 名），71.1%（54／76 名）及び 61.7%（29／47 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 97.5%（157／161 名），85.2%（23／27 名），83.3%（5／6 名）及び 100.0%（2／2 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 7.9%（3／38 名），休薬後 4 週間で 10.5%（4／38 名）であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 6.7%（2／30 名）及び 20.0%（6／30 名）であった.

(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

MT-6548 群で，「肺炎」及び「慢性腎臓病」による死亡を各 1 名に認めた．「肺炎」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，治験薬投与 134 日目に本事象により中止され，中止から 13 日後に死亡した．治験薬との因果関係について，「偶発的に発生したものであり MT-6548 錠，ダルベポエチンアルファ注の作用機序を考え因果関係はなしと判断した．」と治験責任医師は報告した．「慢性腎臓病」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，治験薬投与 184 日目に本事象により死亡した．治験薬との因果関係について，「死亡は慢性腎不全によるものと考えられるため，MT-6548 錠又はダルベポエチンアルファ注との因果関係はない．」と治験責任医師は報告した.

なお，MT-6548 群で，安全性評価期間外に 1 名の死亡（報告事象名：突然死）が報告された．当該被験者は重篤な有害事象「乳癌」により治験薬投与 117 日目に中止となっており，中止から 31 日後に死亡した．治験責任医師は，「剖検を実施しておらず死因は不明であることを確認したため突然死として報告する．乳癌による死亡ではないと考える．」と報告した.

darbepoetin 群で，1 名に「末梢動脈瘤破裂」による死亡を認めた．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，治験薬投与 56 日目に本事象により中止され，中止から 26 日後に死亡した．治験薬との因果関係について，「治験開始前より動脈瘤は形成されていた可能性が高く，腎不全及び高血圧等の合併症により悪化したと考えるため，因果関係はなしと判断した．」と治験責任医師は報告した．なお，本事象に対する処置として，腹部大動脈人工血管置換術が施行され

た．手術後の入院期間中に意識レベルの低下が見られ，脳梗塞と診断され，その後死亡した．

なお，darbepoetin 群で，安全性評価期間外に 2 名の死亡（報告事象名：心室細動及び乳癌各 1 名）が報告された．心室細動により死亡した被験者は治験薬投与 309 日目に中止理由「その他，治験責任（分担）医師判断」により治験中止となっており，治験責任医師は中止理由として「Because it became difficult to continue hemodialysis(HD) due to the subject's frequent refusal of site visit for HD, the investigator judged that it will not be appropriate to continue the study.」と報告した．当該被験者は治験中止から 41 日後に死亡した．治験責任医師は死亡の経緯について，「以下の要因が複合的に関連して，心室細動（死亡）に至ったと考えられる．1. 合併症：「心不全」及び「陳旧性心筋梗塞」2. 除水不足による心臓への過負荷（治験薬投与開始から 27 週後から被験者都合による頻繁な血液透析治療の来院拒否が続いたことに加えて，治験中止日の前の約 1 週間は血液透析が実施できない状態が続いており，除水が不十分で心臓にかなりの負荷がかかっていた．3. 有害事象：「心機能低下」」と報告した．

乳癌により死亡した被験者は治験薬投与 323 日目に有害事象「血圧上昇」により治験中止となっており，中止から 77 日後に死亡した．治験責任医師は乳癌と治験薬との因果関係について，「乳癌は，患者自身からの申告なく，定期血液検査の肝酵素上昇を契機に精査の上で発見された．発見時既に乳癌ステージ 4 かつ多発肝転移状態にあり，治験開始後の乳癌発生と考えると成長が早く，相応の時間が経過していることが推察され，治験薬服薬以前に乳癌が発現していたと考えられるため，本治験薬と乳癌に因果関係はなしと考える．」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 2.7.6.26－126 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，「シャント狭窄」｛MT-6548 群：2.5%（4 名），darbepoetin 群：2.5%（4 名），以下同順で記載｝，「シャント閉塞」｛2.5%（4 名），1.9%（3 名）｝，「肺炎」｛1.9%（3 名），0.6%（1 名）｝，「末梢動脈閉塞性疾患」｛1.2%（2 名），1.2%（2 名）｝，「胃腸炎」｛1.2%（2 名），0%｝，「食欲減退」｛1.2%（2 名），0%｝及び「うっ血性心不全」｛1.2%（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 2.7.6.26－126　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Subjects with at least one serious adverse event		41(25.3)	44(27.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9(5.6)	7(4.3)
Pneumonia	肺炎	3(1.9)	1(0.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	2(1.2)	0(0.0)
Hydrocele male infected	感染性陰嚢水瘤	1(0.6)	0(0.0)
Influenza	インフルエンザ	1(0.6)	0(0.0)
Hepatic cyst infection	肝嚢胞感染	1(0.6)	0(0.0)
Shunt infection	シャント感染	1(0.6)	0(0.0)
Bacterial infection	細菌感染	1(0.6)	0(0.0)
Device related infection	医療機器関連感染	1(0.6)	0(0.0)
Diverticulitis	憩室炎	0(0.0)	1(0.6)
Herpes zoster	帯状疱疹	0(0.0)	1(0.6)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	0(0.0)	1(0.6)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0(0.0)	1(0.6)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0(0.0)	1(0.6)
Mycotic endophthalmitis	真菌性眼内炎	0(0.0)	1(0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4(2.5)	5(3.1)
Breast cancer	乳癌	1(0.6)	1(0.6)
Gastric cancer	胃癌	1(0.6)	1(0.6)
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	1(0.6)	0(0.0)
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	1(0.6)	0(0.0)
Prostate cancer	前立腺癌	0(0.0)	1(0.6)
Urethral neoplasm	尿道新生物	0(0.0)	1(0.6)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－126　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1(0.6)	1(0.6)
Lymphadenitis	リンパ節炎	1(0.6)	0(0.0)
Aplastic anaemia	再生不良性貧血	0(0.0)	1(0.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3(1.9)	0(0.0)
Decreased appetite	食欲減退	2(1.2)	0(0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1(0.6)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	5(3.1)	4(2.5)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(0.6)	3(1.9)
Facial paralysis	顔面麻痺	1(0.6)	0(0.0)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1(0.6)	0(0.0)
Myelopathy	脊髄症	1(0.6)	0(0.0)
Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞	1(0.6)	0(0.0)
Cerebellar infarction	小脳梗塞	0(0.0)	1(0.6)
Eye disorders	眼障害	0(0.0)	1(0.6)
Retinal detachment	網膜剥離	0(0.0)	1(0.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1(0.6)	0(0.0)
Sudden hearing loss	突発性難聴	1(0.6)	0(0.0)

表 2.7.6.26－126　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Cardiac disorders	心臓障害	7(4.3)	11(6.8)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	2(1.2)	0(0.0)
Angina pectoris	狭心症	1(0.6)	3(1.9)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1(0.6)	1(0.6)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(0.6)	1(0.6)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1(0.6)	0(0.0)
Cardiac failure	心不全	1(0.6)	0(0.0)
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	0(0.0)	1(0.6)
Atrial fibrillation	心房細動	0(0.0)	1(0.6)
Pericarditis	心膜炎	0(0.0)	1(0.6)
Coronary artery perforation	冠動脈穿孔	0(0.0)	1(0.6)
Cardiac valve disease	心臓弁膜疾患	0(0.0)	1(0.6)
Supraventricular tachyarrhythmia	上室性頻脈性不整脈	0(0.0)	1(0.6)
Vascular disorders	血管障害	2(1.2)	3(1.9)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2(1.2)	2(1.2)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0(0.0)	1(0.6)
Peripheral artery aneurysm rupture	末梢動脈瘤破裂	0(0.0)	1(0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.0)	1(0.6)
Mediastinal mass	縦隔腫瘤	0(0.0)	1(0.6)

表 2.7.6.26－126　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3(1.9)	5(3.1)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1(0.6)	2(1.2)
Gastrocesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1(0.6)	0(0.0)
Rectal ulcer	直腸潰瘍	1(0.6)	0(0.0)
Abdominal pain	腹痛	0(0.0)	1(0.6)
Gastritis	胃炎	0(0.0)	1(0.6)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0(0.0)	1(0.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1(0.6)	0(0.0)
Cholangitis	胆管炎	1(0.6)	0(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2(1.2)	1(0.6)
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	1(0.6)	0(0.0)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1(0.6)	0(0.0)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0(0.0)	1(0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1(0.6)	0(0.0)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1(0.6)	0(0.0)

表 2.7.6.26－126　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=162) n (%)	darbepoetin(N=161) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	13(8.0)	14(8.7)
Shunt stenosis	シャント狭窄	4(2.5)	4(2.5)
Shunt occlusion	シャント閉塞	4(2.5)	3(1.9)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1(0.6)	1(0.6)
Scrotal haematoma	陰嚢血腫	1(0.6)	0(0.0)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1(0.6)	0(0.0)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1(0.6)	0(0.0)
Tibia fracture	脛骨骨折	1(0.6)	0(0.0)
Arteriovenous fistula site haemorrhage	動静脈瘻部位出血	1(0.6)	0(0.0)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1(0.6)	0(0.0)
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	0(0.0)	1(0.6)
Radius fracture	橈骨骨折	0(0.0)	1(0.6)
Rib fracture	肋骨骨折	0(0.0)	1(0.6)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0(0.0)	1(0.6)
Coronary artery restenosis	冠動脈再狭窄	0(0.0)	1(0.6)
Upper limb fracture	上肢骨折	0(0.0)	1(0.6)
Procedural hypotension	処置による低血圧	0(0.0)	1(0.6)
Haemodialysis complication	血液透析合併症	0(0.0)	1(0.6)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0(0.0)	2(1.2)
Renal transplant	腎移植	0(0.0)	2(1.2)

Note(s): MedDRA Version 20.1 and MedDRA/J Version 20.1.
Data Source: Listing 16.2.5.2
Source: t_14_3_1_4_1.sas

5.3.5.1—9 表 12.3.1—1 より引用

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，「薬疹」が 2 名，「肺炎」，「乳癌」，「胃癌」，「貧血」，「腎性貧血」，「食欲減退」，「脳梗塞」，「うっ血性心不全」，「心機能障害」，「末梢動脈閉塞性疾患」，「冷汗」，「慢性腎臓病」，「胸部不快感」，「ヘモグロビン減少」及び「大腿骨頸部骨折」が各 1 名であった．そのうち「冷汗」及び「胸部不快感」は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，「脳梗塞」，「肝機能異常」及び「腎移植」が各 2 名，「尿道新生物」，「加齢黄斑変性」，「大動脈弁狭窄」，「心膜炎」，「末梢動脈瘤破裂」，「ヘモグロビン減少」，「血圧上昇」及び「大腿骨頚部骨折」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「薬疹」，「冷汗」及び「胸部不快感」各 1 名はいずれも，軽度，非重篤と判断され，転帰は回復であった．なお，「冷汗」及び「胸部不快感」は同一の被験者で発現した．

darbepoetin 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「肝機能異常」2 名はいずれも軽度，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 3 名，減量 1 名），「肝嚢胞感染」，「高カリウム血症」，「頭蓋内動脈瘤」，「ミオクローヌス」，「傾眠」，「血栓性脳梗塞」，「直腸潰瘍」，「口内炎」及び「胆管炎」が各 1 名（休薬），「胃腸炎」及び「腹部不快感」が各 1 名（減量）であった．そのうち「肝嚢胞感染」及び「胆管炎」は同一被験者で認められた．darbepoetin 群で休薬に至った有害事象は，「細菌性肺炎」，「真菌性眼内炎」，「小脳梗塞」及び「ヘモグロビン増加」が各 1 名であった．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」2 名はいずれも中等度，非重篤と判断され，転帰は回復であり，「口内炎」は軽度，非重篤と判断され，転帰は回復であった．

darbepoetin 群で休薬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「ヘモグロビン増加」は軽度，非重篤と判断され，転帰は回復であった．

MT-6548 群で減量に至った有害事象である「下痢」，「腹部不快感」及び「胃腸炎」はいずれも，治験薬との因果関係が合理的な可能性あり，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，ESA 製剤による救済治療を行った有害事象は，

MT-6548 群で「貧血」が 2 名，「ヘモグロビン減少」，「直腸潰瘍」及び「腎性貧血」が各 1 名，darbepoetin 群で「ヘモグロビン減少」が 2 名であった．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「貧血」，「直腸潰瘍」及び「陰嚢血腫」が各 1 名，darbepoetin 群では認められなかった．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

中性脂肪は MT-6548 群でベースライン以降上昇し，12 週後に最大値を示し，その平均値±SD 及びベースラインからの変化量の平均値±SD は 153.115±93.692 mg/dL 及び 38.831±57.719 mg/dL であり，その後も同程度で推移した．darbepoetin 群では，大きな変動を示さなかった．

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「ヘモグロビン減少」，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」，「血中尿素増加」，「C-反応性蛋白増加」，「前立腺特異性抗原増加」，「血清フェリチン減少」及び「トランスフェリン飽和度低下」が各 1 名であり，darbepoetin 群では「ヘモグロビン減少」，「血中副甲状腺ホルモン増加」及び「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」が各 2 名，「血中カルシウム減少」，「カルニチン減少」，「ヘモグロビン増加」，「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「肝機能検査値上昇」が各 1 名であった．SOC「代謝および栄養障害」のうち両群で「高カリウム血症」が 1 名に，darbepoetin 群で「高尿酸血症」が 1 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 5 名，darbepoetin 群で 2 名であった．MT-6548 群の当該被験者において，SOC「眼障害」及び SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)」に該当する有害事象の発現は認められなかった．

3) 肝機能の異常が認められた被験者

治療期間中に「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 0.6%（1 名），darbepoetin 群で 1.2%（2 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%，darbepoetin 群で 0.6%（1 名）であった．「ALT 又は 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」，「ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超」及び「ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍超」に該当した被験者は両群で認められなかった．

上記基準に該当した被験者において，肝機能値が基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 SOC が「肝胆道系障害」の事象は，MT-6548 群で「肝機能異常」が 1 名，darbepoetin 群で「血圧上昇」，「肝機能検査値上昇」及び「肝機能異常」が各 1 名であった．MT-6548 群で認められた「肝機能異常」は，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．darbepoetin 群で認められた「肝機能検査値上昇」は，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．darbepoetin 群で認められた「血圧上昇」は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．darbepoetin 群で認められた「肝機能異常」は治験薬との因果関係は合理的な可能性ありと判断され，転帰は回復であり，当該事象により治験中止となった．

4)　Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合

治療期間に Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合の記述統計量を表 2.7.6.26－127 に示した．

治療期間に Hb 値が 12.0 g/dL 以上になった被験者の割合は MT-6548 群で 25.3%（41 名），darbepoetin 群で 29.8%（48 名）であった．また，治療期間に Hb 値が 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合は MT-6548 群で 3.7%（6 名），darbepoetin 群で 3.1%（5 名）であった．

表 2.7.6.26－127　Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合（安全性解析対象集団）

Criteria	Period	MT-6548(N=162)			darbepoetin(N=161)		
		N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb >=12.0 g/dL	Baseline	162	6 (3.7)	(1.37, 7.89)	161	9 (5.6)	(2.59, 10.35)
	Baseline < to <= Week 2	159	6 (3.8)	(1.40, 8.03)	160	10 (6.3)	(3.04, 11.19)
	Week 2 < to <= Week 4	153	5 (3.3)	(1.07, 7.46)	156	14 (9.0)	(4.99, 14.60)
	Week 4 < to <= Week 6	148	4 (2.7)	(0.74, 6.78)	152	12 (7.9)	(4.15, 13.38)
	Week 6 < to <= Week 8	152	8 (5.3)	(2.30, 10.11)	158	10 (6.3)	(3.08, 11.33)
	Week 8 < to <= Week 10	148	5 (3.4)	(1.11, 7.71)	155	13 (8.4)	(4.54, 13.92)
	Week 10 < to <= Week 12	143	10 (7.0)	(3.40, 12.48)	155	8 (5.2)	(2.25, 9.92)
	Week 12 < to <= Week 16	135	8 (5.9)	(2.59, 11.34)	147	7 (4.8)	(1.94, 9.67)
	Week 16 < to <= Week 20	135	9 (6.7)	(3.09, 12.28)	152	7 (4.6)	(1.87, 9.26)
	Week 20 < to <= Week 24	141	9 (6.4)	(2.96, 11.77)	149	9 (6.0)	(2.80, 11.16)
	Week 24 < to <= Week 28	130	8 (6.2)	(2.69, 11.77)	146	7 (4.8)	(1.96, 9.63)
	Week 28 < to <= Week 32	122	7 (5.7)	(2.34, 11.46)	140	8 (5.7)	(2.50, 10.95)
	Week 32 < to <= Week 36	130	8 (6.2)	(2.69, 11.77)	142	9 (6.3)	(2.94, 11.69)
	Week 36 < to <= Week 40	127	4 (3.1)	(0.86, 7.87)	147	3 (2.0)	(0.42, 5.85)
	Week 40 < to <= Week 44	124	7 (5.6)	(2.30, 11.29)	143	2 (1.4)	(0.17, 4.96)
	Week 44 < to <= Week 48	114	6 (5.3)	(1.96, 11.10)	134	4 (3.0)	(0.82, 7.47)
	Week 48 < to <= Week 52	122	3 (2.5)	(0.51, 7.02)	135	3 (2.2)	(0.46, 6.36)
	Baseline < to <= Week 52	162	41 (25.3)	(18.81, 32.73)	161	48 (29.8)	(22.87, 37.52)
Hb >=13.0 g/dL	Baseline	162	0 (0.0)	(0.00, 2.25)	161	0 (0.0)	(0.00, 2.27)
	Baseline < to <= Week 2	159	0 (0.0)	(0.00, 2.29)	160	0 (0.0)	(0.00, 2.28)
	Week 2 < to <= Week 4	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)	156	0 (0.0)	(0.00, 2.34)
	Week 4 < to <= Week 6	148	1 (0.7)	(0.02, 3.71)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)
	Week 6 < to <= Week 8	152	1 (0.7)	(0.02, 3.61)	158	1 (0.6)	(0.02, 3.48)
	Week 8 < to <= Week 10	148	0 (0.0)	(0.00, 2.46)	155	2 (1.3)	(0.16, 4.59)
	Week 10 < to <= Week 12	143	1 (0.7)	(0.02, 3.83)	155	0 (0.0)	(0.00, 2.35)
	Week 12 < to <= Week 16	135	0 (0.0)	(0.00, 2.70)	147	1 (0.7)	(0.02, 3.73)
	Week 16 < to <= Week 20	135	1 (0.7)	(0.02, 4.06)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)
	Week 20 < to <= Week 24	141	2 (1.4)	(0.17, 5.03)	149	1 (0.7)	(0.02, 3.68)
	Week 24 < to <= Week 28	130	0 (0.0)	(0.00, 2.80)	146	0 (0.0)	(0.00, 2.49)
	Week 28 < to <= Week 32	122	2 (1.6)	(0.20, 5.80)	140	0 (0.0)	(0.00, 2.60)
	Week 32 < to <= Week 36	130	1 (0.8)	(0.02, 4.21)	142	0 (0.0)	(0.00, 2.56)
	Week 36 < to <= Week 40	127	0 (0.0)	(0.00, 2.86)	147	1 (0.7)	(0.02, 3.73)
	Week 40 < to <= Week 44	124	0 (0.0)	(0.00, 2.93)	143	0 (0.0)	(0.00, 2.55)
	Week 44 < to <= Week 48	114	0 (0.0)	(0.00, 3.18)	134	0 (0.0)	(0.00, 2.72)
	Week 48 < to <= Week 52	122	1 (0.8)	(0.02, 4.48)	135	0 (0.0)	(0.00, 2.70)
	Baseline < to <= Week 52	162	6 (3.7)	(1.37, 7.89)	161	5 (3.1)	(1.02, 7.10)

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—9 表 12.4.3—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

治療期間に 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 2.7.6.26－128 に示した.

治療期間に Hb 値が 9.0 g/dL 未満になった被験者の割合は，MT-6548 群で 25.9%（42 名），darbepoetin 群で 10.6%（17 名）であった．また，治療期間に Hb 値が 8.0 g/dL 未満になった被験者の割合は，MT-6548 群で 6.8%（11 名），darbepoetin 群で 1.2%（2 名）であった.

表 2.7.6.26－128　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）

Criteria	Period	MT-6548(N=162)			darbepoetin(N=161)		
		N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb <9.0 g/dL	Baseline	162	1 (0.6)	(0.02, 3.39)	161	1 (0.6)	(0.02, 3.41)
	Baseline < to <= Week 2	159	3 (1.9)	(0.39, 5.41)	160	1 (0.6)	(0.02, 3.43)
	Week 2 < to <= Week 4	153	5 (3.3)	(1.07, 7.46)	156	1 (0.6)	(0.02, 3.52)
	Week 4 < to <= Week 6	148	13 (8.8)	(4.76, 14.65)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)
	Week 6 < to <= Week 8	152	14 (9.2)	(5.13, 14.97)	156	0 (0.0)	(0.00, 2.31)
	Week 8 < to <= Week 10	146	14 (9.6)	(5.27, 15.36)	155	0 (0.0)	(0.00, 2.35)
	Week 10 < to <= Week 12	143	17 (11.9)	(7.08, 18.85)	155	1 (0.6)	(0.02, 3.54)
	Week 12 < to <= Week 16	135	8 (5.9)	(2.59, 11.34)	147	1 (0.7)	(0.02, 3.73)
	Week 16 < to <= Week 20	136	6 (4.4)	(1.65, 9.42)	152	2 (1.3)	(0.16, 4.67)
	Week 20 < to <= Week 24	141	9 (6.4)	(2.96, 11.77)	149	2 (1.3)	(0.16, 4.76)
	Week 24 < to <= Week 28	130	9 (6.9)	(3.21, 12.74)	146	1 (0.7)	(0.02, 3.76)
	Week 28 < to <= Week 32	122	5 (4.1)	(1.34, 9.31)	140	3 (2.1)	(0.44, 6.13)
	Week 32 < to <= Week 36	130	10 (7.7)	(3.75, 13.69)	142	6 (4.2)	(1.57, 8.97)
	Week 36 < to <= Week 40	127	7 (5.5)	(2.24, 11.03)	147	6 (4.1)	(1.51, 8.67)
	Week 40 < to <= Week 44	124	10 (8.1)	(3.94, 14.33)	143	3 (2.1)	(0.43, 6.01)
	Week 44 < to <= Week 48	114	8 (7.0)	(3.08, 13.36)	134	0 (0.0)	(0.00, 2.72)
	Week 48 < to <= Week 52	122	8 (6.6)	(2.87, 12.51)	135	0 (0.0)	(0.00, 2.70)
	Baseline < to <= Week 52	162	42 (25.9)	(19.37, 33.39)	161	17 (10.6)	(6.27, 16.37)
Hb <8.0 g/dL	Baseline	162	0 (0.0)	(0.00, 2.25)	161	0 (0.0)	(0.00, 2.27)
	Baseline < to <= Week 2	159	0 (0.0)	(0.00, 2.29)	160	1 (0.6)	(0.02, 3.43)
	Week 2 < to <= Week 4	153	1 (0.7)	(0.02, 3.59)	156	0 (0.0)	(0.00, 2.34)
	Week 4 < to <= Week 6	148	3 (2.0)	(0.42, 5.81)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)
	Week 6 < to <= Week 8	152	1 (0.7)	(0.02, 3.61)	156	0 (0.0)	(0.00, 2.31)
	Week 8 < to <= Week 10	146	3 (2.0)	(0.42, 5.81)	155	0 (0.0)	(0.00, 2.35)
	Week 10 < to <= Week 12	143	3 (2.1)	(0.43, 6.01)	155	0 (0.0)	(0.00, 2.35)
	Week 12 < to <= Week 16	135	1 (0.7)	(0.02, 4.06)	147	0 (0.0)	(0.00, 2.48)
	Week 16 < to <= Week 20	136	0 (0.0)	(0.00, 2.70)	152	0 (0.0)	(0.00, 2.40)
	Week 20 < to <= Week 24	141	1 (0.7)	(0.02, 3.89)	149	0 (0.0)	(0.00, 2.45)
	Week 24 < to <= Week 28	130	1 (0.8)	(0.02, 4.21)	146	0 (0.0)	(0.00, 2.49)
	Week 28 < to <= Week 32	122	1 (0.8)	(0.02, 4.48)	140	0 (0.0)	(0.00, 2.60)
	Week 32 < to <= Week 36	130	1 (0.8)	(0.02, 4.21)	142	0 (0.0)	(0.00, 2.56)
	Week 36 < to <= Week 40	127	1 (0.8)	(0.02, 4.31)	147	1 (0.7)	(0.02, 3.73)
	Week 40 < to <= Week 44	124	0 (0.0)	(0.00, 2.93)	143	0 (0.0)	(0.00, 2.55)
	Week 44 < to <= Week 48	114	1 (0.9)	(0.02, 4.79)	134	0 (0.0)	(0.00, 2.72)
	Week 48 < to <= Week 52	122	1 (0.8)	(0.02, 4.48)	135	0 (0.0)	(0.00, 2.70)
	Baseline < to <= Week 52	162	11 (6.8)	(3.44, 11.82)	161	2 (1.2)	(0.15, 4.42)

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—9 表 12.4.4—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

治療期間に 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 2.7.6.26－129 に示した.

MT-6548 群, darbepoetin 群ともに治療期間に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者は認められなかった.

表 2.7.6.26－129　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）

Criteria	Visit	MT-6548(N=162)			darbepoetin(N=161)		
		N*	n (%)	95% CI of proportion	N*	n (%)	95% CI of proportion
Increase of >0.5 g/dL/week in Hb	Week 4	157	0 (0.0)	(0.00, 2.32)	159	0 (0.0)	(0.00, 2.29)
	Week 8	151	0 (0.0)	(0.00, 2.41)	158	0 (0.0)	(0.00, 2.31)
	Week 12	148	0 (0.0)	(0.00, 2.46)	157	0 (0.0)	(0.00, 2.32)
	Week 16	144	0 (0.0)	(0.00, 2.53)	156	0 (0.0)	(0.00, 2.34)
	Week 20	140	0 (0.0)	(0.00, 2.60)	154	0 (0.0)	(0.00, 2.37)
	Week 24	138	0 (0.0)	(0.00, 2.64)	153	0 (0.0)	(0.00, 2.38)
	Week 28	132	0 (0.0)	(0.00, 2.76)	150	0 (0.0)	(0.00, 2.43)
	Week 32	132	0 (0.0)	(0.00, 2.76)	147	0 (0.0)	(0.00, 2.48)
	Week 36	129	0 (0.0)	(0.00, 2.82)	144	0 (0.0)	(0.00, 2.53)
	Week 40	126	0 (0.0)	(0.00, 2.89)	144	0 (0.0)	(0.00, 2.53)
	Week 44	125	0 (0.0)	(0.00, 2.91)	141	0 (0.0)	(0.00, 2.58)
	Week 48	123	0 (0.0)	(0.00, 2.95)	135	0 (0.0)	(0.00, 2.70)
	Baseline < to <= Week 52	157	0 (0.0)	(0.00, 2.32)	159	0 (0.0)	(0.00, 2.29)

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—9 表 12.4.5—1 より引用

7)　減量・休薬前後の Hb 値

治験薬の減量・休薬時及びその 4 週後に最も近い Hb 値と，その前後間の Hb 値の変化量の記述統計量を表 2.7.6.26－130 に示した.

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 11.88±0.51 g/dL 及び 11.27±0.80 g/dL，その間の Hb 値の変化量の平均値±SD は -0.61±0.68 g/dL であった．darbepoetin 群ではそれぞれ 11.88±0.41 g/dL 及び 11.31±0.64 g/dL，その間の Hb 値の変化量の平均値±SD は -0.57±0.59 g/dL であった.

表 2.7.6.26－130　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	103	11.88	0.51	11.80	(10.2, 13.5)	(11.78, 11.98)
		darbepoetin	163	11.88	0.41	11.80	(10.7, 13.2)	(11.81, 11.94)
	4 weeks after interruption or dose reduction	MT-6548	101	11.27	0.80	11.30	(8.7, 13.4)	(11.11, 11.42)
		darbepoetin	159	11.31	0.64	11.30	(10.1, 12.9)	(11.21, 11.41)
	Difference of Hb	MT-6548	101	-0.61	0.68	-0.60	(-2.1, 1.1)	(-0.74, -0.47)
		darbepoetin	159	-0.57	0.59	-0.50	(-2.5, 1.0)	(-0.66, -0.48)
Interval (days)		MT-6548	101	29.38	4.22	29.00	(15.0, 43.0)	(28.54, 30.21)
		darbepoetin	159	29.13	3.13	29.00	(15.0, 43.0)	(28.64, 29.62)

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—9 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 群で 0.7%（1／138 名）及び 0%，darbepoetin 群で 0%及び 1.3%（2／153 名），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 0.7%（1／135 名）及び 0%であった．

2)　透析後体重及びドライウェイト

透析後体重の 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 -0.21±2.24 kg 及び 0.24±2.14 kg であった．ドライウェイト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 -0.23±2.30 kg 及び 0.30±2.10 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±21.0 mmHg 及び -1.4±18.5 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 -4.3±12.2 mmHg 及び -1.3±10.1 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 1.2±9.9 beats/min 及び -0.2±8.8 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 4.3%（6／140 名）及び 2.1%（3／140 名），darbepoetin 群で 2.6%（4／154 名）及び 2.6%（4／154 名），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 5.7%（7／122 名）及び 2.5%（3／122 名），darbepoetin 群で 4.4%（6／136 名）及び 1.5%（2／136 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「網膜出血」が 11 名，「糖尿病網膜症」が 2 名，「黄斑浮腫」，「眼瞼炎」，「緑内障」，「網膜浮腫」，「網脈絡膜症」及び「硝子体浮遊物」が各 1 名，darbepoetin 群で「網膜出血」が 9 名，「黄斑浮腫」が 3 名，「網膜血管瘤」，「網膜血管障害」，「糖尿病網膜症」，「霰粒腫」「視神経乳頭出血」及び「加齢黄斑変性」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「網膜出血」が 16 名，「結膜出血」が 4 名，「糖尿病網膜症」及び「眼乾燥」が各 2 名，「白内障」，「アレルギー性結膜炎」，「黄斑浮腫」，「眼瞼炎」，「緑内障」，「眼充血」，「視神経乳頭出血」，「眼そう痒症」，

「複視」,「角膜炎」,「点状角膜炎」,「網膜浮腫」,「網膜静脈閉塞」,「睫毛乱生」,「硝子体浮遊物」,「嚢胞様黄斑浮腫」,「網脈絡膜症」及び「眼瞼血腫」が各 1 名，darbepoetin 群で「網膜出血」が 10 名,「結膜出血」,「白内障」,「アレルギー性結膜炎」及び「黄斑浮腫」が各 3 名,「眼瞼炎」が 2 名,「糖尿病網膜症」,「眼乾燥」,「緑内障」,「眼充血」,「視神経乳頭出血」,「眼そう痒症」,「霰粒腫」,「眼脂」,「眼瞼浮腫」,「後嚢部混濁」,「網膜剥離」,「網膜血管障害」,「硝子体剥離」,「硝子体出血」,「結膜充血」,「網膜血管瘤」及び「加齢黄斑変性」が各 1 名で認められた．SOC「眼障害」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有害事象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は，MT-6548 群で 0.7%（1／139 名）及び 0%，darbepoetin 群で 0.6%（1／154 名）及び 0%，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 0.8%（1／123 名）及び 0%, darbepoetin 群で 0.7%（1／137 名）及び 0%であった.

6) 標準化透析量（以下，Kt/V）

Kt/V 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 0.0549±0.1634 及び 0.0451±0.1587 であった.

7) 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, 特筆すべき差のある層別因子は認められなかった.

2.7.6.26.3.2 結論

(1) 有効性

MMRM を用いた 48 週後及び 52 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，MT-6548 群で 10.42 g/dL 及び 10.27～10.56 g/dL，darbepoetin 群で 10.62 g/dL 及び 10.49～10.76 g/dL であり，いずれの群の 48 週及び 52 週後の平均 Hb 値の 95%CI も目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった.

MT-6548 群に関して，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，52 週間にわたり目標範囲内で維持した.

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%，24 週後で 75.4%，52 週後で 75.7%であった.

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

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，統計学

的な有意差は認められなかったが MT-6548 群で darbepoetin 群と比較して減少し，[redacted]，MCV 及び MCH は 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．

MT-6548 群の 52 週後における EPO の平均値±SD は 11.47±12.20 mIU/mL，2 週～52 週後の最大値は 312.0 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 10%以上高かった SOC は，「皮膚および皮下組織障害」であった．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」であった．

MT-6548 群で darbepoetin 群と比較して発現割合の高かった SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の内訳の発現割合に特定の傾向は認められなかった．

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，「胃腸炎」，「四肢痛」，「悪心」，「頭痛」，「結膜炎」，「網膜出血」及び「食欲減退」であった．MT-6548 群で発現割合が 5%以上の副作用は認められなかった．MT-6548 群で発現割合が最も高かった副作用は，「下痢」続いて「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，副作用の内訳の発現割合に両群で大きな差は認められなかった．

MT-6548 群で副作用として最も発現割合が高かった「下痢」，次いで副作用の発現割合が高かった「悪心」は，多くが軽度，転帰も「悪心」1 名の軽快を除いて回復であり，副作用の発現割合は両群で同程度であった．また，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である「胃腸炎」，「四肢痛」，「悪心」，「頭痛」，「結膜炎」，「網膜出血」及び「食欲減退」に関しても，多くが軽度，因果関係は合理的な可能性なしと判断されており，転帰も「網膜出血」を除いて多くは回復であった．「網膜出血」の転帰は 6 名で回復，2 名で軽快，8 名で未回復であった．転帰が未回復であった 8 名のうち，4 名は 48 週～52 週時，1 名は中止時の眼底検査の際に発現していた．なお，MT-6548 群で「網膜出血」が発現した被験者の VEGF に顕著な変動は認められなかった．

MT-6548 群で「肺炎」及び「慢性腎臓病」による死亡が各 1 名に，darbepoetin 群で 1 名に「末梢動脈瘤破裂」による死亡が認められた．いずれの事象も治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断された．

重篤な有害事象の発現割合は，両群で大きな差は認められなかった．重篤な有害事象は，特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった．なお，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両群で同程度であった.

休薬又は減量に至った有害事象は MT-6548 群で多く認められたが，特定の事象に偏っていなかった.

救済治療に至った有害事象の発現割合は両群とも低かった.

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 群の投与量又は累積投与量が高くなるに従って, 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 群は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.

治療期間に変動があった臨床検査値は，中性脂肪であったが，臨床的に問題となる顕著な変動は認められなかった．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 5 名，darbepoetin 群で 2 名であった．MT-6548 群の当該被験者において，SOC「眼障害」及び SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)」に該当する有害事象の発現は認められなかった.

治療期間中に「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」及び「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」に該当した被験者は，いずれの群においても少数であった.「ALT 又は 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」,「ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超」及び「ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍超」となった被験者はいずれの群においても認められなかった.

治療期間に透析後体重, ドライウェイト及びバイタルサインは特に臨床的に問題となる異常は認められなかった．安静時標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査及び眼底検査に関して, 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, 20 週～24 週後，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両群で同程度であった.

darbepoetin 群で Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満となった被験者の割合は，MT-6548 群より低かった．この理由として，本治験が ESA 製剤により Hb 値が安定していた被験者を対象としており，darbepoetin 群では治療期間開始後も ESA 製剤であるダルベポエチンアルファ注による治療を継続したことによる可能性が考えられた.

本治験で設定した MT-6548 の初回用量及び維持用量で Hb 値の過剰な上昇及び急速な上昇を起こしにくく，Hb 値が必要以上に上昇した際には休薬又は減量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た.

以上の結果から，本治験では MT-6548 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

血液透析を実施中の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．その結果，MT-6548 は，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 の血液透析を実施中の慢性腎臓病に伴う貧血患者に対する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 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 は血液透析を実施中の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.

2.7.6.26.4　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）

2.7.6.26.4.1　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 J300202（MT-6548群）：Breast cancer（乳癌）

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					
Breast cancer 乳癌	breast cancer	その他医学的に重要 高度	2018/10/11 （116 日目）	2018/11/12 不明	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：72 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/19～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），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日，週 4 回），MIDODRINE HYDROCHLORIDE（4 mg/日，週 3 回），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 2 回），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 1 回），ALPROSTADIL（10 μg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），MIDODRINE HYDROCHLORIDE（4 mg/日，週 4 回），BISOPROLOL FUMARATE（2.5 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），HEPARINOID（適量/日），KETOPROFEN（40 mg/日），ALPROSTADIL（10 μg/日，週 3 回），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 3 回），AMEZINIUM METILSULFATE（10 mg/日，週 3 回），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），MIDODRINE HYDROCHLORIDE（2 mg/日，週 3 回），ALPROSTADIL（10 μg/日，週 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
2018/06/18～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/24～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/18～2018/10/12	MT-6548	300 mg/日
2018/10/12		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/23	同意取得
2018/06/18	治療期間 I 期開始
2018/09/05	2018/08/30 の定期の CT 検査にて，右乳房乳頭直下充実性陰影を指摘．他院外科に紹介された．
2018/09/13	他院外科を受診した．
2018/10/11 （SAE 発現日）	検査の結果，乳癌と診断された．
2018/10/12	透析のため来院．本人より乳癌と診断を受けたことを聴取した．
2018/10/15	治療期間中止 Visit を実施．
2018/10/26	後観察期間終了．

日付	内容
2018/11/12	家族より自宅で死亡したと電話連絡あり.
2018/12/05	剖検をしておらず，死因については不明であることを 2018/12/05 に確認したため，突然死として報告した．乳癌の転帰を不明とした.
2019/01/24	死因については不明であるが，乳癌による死亡ではないと考える.

治験責任医師コメント

乳癌：8/30のCT検査の結果を受け，改めて本人へ聴取したところ1年くらい前から気になっていたとのことであり，治験薬投与開始前からの事象と考えられるため因果関係は否定できる.

突然死：治験薬投与終了後に起こった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）

Insomnia（不眠症）

被験者識別コード J301005（MT-6548群）：Device related infection（医療機器関連感染）

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					
Device related infection 医療機器関連感染	prosthetic vascular graft infection	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/08/15 （59 日目）	2018/08/17 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：61 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/12/15～持続），末期腎不全（2016/12/15～持続），狭心症（2017/09/28～持続），高血圧症（2016/12/15～持続），帯状疱疹（2018/05/09～持続），睡眠時無呼吸症候群（2018/05/10～持続），左内頚動脈海綿静脈洞瘻（2018/04/25～持続），良性頭位変換性眩暈（2017/04/27～持続），シャント造設（2016/08/-），透析開始（2016/12/19），内シャント修復術（2018/04/20），シャントバンディング（2018/04/20）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALLOPURINOL（100 mg/日），PROPAFENONE HYDROCHLORIDE（300 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），VERAPAMIL HYDROCHLORIDE（80 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），SENNA ALEXANDRINA（1 g/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），BROTIZOLAM（適量/日），DIAZEPAM（5 mg/日），PREGABALIN（100 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 2 回），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，週 3 回），CYANOCOBALAMIN（6 滴/日），BISACODYL（適量，頓用），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），SENNA ALEXANDRINA（適量，頓用），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），CERNITIN GBX; CERNITIN T60（6 錠/日），NAFTOPIDIL（50 mg/日），FLUOCINOLONE ACETONIDE（適量，頓用），REBAMIPIDE（300 mg/日），GLYCEROL（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
2018/06/18～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/19～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/14～2018/08/17	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/02	同意取得
2018/06/18	治療期間 I 期開始.
2018/08/15 （SAE 発現日）	2018/04/20 に施行したシャント流量調節用人工血管露出が確認されたため，本日入院，人工血管抜去術施行．人工血管抜去の際，シャントから剥離する際にもともとの吻合部位との癒着があり，外す際

日付	内容
2018/08/15（続き） 2018/08/17	に損傷．シャント音が完全消失したので，シャント再建術を施行． 経過良好．本日，退院となった．転帰を回復とした．

治験責任医師コメント

治験薬投与開始時より8週間経過しており，時間的経過から考察すると因果関係は否定できる．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Dizziness（浮動性めまい），Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症），Nausea（悪心），Haemorrhoids（痔核），Prostatic specific antigen increased（前立腺特異性抗原増加），Dry eye（眼乾燥），Back pain（背部痛），Large intestine polyp（大腸ポリープ），Paroxysmal arrhythmia（発作性不整脈），Gastric polyps（胃ポリープ），Duodenal polyp（十二指腸ポリープ），Periarthritis（関節周囲炎）

被験者識別コード J301007（darbepoetin群）：Gastritis（胃炎）

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					
Gastritis 胃炎	Acute gastritis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/06/16 （6 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：85 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/04/03～持続），末期腎不全（2017/04/01～持続），陳旧性心筋梗塞（2017/03/22～持続），発作性心房細動（2017/06/27～持続），2 型糖尿病（2017/03/22～持続），脂質異常症（2017/03/22～持続），胃ポリープ（2017/12/22～持続），心不全（2017/03/22～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），PRASUGREL HYDROCHLORIDE（3.75 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），SPIRONOLACTONE（25 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），AMEZINIUM METILSULFATE（10 mg/日，週 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
2018/06/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/06/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/11	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/06/16 （SAE 発現日）	嘔吐あり．
2018/06/18	食欲不振と嘔気あり．心窩部痛あり．炎症反応上昇もあり．急性胃炎として入院加療とした． 禁食，補液，オメプラゾール投与．CT 検査施行．
2018/06/21	上部消化器検査施行．8～10 mm 大のポリープあり．他，異常なし． 食事再開とした．
2018/06/26	症状改善したため，本日退院となった．

治験責任医師コメント

被験者は治験薬投与前，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）で治療を行っていた．よって治験薬のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）との因果関係は否定できる．

MT-6548との因果関係は治験薬投与直後に発現していないこと，また治験薬内服中でも症状が改善しているので否定できる．

本事象は偶発的事象と考えられる．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Pleural effusion（胸水），Diarrhoea（下痢），Subcutaneous haematoma（皮下血腫），Cardiac dysfunction（心機能障害），Constipation（便秘），Haemodialysis complication（血液透析合併症），Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症），Decreased appetite（食欲減退），Peritonitis（腹膜炎）

被験者識別コード J302801（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 軽度	2018/05/17 （24 日目）	2019/06/04 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：52 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/10/21～持続），慢性腎不全（2013/11/27～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： PREGABALIN（25 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID; LANSOPRAZOLE（1 錠/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），FLUVASTATIN SODIUM（30 mg/日），CARVEDILOL（5 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），CALCIUM CARBONATE（2000 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（2000 mg/日），FERRIC CITRATE（1000 mg/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（1000 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），AZILSARTAN（20 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 3 回），GLYCERYL TRINITRATE（適量，頓用），DILTIAZEM HYDROCHLORIDE（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
2018/04/24～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/22～	MT-6548	450 mg/日
2018/06/19～	MT-6548	600 mg/日
2019/01/22～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/02/26～2019/04/22	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2016/05/09	血液透析開始
2018/04/03	同意取得
2018/04/24	治療期間 I 期開始
2018/05/17 （SAE 発現日）	シャント狭窄のため入院確定.
2018/05/23	経皮経管的血管形成術（PTA）のため入院．PTA 実施．エコーにてびまん性の血栓を確認. ウロキナーゼ，ブドウ糖-電解質液，ヘパリンナトリウム投与.
2018/05/24	シャント音ほとんどなく，再手術目的にて他院に転院．内シャント再建術実施し，退院.
2018/05/25	当院にて血液透析（HD）実施.

日付	内容
2019/06/04	治験実施計画書に定められた追跡調査期間終了.

治験責任医師コメント

本事象は外的要因によるものであるため，治験薬との因果関係は否定できると判断した．シャント再建術後にも穿刺困難が続いており，状態悪化した際に再度シャントPTA予定であった．

治験期間中は状態悪化がなく，シャントPTAを行わなかった．

また，シャントPTAを実施しないと回復しないため，事象は未回復で追跡終了とする．

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 J302805（darbepoetin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 軽度	2018/10/31 （156 日目）	2018/11/01 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：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2007/05/02～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： VOGLIBOSE（0.9 mg/日），BIXALOMER（750 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID; LANSOPRAZOLE（1 錠/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日，非透析日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），VOGLIBOSE（1.8 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）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/03～2018/10/30	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/10	同意取得
2018/05/29	治療期間 I 期開始
2018/09/05	血管エコーにてシャント狭窄を認めた.
2018/10/31 （SAE 発現日）	経皮的血管形成術（PTA）実施目的で入院．シャント PTA 実施.
2018/11/01	血流量改善を認め退院．シャント狭窄回復と判断.

治験責任医師コメント

本事象は外的要因によるものであるため，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）

Pancreatic neoplasm（膵新生物），Posterior capsule opacification（後嚢部混濁）

被験者識別コード J303211（darbepoetin群）：Cerebral infarction（脳梗塞）

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					
Cerebral infarction 脳梗塞	cerebral infarction	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/26（108 日目）	2018/12/11 回復したが後遺症あり	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（2000/03/09～持続），慢性腎不全（2000/-/-～持続），脂質異常症（～持続），脳出血後遺症（2009/-/-～治癒）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LEVOTHYROXINE SODIUM（137.5 μg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（75 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），LANTHANUM CARBONATE（500 mg/日），ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT（300 mg/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，3 週に 1 回），CALCITRIOL（2.5 μg/日，週 3 回），IBANDRONATE SODIUM（1 mg/日），LIMAPROST ALFADEX（15 μg/日），CALCIUM SULFATE; CHRYSANTHEMUM SPP. FLOWER; CITRUS RETICULATA PEEL; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; OPHIOPOGON JAPONICUS TUBER; PANAX GINSENG ROOT; PINELLIA TERNATA TUBER; PORIA COCOS SCLEROTIUM; SAPOSHNIKOVIA DIVARICATA ROOT; UNCARIA SPP. HOOK; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME（7.5 g/日），IFENPRODIL TARTRATE（60 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（適量，頓用），FEBUXOSTAT（10 mg/日），CARBAMAZEPINE（600 mg/日），CARBAMAZEPINE（200 mg/日），CARBAMAZEPINE（300 mg/日），CARBAMAZEPINE（400 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（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
2018/06/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/06/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回
2018/07/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/08/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回
2018/09/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/09/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，2 週に 1 回
2018/10/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/11/19		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/28	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/09/26 （SAE 発現日）	透析終了後呂律困難認め，脳血管障害の疑いのため他院に緊急受診．他院にて脳梗塞と診断され，加療目的のため入院．入院時重度構音障害認め，MRI では左前頭葉中心回，半卵円中心に急性期脳梗塞を認めた．アルガトロバン水和物にて治療開始.
2018/09/28	クロピドグレル硫酸塩錠 75 mg 開始.
2018/10/02	アルガトロバン水和物終了.
2018/11/19	被験者の家族より入院加療継続していることを聴取，治験の継続は困難であると判断し，本日付けで治験中止.
2018/12/11	新たに情報を入手し，脳梗塞は現在回復しておりリハビリ経過中であることを確認したため，転帰は回復（後遺症あり）と判断した．クロピドグレル硫酸塩錠 75 mg は現在も継続中.

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）

Vomiting（嘔吐），Dizziness（浮動性めまい），Trigeminal neuralgia（三叉神経痛），Staphylococcal infection（ブドウ球菌感染），Eczema（湿疹），Subarachnoid haemorrhage（くも膜下出血）

被験者識別コード J303211（darbepoetin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	traumatic subarachnoid hemorrhage	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/10/11 （123 日目）	2018/12/11 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：71 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2000/03/09～持続），慢性腎不全（2000/-/-～持続），脂質異常症（～持続），脳出血後遺症（2009/-/-～治癒）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LEVOTHYROXINE SODIUM（137.5 μg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（75 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），LANTHANUM CARBONATE（500 mg/日），ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT（300 mg/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，3 週に 1 回），CALCITRIOL（2.5 μg/日，週 3 回），IBANDRONATE SODIUM（1 mg/日），LIMAPROST ALFADEX（15 μg/日），CALCIUM SULFATE; CHRYSANTHEMUM SPP. FLOWER; CITRUS RETICULATA PEEL; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; OPHIOPOGON JAPONICUS TUBER; PANAX GINSENG ROOT; PINELLIA TERNATA TUBER; PORIA COCOS SCLEROTIUM; SAPOSHNIKOVIA DIVARICATA ROOT; UNCARIA SPP. HOOK; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME（7.5 g/日），IFENPRODIL TARTRATE（60 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（適量，頓用），FEBUXOSTAT（10 mg/日），CARBAMAZEPINE（600 mg/日），CARBAMAZEPINE（200 mg/日），CARBAMAZEPINE（300 mg/日），CARBAMAZEPINE（400 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，6 回），ARGATROBAN MONOHYDRATE（60 mg，2 回），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），ARGATROBAN MONOHYDRATE（20 mg，5 回），EVOCALCET（2 mg/日），HEPARIN SODIUM（10 mL，2 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
2018/06/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/06/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回
2018/07/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/08/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回
2018/09/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/09/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，2 週に 1 回
2018/10/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/11/19		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/28	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/09/26	透析終了後呂律困難認め，脳血管障害の疑いのため他院に緊急受診. 他院にて脳梗塞と診断され，加療目的のため入院．入院時重度構音障害認め，MRI では左前頭葉中心回，半卵円中心に急性期脳梗塞を認めた．アルガトロバン水和物にて治療開始.
2018/09/28	クロピドグレル硫酸塩錠 75 mg 開始.
2018/10/02	アルガトロバン水和物終了.
2018/10/11 （SAE 発現日）	リハビリ実施中に転倒し，外傷性くも膜下出血を認めた.
2018/11/19	被験者の家族より入院加療継続していることを聴取，治験の継続は困難であると判断し，本日付けで治験中止.
2018/12/11	新たに情報を入手し，脳梗塞は現在回復しておりリハビリ経過中であることを確認したため，転帰は回復（後遺症あり）と判断した. クロピドグレル硫酸塩錠 75 mg は現在も継続中.
2018/12/26	新たな情報を入手し，本事象及びその他症状は回復しているため 2018/12/27 に退院予定.
2018/12/28	被験者来院．体調確認及び状況を聴取し，診療情報と併せて総合的に判断し，回復日は 2018/12/11 とした.

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）

Vomiting（嘔吐），Dizziness（浮動性めまい），Trigeminal neuralgia（三叉神経痛），Cerebral infarction（脳梗塞），Staphylococcal infection（ブドウ球菌感染），Eczema（湿疹）

被験者識別コード J303211（darbepoetin群）：Staphylococcal infection（ブドウ球菌感染）

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					
Staphylococcal infection ブドウ球菌感染	Methicillin resistant Staphylococcus aureus infection	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/10/13（125 日目）	2018/11/04 回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2000/03/09～持続），慢性腎不全（2000/-/-～持続），脂質異常症（～持続），脳出血後遺症（2009/-/-～治癒）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LEVOTHYROXINE SODIUM（137.5 μg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（75 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），LANTHANUM CARBONATE（500 mg/日），ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT（300 mg/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，3 週に 1 回），CALCITRIOL（2.5 μg/日，週 3 回），IBANDRONATE SODIUM（1 mg/日），LIMAPROST ALFADEX（15 μg/日），CALCIUM SULFATE; CHRYSANTHEMUM SPP. FLOWER; CITRUS RETICULATA PEEL; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; OPHIOPOGON JAPONICUS TUBER; PANAX GINSENG ROOT; PINELLIA TERNATA TUBER; PORIA COCOS SCLEROTIUM; SAPOSHNIKOVIA DIVARICATA ROOT; UNCARIA SPP. HOOK; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME（7.5 g/日），IFENPRODIL TARTRATE（60 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（適量，頓用），FEBUXOSTAT（10 mg/日），CARBAMAZEPINE（600 mg/日），CARBAMAZEPINE（200 mg/日），CARBAMAZEPINE（300 mg/日），CARBAMAZEPINE（400 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL，6 回），ARGATROBAN MONOHYDRATE（60 mg，2 回），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），ARGATROBAN MONOHYDRATE（20 mg，5 回），EVOCALCET（2 mg/日），HEPARIN SODIUM（10 mL，2 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
2018/06/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/06/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回
2018/07/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/08/20	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回
2018/09/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，2 週に 1 回
2018/09/17	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，2 週に 1 回
2018/10/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/11/19		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/28	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/09/26	透析終了後呂律困難認め，脳血管障害の疑いのため他院に緊急受診. 他院にて脳梗塞と診断され，加療目的のため入院．入院時重度構音障害認め，MRI では左前頭葉中心回，半卵円中心に急性期脳梗塞を認めた．アルガトロバン水和物にて治療開始.
2018/10/13 （SAE 発現日）	臨床検査データより CK 上昇認めた.
2018/10/16	アセトアミノフェン 300 mg 開始.
2018/10/17	アセトアミノフェン終了.
2018/10/19	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム静注用 1.5 g 開始.
2018/10/21	スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム静注用終了.
2018/10/22	メロペネム水和物点滴静注用 0.5 g 及びバンコマイシン塩酸塩点滴静注用 0.5 g 開始.
2018/11/04	メロペネム水和物点滴静注用及びバンコマイシン塩酸塩点滴静注用終了.
2018/11/19	被験者の家族より入院加療継続していることを聴取，治験の継続は困難であると判断し，本日付で治験中止.
2018/12/11	診療情報入手し，事象名を敗血症からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症へと変更した. 臨床検査データより炎症反応が正常に戻っていたため，2018/11/04 付けで回復と判断した.

治験責任医師コメント

被験者は高齢であり，急性期脳梗塞の入院加療中であったため免疫力が低下しておりMRSAの感染を引き起こしたものと考えられる. したがって治験薬の作用機序や現在までの治療歴を考慮しても当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）

Vomiting（嘔吐），Dizziness（浮動性めまい），Trigeminal neuralgia（三叉神経痛），Cerebral infarction（脳梗塞），Eczema（湿疹），Subarachnoid haemorrhage（くも膜下出血）

被験者識別コード J304203（darbepoetin 群）：Radius fracture（橈骨骨折），Rib fracture（肋骨骨折）

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	Right fractures of distal end of radius	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/09/18 （106 日目）	2018/11/29 回復	処置なし	合理的な可能性なし
Rib fracture 肋骨骨折	Right ninth/tenth rib fracture	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/09/18 （106 日目）	2018/11/29 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：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2009/07/16～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： OLMESARTAN MEDOXOMIL（30 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），LUBIPROSTONE（適量，頓用），FEBUXOSTAT（20 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），CROTAMITON; HYDROCORTISONE（適量/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（5 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; GLUCOSE; MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE（適量，頓用），BEPOTASTINE BESILATE（10 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），HEPATITIS B VACCINE R（0.5 mL/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），ZINC OXIDE（適量，頓用），IFENPRODIL TARTRATE（60 mg/日），DIFENIDOL HYDROCHLORIDE（50 mg/日），DOMPERIDONE（20 mg/日），PREDNISOLONE（30 mg/日），HEPATITIS B VACCINE R（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
2018/06/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/08/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/10/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/10/23～2018/11/27	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/14	同意取得
2018/06/05	治療期間 I 期開始
2018/09/18 （SAE：Radius fracture 及び Rib fracture 発現日）	2018/09/16 自宅近くにて，子供に気を取られ道路の段差に気づかず転倒．家族の勧めにより本日整形外科を受診．X 線検査にて右橈骨遠位端骨折及び右第 9／第 10 肋骨骨折と診断され，安静及びリハビリ目的にて入院となった．

日付	内容
2018/09/18（続き）	骨折部の保護及び保持のため，バストバンド及びリストサポートの装着を開始した.
2018/09/28	理学療法を開始.
2018/10/27	症状軽快のため，退院となった．なお入院中，X 線検査を実施（2018/09/25，10/02，10/09，10/16，10/23）し，画像上特に問題ない旨，確認した.
2018/11/29	当院整形外科にて X 線検査を実施（2018/11/09，2018/11/29）. 2018/11/29 の画像所見にて「骨癒合良好」と判断され，回復に至る.

治験責任医師コメント

不注意による転倒のため，治験薬｛MT-6548，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝との因果関係はない.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hiccups（しゃっくり）

被験者識別コード J304303（darbepoetin群）：Peripheral artery aneurysm rupture（末梢動脈瘤破裂）

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					
Peripheral artery aneurysm rupture 末梢動脈瘤破裂	Total iliac artery aneurysm rupture	死亡 入院又は入院期間の延長 高度	2018/07/23（50 日目）	2018/08/24 死亡	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：77 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/12/28～持続），慢性腎不全（～持続），高血圧（～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），AZILSARTAN（20 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），FOLIC ACID（20 mg/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），TAFLUPROST（1 滴/日），PIRENOXINE（1 滴/日），CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT（20 mL/日，週 3 回），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（200 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（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
2018/06/04～2018/07/23	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/07/29		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/16	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/07/23（SAE 発現日）	自宅にて嘔吐，食欲低下あり．独歩にて外来透析来院されるも，嘔気が持続していたため，精査及び加療目的にて当院へ入院．治験継続と判断．
2018/07/27	入院後は嘔気及び嘔吐継続し，発熱もあったため，制吐剤及び抗生剤の内服投与にて治療．院内検査にて，便潜血（−），ノロウイルス（−）．今後，胃内視鏡検査にて精査予定．
2018/07/29	入院後より 38.0℃～39.0℃ の発熱持続．絶食し，腹部内の炎症病変，虫垂炎，大腸憩室炎の疑いで抗生剤投与，検査をしたが，腹部 CT 検査では明らかな感染源を確認できず．総腸骨動脈周囲の腫瘤像

日付	内容
2018/07/29（続き）	を認め，腹腔内腫瘍，膿瘍を疑わせる所見が見られたため，精査が必要と判断．徐々に腹部膨満を伴い，腹部症状が下腹部から上腹部まで広がってきたため，精査及び加療目的にて他院へ緊急搬送． 治験の継続は困難と判断し，中止とした．
2018/07/30	転院先の病院より，「総腸骨動脈瘤切迫破裂疑い」のため，他専門病院へ転院されたとの連絡を受けた．
2018/10/25	他院からの退院時要約より情報入手． 「2018/07/29 に緊急搬送後，緊急手術の適応と判断．感染を伴っている可能性が高く，開腹での腹部大動脈人工血管置換術施行． 2018/08/01 持続的血液濾過透析（CHDF）開始．2018/08/02 術中採取の組織培養で staphylococcus aureus 検出されたため，抗生剤治療継続．腸管蠕動がなかなか回復せず，中心静脈栄養（IVH）で対応． 2018/08/11 よりゼリー食開始するも，2018/08/14 造影 CT 撮影し，人工血管置換部は問題ないが，イレウスの原因特定はできず． 2018/08/19 より意識レベルの変動がみられ，2018/08/20 に頭部 CT 撮影，脳血管内科受診し，脳梗塞と診断され投薬治療開始．意識レベルの変動は持続し，呼吸回数の低下が見られる．2018/08/23 に頭部 CT 撮影し，著変なし．2018/08/24 の朝より呼吸回数，心拍数の低下あり，6 時頃に死亡確認．」

治験責任医師コメント

治験開始前より動脈瘤は形成されていた可能性が高く，腎不全，高血圧等の合併症により悪化したと考えられるため，因果関係はなしと判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Shunt infection（シャント感染），Shunt stenosis（シャント狭窄），Diarrhoea（下痢），Abdominal infection（腹部感染），Postoperative ileus（術後イレウス）

被験者識別コード J305301（darbepoetin群）：Herpes zoster（帯状疱疹）

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					
Herpes zoster 帯状疱疹	Herpes zoster	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/16 （152 日目）	2019/07/01 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：61 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/02/17～持続），慢性腎臓病（1989/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），LULICONAZOLE（適量/日），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），EPOETIN KAPPA（750 IU/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，2 回），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），METHYLPREDNISOLONE; NEOMYCIN SULFATE（適量/日），FLUOROMETHOLONE（適量/日），OFLOXACIN（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
2018/06/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/07/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/23～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/12/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/12/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2019/01/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2019/01/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2019/02/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2019/03/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2019/03/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2019/04/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2019/04/15～2019/06/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/09	同意取得
2018/06/18	治療期間 I 期開始
2018/11/10	ガラスクリーナーを逆に噴射し，左顔面に噴射.
2018/11/11	左眼瞼腫脹，左眼脂により開眼できず.
2018/11/14	左額部に皮疹があるため当院受診.

日付	内容
2018/11/14（続き）	生理食塩液 500 mL にて左目及び周囲洗浄．オフロキサシン眼軟膏，フラジオマイシン硫酸塩・メチルプレドニゾロン眼軟膏，フルオロメトロン点眼液を処方．
2018/11/16 （SAE 発現日）	左顔面の腫脹と発赤．左顔面の水疱形成．39°C の発熱あるため，皮膚感染症として入院．セファゾリンナトリウム投与開始．
2018/11/19	症状改善乏しく，右眼も開眼困難．
2018/11/20	皮膚科へコンサルト．帯状疱疹の診断．ファムシクロビル錠内服，外用開始．
2018/11/21	全体的に改善あり．
2018/11/27	左眼の開眼可能．左頭部痂皮主体．左眼瞼浮腫あるが軽度．
2018/11/28	左眼の開眼可能．皮膚所見は改善傾向．徐々に全身状態改善．
2018/12/01	全身状態改善したため，退院．
2019/07/01	皮膚はある程度良くなったが，ピリピリ感多少あるため軽快と判断．本治験としての追跡を終了した．

治験責任医師コメント

原疾患の免疫機能低下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．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Skin bacterial infection（皮膚細菌感染）

被験者識別コード J305501（MT-6548群）：Hyperkalaemia（高カリウム血症）

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					
Hyperkalaemia 高カリウム血症	Hyperkalemia	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/17 （37 日目）	2018/08/04 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：77 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2010/10/26～持続），慢性腎不全（2012/11/19～持続），高血圧（2010/02/15～持続），脂質異常症（2013/02/09～持続），変形性脊椎症（2011/04/16～持続），高尿酸血症（2010/02/16～持続），脳梗塞（2012/10/06～持続），不眠症（2013/07/27～持続），パーキンソン病（2014/06/05～持続），前立腺肥大症（2016/08/25～持続），皮膚そう痒症（2017/02/28～持続），逆流性食道炎（2013/06/29～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.5 µg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），BENSERAZIDE HYDROCHLORIDE; LEVODOPA（2 錠/日），ZOLPIDEM TARTRATE（5 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），SILODOSIN（4 mg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（20 mg/日），ALLOPURINOL（50 mg/日），CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID（20 mL/日，週 3 回），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），SOLIFENACIN SUCCINATE（2.5 mg/日），MIRABEGRON（25 mg/日），PREDNISOLONE（10 mg/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 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
2018/06/11～2018/07/16	MT-6548	300 mg/日
2018/07/17	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/08/02		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/17	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/07/17 （SAE 発現日）	通常の病院の送迎にて透析に来院した. 意識はあるが返答が不明瞭，バイタルの変動はないが，徐々に意識レベルの低下が認められた．両上半身のけいれん様のぴくつき運動，呂律の低下も認められた. また，有害事象である発疹が軽減していたが，症状が再燃している

日付	内容
2018/07/17（続き）	状況であった．頭部の精査のため，透析前に頭部 CT を実施したが，所見なし． 血液検査の結果，K 7.7 mEq/L に上昇を認めた． 透析開始にて徐々に意識レベルが改善されたが，MT-6548，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）をともに休薬とした． ここ数日間における食事について確認すると，高カリウム血症に繋がると思われる食事摂取をしていた．今後の体調管理を含め，透析後にそのまま入院治療とした．
2018/07/18	有害事象である発疹の精査にて，当院の皮膚科を受診．薬疹との診断あり． 泌尿器科の薬剤投与後より皮膚症状の出現があったため，治験薬との因果関係は否定的であった．
2018/07/19	透析前に HemoCue® Hb201 DM アナライザを用いて Hb 値測定を実施．Hb 値 10.5 g/dL であったが，治療期間 6 週まで休薬とした．
2018/07/30	有害事象の薬疹が継続しており，泌尿器科の内服薬が原因と考えられたが，次回の Visit まで休薬とした．
2018/08/02	治験中止（有害事象：Drug eruption のため）．
2018/08/04	入院加療にて，高カリウム血症の改善あり．透析後，症状回復を確認．退院となった．

治験責任医師コメント

本事象は，被験者の食生活によるものであり，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）

Pollakiuria（頻尿），Drug eruption（薬疹），Transferrin saturation decreased（トランスフェリン飽和度低下），Serum ferritin decreased（血清フェリチン減少），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Abnormal behaviour（異常行動）

被験者識別コード J309001（darbepoetin 群）: Coronary artery perforation（冠動脈穿孔），Coronary artery restenosis（冠動脈再狭窄）

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					
Coronary artery restenosis 冠動脈再狭窄	Coronary artery restenosis	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/05/15（23 日目）	2018/05/18 回復	処置なし	合理的な可能性なし
Coronary artery perforation 冠動脈穿孔	Perforation of peripheral circumflex branch of left coronary artery	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/05/16（24 日目）	2018/05/18 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2016/-/-～持続），陳旧性心筋梗塞（～治癒），狭心症（～持続），経皮冠動脈形成術（PCI）（2015/09/16，2016/07/12，2017/05/31，2018/05/16）		
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），PITAVASTATIN CALCIUM（2 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），NICORANDIL（10 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），AZILSARTAN（40 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（7.5 g/日），ETILEFRINE HYDROCHLORIDE（10 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
2018/04/23～2018/05/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/03/28	同意取得 過去に 3 回の PCI 歴あり．2018/03/14 冠動脈造影検査（CAG）．緊急を要さないが，今後 PCI 予定であることを確認．
2018/04/16	循環器内科受診時 PCI の日程を決定．
2018/04/23	治療期間 I 期開始
2018/05/15 （SAE：Coronary artery restenosis 発現日）	PCI のため循環器内科に入院．

日付	内容
2018/05/16 （SAE：Coronary artery perforation 発現日）	PCI 開始. 回旋枝末梢穿孔によりバルーンで止血. 薬剤バルーンにて病変部拡張，血流開始. 処置終了後，管理目的にて集中治療室（ICU）入室. 2018/05/17 血液透析（HD）後退院予定であったが，回旋枝末梢穿孔後の経過観察のため，入院を 1 日延長と判断.
2018/05/17	HD 後，循環器内科へ転棟．全身状態問題なし.
2018/05/18	回旋枝末梢穿孔後の状態は問題ない．胸部症状なく，両鼠径出血及び腫脹は見られず．HD 後退院.

治験責任医師コメント

Coronary artery restenosis：被験者は過去に心筋梗塞の既往，PCI 施行歴がある．治験開始前に定期フォローにて CAG を実施し PCI を予定していたため，治験薬との因果関係はない.

Coronary artery perforation：被験者は過去に心筋梗塞の既往，PCI 施行歴がある．治験開始前に定期フォローにて CAG を実施し PCI を予定していた．回旋枝末梢穿孔は PCI 施行による合併症の一つのため治験薬との因果関係はない.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Catheter site pain（カテーテル留置部位疼痛），Dialysis related complication（透析関連合併症），Hypertension（高血圧），Sleep apnoea syndrome（睡眠時無呼吸症候群）

被験者識別コード J309002（MT-6548 群）：Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）

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					
Gastrooesophageal reflux disease 胃食道逆流性疾患	Gastroesophageal reflux disease	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/05/01 （9 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：70 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2002/04/23～持続），陳旧性心筋梗塞（1989/-/-～1989/-/-治癒），冠動脈バイパス術（CABG）（2001/10/09）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（4 mg/日），HYDRALAZINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（7.5 g/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（3750 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（36 mg/日），KETOPROFEN（適量，頓用），ESZOPICLONE（3 mg/日），NITRAZEPAM（10 mg/日），CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT（40 mL/日，週 3 回），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，週 3 回），FOLIC ACID（15 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），FALECALCITRIOL（0.15 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
2018/04/23～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/04～2018/06/26	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/28	同意取得
2018/04/23	治療期間 I 期開始
2018/04/29	有害事象（AE）低血圧により当院救急外来受診．脱水が疑われ，生理食塩液 500 mL 静注後帰宅．
2018/04/30	低血圧継続．二次性副甲状腺機能亢進症に対し，ファレカルシトリオール処方開始．
2018/05/01 （SAE 発現日）	午前中胸が締め付けられるような症状あり，当院循環器科受診．低血圧も継続し，降圧剤 4 剤中止． 午後再度胸苦を訴え，心エコー検査実施．心膜炎は否定．不安定狭心症疑いとして入院となった．翌日冠動脈造影検査（CAG）実施予定．治験薬との因果関係はないと考え，治験薬の継続を指

日付	内容
2018/05/01（続き）	示.
2018/05/02	胃カメラ（GF）：胃・十二指腸に潰瘍病変，活動性出血認めず．食道胃接合部から胸部中部食道にかけて縦走びらん，白苔付着．胃食道逆流症（GERD）かそれ以外の要因の食道炎か不明なため翌日再検. CAG：2008 年施行時と著変なし. 本日予定していた血液透析（HD）は翌日へ変更.
2018/05/03	再 GF：食道に活動性出血なし．食道粘膜のびらんは前日より改善傾向で，白苔に覆われている．滑脱性食道裂孔ヘルニアもあり. グレード D の GERD との内科医師診断．プロトンポンプ阻害薬（PPI）（エソメプラゾールマグネシウム水和物 20 mg）開始から 8 週間後（6 月末）に GF 再検予定. HD 実施．著変なく終了.
2018/05/05	HD 実施．著変なく終了.
2018/05/07	HD 実施．返血時の含糖酸化鉄投与中に胸苦訴えるも数分で治まった．AE 低血圧について，2018/04/29 以降血圧上昇傾向は認められるも，この日時点で未回復と判断.
2018/06/26	PPI 開始 8 週後の GF：2018/05/02，2018/05/03 に認められた病変は改善．内科フォロー終了となった.
2018/06/27	前日の GF 結果を確認し，回復と判断.

治験責任医師コメント

本事象発現後も治験薬の投与は継続しているが回復が認められているため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）

Hypotension（低血圧），Dry mouth（口内乾燥）

被験者識別コード J309102（darbepoetin 群）：Peripheral artery occlusion（末梢動脈閉塞）

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					
Peripheral artery occlusion 末梢動脈閉塞	anterior tibial artery obstruction	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/08/28 （86 日目）	2018/09/05 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：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（1996/-/-～持続），2 型糖尿病（2000/09/08～持続），両下肢閉塞性動脈硬化症（2012/03/01～持続），脂質異常（2018/06/04～持続），低カルシウム血症（2016/02/05～持続），高リン血症（2015/03/04～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FLUNITRAZEPAM（2 mg/日），PARACETAMOL; TRAMADOL HYDROCHLORIDE（2 錠/日），DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（2 mg/日），FERRIC CITRATE（750 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日，週 4 回），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），RABBIT VACCINIA EXTRACT（2 錠/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（1.25 mg/日），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（5 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），FRUCTOSE; GLYCEROL（適量，頓用），ETILEFRINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日），DROXIDOPA（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
2018/06/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/09～2018/08/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/13～2018/09/05	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
2018/04	両下肢閉塞性動脈硬化症でフォロー中．両足背動脈触知不良だが，自覚症状なく状態安定しているため，治験への参加には問題ないと判断.
2018/05/11	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/08/08	末梢冷感自覚，下肢 CT にて腹部大動脈から下肢石灰化，末梢血流障害を認めたため，他院へ紹介，精査及び加療依頼.
2018/08/13	Hb 値（HemoCue）13.2 g/dL にて治験薬中断.

日付	内容
2018/08/28 （SAE 発現日）	他院に入院.
2018/08/30	カテーテル検査の結果，左重症下肢虚血（前脛骨動脈閉塞 100%）と診断あり.
2018/09/03	バルーンを使用し，下肢動脈形成術施行にて血流回復.
2018/09/04	他院を退院.
2018/09/05	当院にて透析再開.

治験責任医師コメント

本事象は治験参加前から経過観察している閉塞性動脈硬化症の定期フォロー及び経年変化に対する治療を治験期間中に行うことになったものであり，治験参加前の所見と比較しても合併症の悪化とは考えられない.

そのため，治験の継続は可能，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）

Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄），Abdominal pain（腹痛），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Rhinorrhoea（鼻漏），Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎），Periodontitis（歯周炎），Pneumonia（肺炎），Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Arthritis（関節炎）

被験者識別コード J309102（darbepoetin 群）：Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄）

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					
Coronary artery stenosis 冠動脈狭窄	coronary artery stenosis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/08/30 （88 日目）	2018/09/05 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：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（1996/-/-～持続），2 型糖尿病（2000/09/08～持続），両下肢閉塞性動脈硬化症（2012/03/01～持続），脂質異常（2018/06/04～持続），低カルシウム血症（2016/02/05～持続），高リン血症（2015/03/04～持続），狭心症（2003/12/06～持続），冠動脈ステント挿入（2003/12/19～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FLUNITRAZEPAM（2 mg/日），PARACETAMOL; TRAMADOL HYDROCHLORIDE（2 錠/日），DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（2 mg/日），FERRIC CITRATE（750 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日，週 4 回），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），RABBIT VACCINIA EXTRACT（2 錠/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（1.25 mg/日），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（5 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），FRUCTOSE; GLYCEROL（適量，頓用），ETILEFRINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日），DROXIDOPA（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
2018/06/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/09～2018/08/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/13～2018/09/05	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
2003/12	冠動脈狭窄，狭心症にて定期フォローあり．必要時冠状動脈造影（CAG），経皮的冠動脈形成術（PCI）施行し，経過観察中．
2018/04/06	当院にて定期心エコー実施．1 年前と比較し左室駆出率（EF）低下あり β 遮断薬を追加．自覚症状なく状態安定しているため，治験への参加には問題ないと判断．
2018/05/11	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/08/13	Hb 値（HemoCue）13.2 g/dL にて治験薬中断．

日付	内容
2018/08/28	下肢閉塞性動脈硬化症の精査，治療のため他院に入院.
2018/08/30 （SAE 発現日）	カテーテル検査の結果，左回施枝ステント内再狭窄（99%）あり.
2018/09/03	薬物溶出型バルーンを使用し，冠動脈形成術施行．狭窄率 99%から25%まで改善.
2018/09/04	他院を退院.
2018/09/05	当院にて透析再開.

治験責任医師コメント

本事象は治験参加前からフォローしている狭心症（ステント留置後）の定期検査の際に確認された事象であり，自覚症状がなく経過していたこと，治験薬投与開始から3ケ月という短期間に狭窄したとは考え難いことから，本人の体質及び一般的なステント留置後の経年変化の範囲内であり，治験薬との因果関係は否定できると判断した.

今回の治療で本事象は回復しているため，治験の継続は可能とする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Peripheral artery occlusion（末梢動脈閉塞），Abdominal pain（腹痛），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Rhinorrhoea（鼻漏），Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎），Periodontitis（歯周炎），Pneumonia（肺炎），Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Arthritis（関節炎）

被験者識別コード J309102（darbepoetin 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 中等度	2018/09/07 （96 日目）	2018/09/08 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：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（1996/-/-～持続），2 型糖尿病（2000/09/08～持続），両下肢閉塞性動脈硬化症（2012/03/01～持続），脂質異常（2018/06/04～持続），透析中の低血圧（2013/05/24～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FLUNITRAZEPAM（2 mg/日），PARACETAMOL; TRAMADOL HYDROCHLORIDE（2 錠/日），DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（2 mg/日），FERRIC CITRATE（750 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日，週 4 回），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），RABBIT VACCINIA EXTRACT（2 錠/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（1.25 mg/日），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（5 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），FRUCTOSE; GLYCEROL（適量，頓用），ETILEFRINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日），DROXIDOPA（適量，頓用），HEPARIN SODIUM（2000 IU，1 回），PROTAMINE SULFATE（50 mL，1 回），HEPARIN SODIUM（5000 IU，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
2018/06/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/13～2018/09/08	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
2018/05/11	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/08/13	Hb 値（HemoCue）13.2 g/dL にて治験薬中断．その後 Hb 値 12.0 g/dL 以上を維持．
2018/09/07 （SAE 発現日）	透析中，腹部膨満，腹痛，背部痛出現．便秘傾向あり，透析離脱しトイレへ行くも排便なし．血圧 130 mmHg 台にて濃グリセリン・果糖・塩化ナトリウム 500 mL 及びエチレフリン塩酸塩 10 mg を点滴し，透析は 3 時間で終了．透析終了時には既に腹痛軽減し

日付	内容
2018/09/07（続き）	ていたが，経過観察のため入院とした. 同日夕食及び翌朝食は絶食とし，ブドウ糖-電解質液 500 mL を点滴補液. 血圧 160～170／80 mmHg 台，胸腹部 X 線検査異常所見なし．排便ないが排ガスあり，蠕動運動良好.
2018/09/08	腹部症状消失，バイタルサイン，臨床検査結果著変なしにて退院.

治験責任医師コメント

本事象は合併症である便秘と，透析・除水に伴う血圧低下により，一時的な消化管の運動不良及び虚血に付随した腹痛と考えられ，治験薬中断中に発現したことから，治験薬との因果関係はないと判断する.

補液と経過観察のみにて回復していることから，治験の継続は可能とする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Peripheral artery occlusion（末梢動脈閉塞），Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Rhinorrhoea（鼻漏），Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎），Periodontitis（歯周炎），Pneumonia（肺炎），Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Arthritis（関節炎）

被験者識別コード J309304（darbepoetin 群）：Aplastic anaemia （再生不良性貧血）

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					
Aplastic anaemia 再生不良性貧血	Aplastic anaemia	入院又は入院期間の延長 その他医学的に重要 高度	2018/06/22 （19 日目）	2018/11/22 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：84 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2005/05/13～持続），慢性腎不全（2004/04/01～持続），高尿酸血症（2005/05/13～持続），2 型糖尿病（2005/05/13～持続），高リン血症（2011/04/01～持続），二次性副甲状腺機能亢進症（2016/01/20～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），FUROSEMIDE（40 mg/日），VOGLIBOSE（0.6 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），LUBIPROSTONE（24 μg/日），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），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
2018/06/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，1 週に 1 回
2018/06/08		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/07	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/06/05	2018/06/04 の院内採血の結果確認．WBC 1700/μL，血小板数 7.0×10^4/μL.
2018/06/06	院内で再採血を実施．WBC 2500/μL，血小板数 6.9×10^4/μL と低値変わらず，治験中止を検討．2018/06/08 に再々検査を実施し改善無ければ中止判断とした.
2018/06/08	WBC 2400/μL，血小板数 5.7×10^4/μL とデータ悪化を認め治験中止を決定．当日朝に MT-6548 は服用済みのため翌日より服用中止とし治験薬を回収．治験用ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）も中止し，この日より院内ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）60 μg に切り替え指示.
2018/06/11	治験中止時検査に加え院内定期採血を実施．WBC 1900/μL，血小板数 5.1×10^4/μL と更に数値低下を認めたため，他院を紹介し受診するよう指示した.

日付	内容
2018/06/14	被験者より他院 A 血液内科を受診したことを確認．臨床検査（血液検査，尿検査）を実施したがより精査必要との判断のため 2018/06/21 再診となることを聴取した．
2018/06/18	院内定期採血を実施．WBC 2500/μL，血小板数 3.5×10^4/μL と血小板の減少進行．他院 A 血液内科担当医へ状況連絡したところ，臨床上問題なければ再診日まで経過観察可との返答あり．
2018/06/21	他院 A 総合内科再診．
2018/06/22（SAE 発現日）	精査目的で入院となる旨を血液内科担当医より連絡があり聴取した．他院 A 総合内科入院を確認した．
2018/06/25	他院 A 総合内科医師より連絡があり，血小板数 1.7×10^4/μL に減少進行したことを聴取した．内服中のアスピリン錠 100 mg を中止可能か否かの問い合わせを受け，問題ない旨を伝えた．
2018/11/07	家族へ連絡．入院及び治療経過を聴取したところ，2018 年 9 月中旬（日付不明）に他院 A を退院，他院 B に転院していたことが判明．転院理由は，リハビリテーションが実施可能かつ再生不良性貧血の加療，血液透析が可能な病院が適しているとの説明を受けたことを聴取した．退院の目途は立っておらず，当院での透析再開時期は不明．
2018/11/21	他院 B より診療情報提供書を受領．他院 A から他院 B への転院日は 2018/09/04 と確認．2018/09/12 にシャント閉塞により他院 C に転院し，翌日の 2018/09/13 に左手人工血管造設術を施行，2018/10/18 まで入院し，同日に他院 B に帰院し入院継続の状況であった．
2018/11/22	現在も再生不良性貧血の治療を継続中であり，退院の目途はたっていない．他院で入院治療を継続していることも踏まえ，被験者の安全性に問題はないと判断．追跡調査は終了とした．

治験責任医師コメント

本事象により出血，感染リスクの発現のため，治験継続は困難であり，6/21 血液内科再診及び精密検査実施の結果，翌日入院となったことから，医学的にも重篤な有害事象と判断した．本事象は治験薬の投与開始前に採取した血液データで判明していることから，治験薬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）

なし

被験者識別コード J309606（MT-6548 群）：Shunt blood flow excessive（シャント血流過剰）

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 blood flow excessive シャント血流過剰	Hand venous hypertension complicating anteriovenos fistula	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/17 （56 日目）	2018/07/18 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：52 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2006/03/28～持続），IgA 腎症（2006/03/23～持続），高血圧（2007/06/26～持続），脂質異常症（2014/09/03～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），ALFACALCIDOL（0.75 μg/日），LEVOCARNITINE（500 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（1.25 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1750 mg/日），AMEZINIUM METILSULFATE（適量，頓用），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（2.5 g/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），SENNOSIDE A+B（48 mg/日），LUBIPROSTONE（48 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
2018/05/23～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/04～2018/07/18	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/02	同意取得
2018/05/23	治療期間開始
2018/05/30	患者より若干の手のむくみが発生したと聴取．症状軽度のため経過観察とした．
2018/07/04	再度患者より手のむくみを聴取し，むくみ症状持続を確認し有害事象とし，シャントエコー施行指示．
2018/07/06	シャントエコー実施．
2018/07/09	当院血管外科にて末梢静脈高血圧と診断．右動静脈（AV）手背肢結紮実施考慮と判断し家族と相談．
2018/07/17 （SAE 発現日）	当院外科に入院し，右 AV 手背肢結紮術実施．
2018/07/18	手術により症状回復し，治療完了のため退院．

日付	内容
2018/07/20	退院後，状態確認し症状回復．よって，2018/07/18 退院をもって回復と判断.

治験責任医師コメント

本事象の発現は，シャント血流の変化による局所的な問題が原因であり，治験薬との因果関係は「否定できる」と判断する.

本治験の規定検査実施内容は通常診療で行う検査と相違ないため, 本事象と治験参加との因果関係も「関連なし」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），Dermatophytosis of nail（爪の皮膚糸状菌症），Rash（発疹）

被験者識別コード J309701（MT-6548 群）：Gastroenteritis（胃腸炎）

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					
Gastroenteritis 胃腸炎	Acute gastroenteritis	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/07/30 （71 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：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/04/06～持続），慢性腎不全（2016/04/06～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），ALLOPURINOL（100 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（48 mg/日），BIXALOMER（750 mg/日），FERRIC CITRATE（1500 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（500 mg/日），RABBIT VACCINIA EXTRACT（12 U/日），FOLIC ACID（5 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE（10 mL，1 回），IOHEXOL（20 mL，1 回），HEPARIN SODIUM（2 mL，1 回），DIFLUPREDNATE（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
2018/05/21～2018/08/01	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/16	同意取得
2018/05/21	治療期間開始
2018/07/30 （SAE 発現日）	今朝より，水様性の下痢 5 回あり．嘔気，嘔吐なし．体温 36.3°C. 透析前の治験検査実施．本日も治験薬（300 mg/日）の服薬あり． 透析開始時，腹痛なく経過．透析後半，腹痛あり，トイレにて少量水様性に下痢と嘔吐あり．透析終了時，ダルベポエチンアルファ注（遺伝子組換え）（15 μg）投与. 透析終了後，本人の希望もあり入院となった．ブドウ糖-電解質液投与.
2018/07/31	入院後は下痢，嘔吐等の症状はなく経過. 血圧 90／58 mmHg，体温 37.2°C．治験薬（300 mg/日）内服した. 血圧 120 mmHg 台．食思あり昼食全量摂取．嘔気等なし. ブドウ糖-電解質液投与.
2018/08/01	腹部，下痢症状なし．腹痛なし，発熱なし．食事全量摂取. 全身状態改善あり. 血圧 148／92 mmHg，除水 0.8L 透析実施，透析中変わりなし. 透析後，退院となった.

治験責任医師コメント

当該事象の加療目的にて入院となり，重篤な有害事象と判断した.

治験開始後 2 ケ月間は認められなかった事象であり，特別な治療なく回復していることから，治験薬との関連は否定できる.

また，治験手順との因果関係についても否定できる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Osteoporosis（骨粗鬆症）

被験者識別コード J309801（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	Pneumonia Left	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/05/18 （5 日目）	2018/05/25 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2011/-/-～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），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），UREA（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 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
2018/05/14～2018/05/25	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/13	同意取得
2018/05/14	治療期間開始
2018/05/18 （SAE 発現日）	透析終了し，帰宅後より発熱，咳嗽出現.
2018/05/19	症状治まらず，外来受診．肺炎のため入院とした. 抗生剤（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，2018/05/19～2018/05/24，1 日 1 回）投与開始.
2018/05/23	発熱なく症状軽快し，2015/05/25 透析後退院予定.
2018/05/25	症状の訴えなし．本日透析後に退院した.

治験責任医師コメント

偶発的に起こった事象であり,治験薬内服中も症状は軽快しているため関連性はないと考える．入院のため，本事象を有害事象と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Decreased appetite（食欲減退），Acquired hydrocele（後天性陰嚢水瘤），Contusion（挫傷），Gastroenteritis（胃腸炎），Headache（頭痛），Hydrocele male infected（感染性陰嚢水瘤），

Scrotal haematoma（陰嚢血腫），Pyrexia（発熱），Blister（水疱），Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛），Pulmonary oedema（肺水腫），Thermal burn（熱傷），Subdural haematoma（硬膜下血腫）

被験者識別コード J309801（MT-6548 群）：Decreased appetite（食欲減退）

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					
Decreased appetite 食欲減退	Inappetence	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/05/26 （13 日目）	2018/06/08 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：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/-/-～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），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），UREA（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），GLUCOSE（250 mL/日），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; CYSTEINE; GLUTAMIC ACID; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（300 mL/日），SULBACTAM SODIUM（1 g/日），PARACETAMOL（200 mg，1 回），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
2018/05/14～2018/06/08	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/13	同意取得
2018/05/14	治療期間開始
2018/05/18	透析終了し，帰宅後より発熱，咳嗽出現.
2018/05/19	肺炎のため入院．抗生剤（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，2018/05/19～2018/05/24，1 日 1 回）投与.
2018/05/25	症状の訴えなし．透析後退院.
2018/05/26 （SAE 発現日）	食欲不振により食事摂取量の減少を認める.
2018/06/01	体重増加が乏しく，食欲不振の訴えあり．加療目的にて入院とした．腎不全用アミノ酸注射液 300 ml，精製ブドウ糖液 5% 250 mL，2018/06/01～2018/06/02，1 日 1 回投与.
2018/06/08	入院後より食欲あり．全量摂取していた．本日透析後退院した.

治験責任医師コメント

入院中はおかゆなど摂取しやすい食事から, 退院後独居のため栄養管理が不十分であったと考える．アルブミンも低下しており，栄養状態の低下を示唆している．入院後は食事も十分摂取できているため, 治験薬の関連性はない. 入院のため, 本事象を重篤な有害事象と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pneumonia（肺炎），Acquired hydrocele（後天性陰嚢水瘤），Contusion（挫傷），Gastroenteritis（胃腸炎），Headache（頭痛），Hydrocele male infected（感染性陰嚢水瘤），Scrotal haematoma（陰嚢血腫），Pyrexia（発熱），Blister（水疱），Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛），Pulmonary oedema（肺水腫），Thermal burn（熱傷），Subdural haematoma（硬膜下血腫）

被験者識別コード J309801（MT-6548 群）：Gastroenteritis（胃腸炎）

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					
Gastroenteritis 胃腸炎	Acute gastroenteritis	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/10/16 （156 日目）	2018/10/24 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2011/-/-～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），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），UREA（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），GLUCOSE（250 mL/日），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; CYSTEINE; GLUTAMIC ACID; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（300 mL/日），SULBACTAM SODIUM（1 g/日），PARACETAMOL（200 mg，1 回），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），GLUCOSE（250 mL/日），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; CYSTEINE; GLUTAMIC ACID; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（300 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
2018/05/14～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/11～2018/10/24	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/13	同意取得
2018/05/14	治療期間開始
2018/10/15	朝から倦怠感，体調不良あり．透析後も症状持続し，夕食摂取できず．
2018/10/16	朝食は少量摂取するも症状治まらず，嘔気あるため外来受診． 外来にて片手半分程嘔吐．食欲不振あり入院となった． 入院後，食事は全量摂取． 入院後に 2018/10/14 庭作業中に後頭部打撲したとの情報を得たため，2018/10/17 頭部 CT，頭部 MRI，MRA 撮影を指示した．
2018/10/19	嘔気は継続していたが，食事は全量摂取できていた．
2018/10/24 （SAE 発現日）	嘔気なく，食事摂取良好． 本日透析後自宅へ退院．

治験責任医師コメント

本事象は一時的なもので，治験薬内服中も食事摂取量安定していることから，治験薬との因果関係は否定できると判断した．入院のため，本事象を重篤と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pneumonia（肺炎），Decreased appetite（食欲減退），Acquired hydrocele（後天性陰嚢水瘤），Contusion（挫傷），Headache（頭痛），Hydrocele male infected（感染性陰嚢水瘤），Scrotal haematoma（陰嚢血腫），Pyrexia（発熱），Blister（水疱），Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛），Pulmonary oedema（肺水腫），Thermal burn（熱傷），Subdural haematoma（硬膜下血腫）

被験者識別コード J310102（darbepoetin 群）：Cerebellar infarction（小脳梗塞）

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					
Cerebellar infarction 小脳梗塞	Cerebellar infarction	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/01 （124 日目）	2018/10/10 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：48 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/-～持続），慢性腎不全（2017/09/-～持続），高血圧症（～持続），2 型糖尿病（2005/-/-～持続），陳旧性脳梗塞（2009/08/-～2009/-/-治癒，2012/08/-～2012/-/-治癒，2015/04/28～2015/-/-治癒）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），SUVOREXANT（15 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），CARVEDILOL（20 mg/日），LIRAGLUTIDE（0.6 mg/日），ETIZOLAM（0.5 mg/日），ESZOPICLONE（1 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（5 mg/日），LIRAGLUTIDE（0.9 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），REPAGLINIDE（0.25 mg/日），REPAGLINIDE（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，投与間隔
2018/05/01～2018/08/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/09/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/09/10～2018/10/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/10	同意取得
2018/05/01	治療期間開始
2018/09/01 （SAE 発現日）	数日前より呂律困難あり．四肢の脱力や麻痺はなし． 頭部 CT を実施したが，明らかな出血や梗塞を疑わせる所見は認めず．過去に脳梗塞の既往あり，専門医による診察が望ましいと考え，他院 A へ紹介した．
2018/09/03	他院 B より連絡あり，以下を聴取した． 2018/09/01 他院 A で MRI を実施．右小脳梗塞のため，他院 B へ紹介．入院となった．
2018/09/10	血液透析のため，当院受診．以下を聴取した． 2018/09/01 他院 B へ入院，点滴治療を行った．2018/09/08 退院． 治験薬は 2018/09/02～2018/09/09 まで休薬．新たな薬剤の追加や変更はなし．

日付	内容
2018/09/10（続き）	上記から治験継続に問題ないと判断し，本日より治験薬を再開とした．
2018/10/10	他院 B の担当医師より診療情報提供書を受領．詳細は以下のとおり． 2018/09/01～2018/09/08 まで入院した．点滴治療はしていない． 内服薬は入院前からのものを治験薬以外そのまま継続していた． 追加薬剤なし．

治験責任医師コメント

今回の有害事象は，以前から脳梗塞を繰り返しており，脳梗塞の再発と考えられ，治験薬との因果関係はないと判断する．

また，今回の入院は既往歴の再発による事象ではあるが，梗塞巣の範囲が小さく，日常生活に多少支障をきたす事象であるため，中等度と判断する．

MT-6548 は入院期間中服薬可能ではあるが，被検者都合｛MT-6548 のボトル不所持，治験実施施設での治験薬ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の投与の不可｝により，MT-6548 は休薬とした．

その後，経過良好にて退院となり，軽快と判断する．

なお，経過や検査結果等から考慮しても，治験継続は可能と判断し，治験薬再開とした．

本事象は，他院で経過観察のため入院されたが，経過良好として退院されている．また，退院後フォローのための受診の際にも特に臨床的に問題となる症状・所見も認められず，今後の受診は不要と他院担当医師により判断されている．以上より，本事象は回復したと判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Procedural hypotension（処置による低血圧），Periodontitis（歯周炎），Dermal cyst（皮膚嚢腫），Type 2 diabetes mellitus（２型糖尿病），Diarrhoea（下痢），Sleep apnoea syndrome（睡眠時無呼吸症候群）

被験者識別コード J310402（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	Ischaemic heart disease aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/13 （95 日目）	2018/10/06 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：74 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2009/12/04～持続），慢性腎臓病（2009/12/04～持続），高血圧（～持続），虚血性心疾患（2017/06/01～持続），脂質異常症（～持続），慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（～持続），経皮的冠動脈形成術及び冠動脈ステント留置術（2017/06/22～2017/06/24）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（50 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（750 mg/日），FOLIC ACID（15 mg/日），POLAPREZINC（150 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），EFONIDIPINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日，週 1 回），DROXIDOPA（200 mg/日，透析日），CARVEDILOL（5 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 1 回），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），CILOSTAZOL（200 mg/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量，頓用），SALICYLIC ACID（適量/日），DIFLUPREDNATE（適量/日），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），EVOCALCET（1 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），EVOCALCET（3 mg/日），EVOCALCET（4 mg/日），METOPROLOL TARTRATE（20 mg，1 回），IOPAMIDOL（適量，1 回），GLYCERYL TRINITRATE（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
2018/06/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/16～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/13～2018/10/06	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2017/06/22	他院にて，虚血性心疾患のため経皮的冠動脈形成術（PCI）及び冠動脈ステント留置術施行.
2018/04/27	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/08/31	2018/08/29，他院にて PCI 後 1 年のフォローで心臓血管 CT（CACT）を施行したことを被験者より聴取した.
2018/09/03	冠動脈再狭窄の治療のため他院へ 2018/09/13 に入院し，PCI を行う

日付	内容
2018/09/03（続き）	ことを被験者より聴取した．現時点では治験薬投与継続は可能で，治験継続についても問題ないと判断し，PCI 施行後の経過をみて，今後について再考することとした．
2018/09/13（SAE 発現日）	PCI 施行のため，本日他院へ入院し，1 枝目の PCI 施行したことを確認した．
2018/09/15	被験者より本日退院したと連絡あり．1 枝目の PCI を施行し退院した 2018/09/15 をもって転帰を軽快と判断した．2 枝目の PCI 施行のため，10 月に再度入院予定と被験者より聴取．現時点で経過良好のため治験薬投与継続は可能，治験継続についても問題ないと判断した．
2018/10/04	PCI 施行のため，本日他院へ入院し，2 枝目の PCI 施行したことを確認した．
2018/10/06	他院を退院したことを確認した．2 枝目の PCI を施行し退院した 2018/10/06 をもって転帰を軽快と判断した．経過良好のため治験薬投与継続は可能，治験継続についても問題ないと判断した．

治験責任医師コメント

PCI 後の定期経過観察にて今回の病変は判明しており，治験薬投与開始からの時間的経過も鑑み治験薬が誘因となって本事象が発現したとは考えにくく，治験薬との関連はないと考える．本事象に対し，PCI のため入院加療を行うことが望ましいとの循環器専門医の診断であったことから，有害事象の程度を高度とした．

現時点では自覚症状もなく，心機能の低下もないため，PCI を行うことにより治癒するものと考える．

入院により重篤と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Hyperparathyroidism secondary（続発性副甲状腺機能亢進症），Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Cerebellar infarction（小脳梗塞），Drug eruption（薬疹），Cerebellar infarction（小脳梗塞），Retinal haemorrhage（網膜出血），Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎），Squamous cell carcinoma of skin（皮膚有棘細胞癌）

被験者識別コード J310403（darbepoetin 群）：Mycotic endophthalmitis（真菌性眼内炎）

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					
Mycotic endophthalmitis 真菌性眼内炎	Mycotic endophthalmitis	入院又は入院期間の延長 高度	2018/09/10 （92 日目）	2019/06/24 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：80 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/05/16～持続），慢性腎臓病（2016/10/26～持続），2 型糖尿病（2009 年頃～持続），白内障（2002 年頃～持続），眼内レンズ挿入術（2002 年頃）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMIODARONE HYDROCHLORIDE（50 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（50 μg/日），VILDAGLIPTIN（50 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），PIRFENIDONE（1200 mg/日），INSULIN GLARGINE（6 U/日），EPALRESTAT（150 mg/日），ESZOPICLONE（2 mg/日），CONTACT LAXATIVES（適量，頓用），CYANOCOBALAMIN（1000 μg/日，透析日），KETOPROFEN（適量，頓用），CARBOHYDRATES NOS; ELECTROLYTES NOS; LIPIDS NOS; PROTEINS NOS; VITAMINS NOS（適量，頓用），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），MENATETRENONE（10 mg，1 回），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE; NEOMYCIN SULFATE（適量/日），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE; NEOMYCIN SULFATE（適量/日），PRANOPROFEN（4 滴/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（3 滴/日），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（適量/日），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（3 mL，1 回），SODIUM CHLORIDE（0.9 g/日），HEPARIN SODIUM（200 mg，1 回），PREDNISOLONE（40 mg/日），PREDNISOLONE（15 mg/日），GATIFLOXACIN SESQUIHYDRATE（適量/日），FOSFLUCONAZOLE（252.3 mg/日，透析日）		

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
2018/06/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/23～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/08/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/09/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/09/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/09/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/12/10～2019/06/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/27	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/08/10	被験者より下記訴えあり. 2018/08/09 夜頃より，突然両眼に輪っかが出現し，膜が張った感じになり，虫みたいな細かいものが動いて見えているようになった．全く見えないわけではないが，ぼんやりとしか見えなくなってしまったとのこと. 他院眼科 A を受診するように指示したが，当日と翌日他院眼科が休診だったため受診できず.
2018/08/13	他院眼科 A を受診．硝子体出血，眼底出血，炎症所見等なし．原因不明とのこと．点眼剤 3 剤を処方された.
2018/08/14	再度他院眼科を受診したが症状変わらず，他院 B の受診を勧められた.
2018/08/15	被験薬との関連性が否定できず，症状の進行防止のため MT-6548 錠は休薬とした.
2018/08/17	下記，被験者より聴取. 2018/08/16 に他院 B を受診．出血はなく何らかの全身性の疾患の可能性があり，点眼剤を追加で 2 種処方された．視力検査の結果，2018/08/13 に眼科で測定したときよりわずかに改善していたとのこと. 上記聴取内容より，念のためそのまま休薬と判断した．休薬後，眼の症状以外の体調変化がないことを被験者に確認した.
2018/08/20	本日ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）投与.
2018/08/23	2018/08/22 に再度他院 B を受診したが，原因はよく分からないままとのこと．自覚症状も変わらずとのこと，被験者より聴取した.
2018/08/27	MT-6548 錠を休薬中のため，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）も休薬とした.
2018/08/29	他院より 2018/08/22 受診時の診療情報提供書を入手し，両眼ぶどう膜炎の診断であったことを確認した．原因は不詳であるも，薬剤性眼内炎の可能性も否定できないとのこと．2018/08/24 からプレドニゾロン投与し，プレドニゾロン投与直後は症状改善したが，その後はあまり変わらないとのこと，被験者より聴取した．治験薬は休薬を継続することとした.
2018/09/06	再度他院より診療情報提供書を入手し，検査の結果，真菌性眼内炎と診断名を修正し，治療を行う方針となったとのことを確認した．2018/09/04 よりプレドニゾロンを中止し，2018/09/06 よりホスフルコナゾールを投与開始した．上記診断により，治験薬との因果関係は関連なしと判断し，2018/09/10 より治験薬の投与再開予定とした.
2018/09/10 （SAE 発現日）	本日より治験薬を再開した．透析終了後，他院 B を受診したところ症状の悪化を認めたため，網膜洗浄のため緊急入院となった

日付	内容
2018/09/10（続き）	旨，他院 B 担当医より連絡を受けた．
2018/09/15	被験者の家族より，入院が今月いっぱいの予定であると連絡を受けた．他院入院中は治験用ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の投与が不可能のため，治験薬を休薬とした．他院 B の担当医に連絡し，持参した MT-6548 錠を休薬して欲しい旨を伝えた．
2018/09/17	被験者より連絡あり，入院した際に持参した薬は他院 B にすべて回収され，他院 B より処方された薬しか服用できなかったため，2018/09/10 服用予定分より MT-6548 錠を服用していない旨聴取した．
2018/09/22	本日退院したと他院 B より連絡があったため，転帰を軽快とした．2018/09/24 より当院で透析の予定．治験薬の再開は，被験者の状況をみて判断する．
2018/09/24	他院 B より入院時の診療情報提供書を入手し，2018/09/10 に右眼前房内洗浄と硝子体手術．2018/09/12 に左眼前房内洗浄と硝子体手術を施行したことを確認した．また，症状が大幅に改善したとのこと，被験者より聴取した． 経過良好のため治験の継続，治験薬の再開共に可能と判断し，2018/09/24 より治験薬の投与を再開した．
2018/12/05	他院 A の指示により，ホスフルコナゾール投与終了．
2018/12/31	2018/12/27 に他院 A を受診し，オフロキサシン，レボフロキサシン水和物の投与が終了したことを被験者より聴取した．
2019/06/24	後観察期間終了．本事象に対し投薬治療継続中のため転帰は軽快と判断するが，治験薬との関連はなく，症状は事象発現時よりも軽快し安定しており，また回復まで時間を要するため追跡不要と判断した．

治験責任医師コメント

真菌性眼内炎の発症原因は不詳であるが，低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬が感染症のリスクとなる報告は現時点ではなく，慢性腎臓病（G5D）であること，2 型糖尿病患者であること，事象発現前に尿路感染症に罹患していたことが，真菌性眼内炎発症のリスク因子と考え，治験薬との因果関係は関連なしと判断した．しかし，当初，ぶどう膜炎の診断をされた際に，ステロイドを使用しており，このことが免疫力を更に低下させ，真菌性眼内炎を悪化させた可能性が否定できない．眼科専門医の診断で，真菌性眼内炎の悪化が進行し，失明の可能性もあるため，眼内洗浄が必要とのことであり，緊急入院となったため，有害事象の程度を高度とした．

入院により重篤と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Urinary tract infection fungal（真菌性尿路感染），Retinal detachment（網膜剥離），Arteriovenous graft site stenosis（動静脈グラフト部位狭窄）

被験者識別コード J310403（darbepoetin 群）：Retinal detachment（網膜剥離）

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					
Retinal detachment 網膜剥離	Retinal detachment (Right)	入院又は入院期間の延長 高度	2018/10/02 （114 日目）	2019/06/24 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2013/05/16～持続），慢性腎臓病（2016/10/26～持続），2 型糖尿病（2009 年頃～持続），真菌性眼内炎（2018/08/09～持続），白内障（2002 年頃～持続），眼内レンズ挿入術（2002 年頃）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMIODARONE HYDROCHLORIDE（50 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（50 μg/日），VILDAGLIPTIN（50 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），FERROUS SODIUM CITRATE（100 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），PIRFENIDONE（1200 mg/日），INSULIN GLARGINE（6 U/日），EPALRESTAT（150 mg/日），ESZOPICLONE（2 mg/日），CONTACT LAXATIVES（適量，頓用），CYANOCOBALAMIN（1000 μg/日，透析日），KETOPROFEN（適量，頓用），CARBOHYDRATES NOS; ELECTROLYTES NOS; LIPIDS NOS; PROTEINS NOS; VITAMINS NOS（適量，頓用），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），MENATETRENONE（10 mg，1 回），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE; NEOMYCIN SULFATE（適量/日），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE; NEOMYCIN SULFATE（適量/日），PRANOPROFEN（4 滴/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（3 滴/日），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（適量/日），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（3 mL，1 回），SODIUM CHLORIDE（0.9 g/日），HEPARIN SODIUM（200 mg，1 回），PREDNISOLONE（40 mg/日），PREDNISOLONE（15 mg/日），GATIFLOXACIN SESQUIHYDRATE（適量/日），FOSFLUCONAZOLE（252.3 mg/日，透析日）FOSFLUCONAZOLE（126.15 mg/日，透析日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量/日），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（適量/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（適量，2 回），OXYBUPROCAINE HYDROCHLORIDE（適量，2 回），CEFOTIAM HYDROCHLORIDE（適量，2 回），SODIUM CHLORIDE（適量，2 回），TRIAMCINOLONE ACETONIDE（適量，2 回），DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（適量，2 回），GENTAMICIN SULFATE（適量，2 回），EPINEPHRINE（適量，2 回），PENTAZOCINE（適量，2 回），HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE（適量，2 回），LEVOFLOXACIN（適量/日），BROMFENAC SODIUM（適量/日），OFLOXACIN（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
2018/06/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/23～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/08/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/09/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/09/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/09/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/12/10～2019/06/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/27	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/09/28	真菌性眼内炎のために 2018/09/27 に他院眼科を受診した際の診療情報提供書を入手した．右眼の網膜剥離が見つかり，2018/10/02 他院入院，2018/10/03 に眼内レンズの強内膜固定術及び右硝子体手術予定とのこと．被験者の状態を考慮し，現時点では治験薬投与継続は可能，治験継続についても問題ないと判断した．今後については，手術後の経過をみて再考することとした．
2018/10/02	（SAE 発現）
2018/10/03	2018/10/02 に他院眼科に入院したことを確認した．
2018/10/06	他院眼科を退院したことを確認したため，転帰を軽快とした． 2018/10/08 より当院で透析の予定．
2018/11/02	2018/11/01 に退院眼科を受診した際の診療情報提供書を入手した．右眼網膜の再剥離のため，2018/11/06 他院入院，2018/11/07 に右硝子体手術，バックリング，シリコンオイル再注入予定とのこと．被験者の状態を考慮し，現時点では治験薬投与継続は可能，治験継続についても問題ないと判断した．再手術が必要となったため，転帰を未回復とした．
2018/11/07	2018/11/02 付けの他院眼科からの診療情報提供書を入手した．真菌性眼内炎に伴う網膜剥離の可能性があることを確認したため，治験薬との因果関係を関連なしとした．また，2018/11/06 に他院眼科に入院したことを確認した．
2018/11/09	2018/11/09 に他院眼科を退院したことを確認したため，転帰を軽快とした．2018/11/12 より当院で透析の予定．
2018/12/31	2018/12/27 に他院眼科を受診し，ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩配合点眼薬，オフロキサシン，レボスロキサシン水和物の投与が終了した事を被験者より聴取した．
2019/06/24	後観察期間終了．本事象に対し投薬治療継続中のため転帰は軽快と判断するが，治験薬との関連はなく，症状は事象発現時よりも軽快し安定しており，また回復まで時間を要するため追跡不要と判断した．

治験責任医師コメント

入院となったため，有害事象の程度を高度とした．入院により重篤と判断した．

2018/11/07 に入手した他院眼科からの診療情報提供書により，真菌性眼内炎に伴う網膜剥離の可能性が高いとのことから治験薬との因果関係を関連なしとした．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Urinary tract infection fungal（真菌性尿路感染），Mycotic endophthalmitis（真菌性眼内炎），Arteriovenous graft site stenosis（動静脈グラフト部位狭窄）

被験者識別コード J310702（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	Pneumonia	死亡 入院又は入院期間の延長 高度	2018/10/23 （134 日目）	2018/11/05 死亡	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：81 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/11/03～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），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（5 μg/日），CALCIUM CARBONATE（1000 mg/日），MEXILETINE HYDROCHLORIDE（50 mg/日），ELCATONIN（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg，頓用），GLUCOSE（適量，頓用），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），MENTHA ARVENSIS OIL（適量，頓用），CEFACLOR（500 mg/日），PARACETAMOL（400 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），TRANEXAMIC ACID（750 mg/日），BACILLUS MESENTERICUS; CLOSTRIDIUM BUTYRICUM; ENTEROCOCCUS FAECALIS（3 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
2018/06/12～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/18～2018/11/04	MT-6548	150 mg/日
2018/10/23		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/28	同意取得
2018/06/12	治療期間 I 期開始
2018/10/16	本日より有害事象で感冒あり．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 3 g 処方．
2018/10/18	外来にて透析実施．感冒症状継続のため，ロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg 処方．
2018/10/20	感冒症状継続，下痢あり．透析中 38.4℃ の発熱あり，インフルエンザ陰性．アセトアミノフェン内服し，最終 37.4℃ で帰院． トラネキサム酸錠 250 mg，ラクトミン・酪酸菌・糖化菌錠処方． 頓用でロキソプロフェンナトリウム 10 回分処方．

日付	内容
2018/10/23 （SAE 発現日）	感冒症状継続．下痢継続中であるが，被験者の希望によりラクトミン・酪酸菌・糖化菌錠は処方なし．アセトアミノフェン錠 200 mg，トラネキサム酸錠 250 mg，アンブロキソール塩酸塩錠 15 mg，デカリニウム塩化物 0.25 mg 処方． 左肺炎疑いのため入院を勧めるが，被験者は望まず． 血液透析（HD）前体温 36.7°C．終了 30 分前から悪寒あり，声かけに対する反応がいつもよりにぶいが会話成立．透析後半 38.0°C の発熱あり．本日処方されたデカリニウム塩化物以外を内服．被験者の家族に状況を説明し，来院依頼．被験者より，レントゲン評価してほしいと希望あり，胸部レントゲンと本日定期採血に C 反応性蛋白（CRP）追加．レントゲン結果より，肺炎疑いと診断．診療情報提供書作成，当日受診． 他院に緊急入院となった．他院にて CT 実施．肺炎と診断．
2018/11/06	他院入院中，当院に連絡あり． 2018/11/05 肺炎により死亡．
2018/11/15	他院より検査詳細情報，放射線科報告書入手． 細菌検査をしていないため，細菌性肺炎か否かは判断できず．
2018/11/22	他院より治験薬回収．MT-6548 錠 150 mg 中止になることを 2018/10/23 他院に入院する前に被験者に伝えたが，治験薬の残数が合わないため，家族に確認．入院中も服薬していたことが発覚． MT-6548 錠 150 mg は 2018/11/04 まで服薬．

治験責任医師コメント

治験薬との因果関係：なし

偶発的に発生したもの．治験薬の作用機序を考え因果関係なしと判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Eye pruritus（眼そう痒症），Bursitis（滑液包炎），Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J310703（darbepoetin 群）：Pneumonia bacterial（細菌性肺炎）

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 bacterial 細菌性肺炎	Pneumonia bacterial	入院又は入院期間の延長 高度	2018/11/01 （143 日目）	2018/11/15 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：84 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/10/19～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），AMEZINIUM METILSULFATE（適量，頓用），NIFEDIPINE（20 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），CARVEDILOL（1.25 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），PRASUGREL HYDROCHLORIDE（3.75 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（5 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），TENELIGLIPTIN HYDROBROMIDE（40 mg/日），AMIODARONE HYDROCHLORIDE（100 mg/日），SILODOSIN（4 mg/日），ETIZOLAM（0.5 mg/日），SUVOREXANT（15 mg/日），LIDOCAINE（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg，頓用），GLUCOSE（適量，頓用），PIMOBENDAN（5 mg/日），LIDOCAINE（2 mL/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（200 mg/日），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），TRANEXAMIC ACID（750 mg/日），EPRAZINONE HYDROCHLORIDE（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
2018/06/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/31～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/08/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/09/18～2018/10/30	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/11/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/11/20		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/28	同意取得
2018/06/12	治療期間 I 期開始
2018/10/18	他院にて，日帰り経皮的シャント拡張術実施.
2018/10/19	外来にて透析実施．感冒のため，セフカペンピボキシル塩酸塩錠 100 mg，L-カルボシステイン錠 500 mg，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

日付	内容
2018/10/19（続き）	ル酸塩，トラネキサム酸 250 mg 処方.
2018/10/27	外来にて透析実施．感冒症状継続のため，L-カルボシステイン錠 500 mg，PL 配合顆粒処方.
2018/10/30	感冒症状継続のため，L-カルボシステイン錠 500 mg，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処方，エプラジノン塩酸塩錠 20 mg 処方.
2018/11/01 （SAE 発現日）	外来にて透析実施．家族より意識朦朧としており，自宅での動きは以前より悪く，本日自宅で転倒したと連絡あり．その後，咳と痰で胸が苦しくなるとのことだったが，受け答え良好のためタクシーで来院. 透析開始時，肺雑音（−）や SpO_2 の低下がないため，透析を開始．1 時間で意識消失状態となり，顔面蒼白，チアノーゼ状態であり，返血し意識状態回復．また，悪寒も認め，回収時 37.8℃ まで体温上昇. 最近透析での血圧低下があり，太っていると判断しドライウェイト（DW）を上げた．インフルエンザ（−） 本日，至急 WBC 11900/μL，C 反応性蛋白（CRP）3.67 mg/dL と上昇軽度あり．高齢でふらついており，念のため入院で様子をみることを勧め，診療情報提供書発行．他院を本日受診，入院となった. 緊急入院のため，2018/11/01 より MT-6548 は中止とした.
2018/11/09	他院より下記情報入手. 2018/11/01～2018/11/12 肺炎にて他院に入院．入院時の CT にて，両下肺野に肺炎像を認めており，アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注にて加療．培養にてインフルエンザ桿菌の検出があり，感受性により，2018/11/02 セフトリアキソンナトリウム水和物 1 g 透析後に投与. 本人の退院希望強く，経過良好のため，今後は当院にて抗菌剤加療を継続．DW 下げており，貧血進行ありのため，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）30 μg/週へ増量.
2018/11/15	透析実施のため来院．他院より下記情報追加入手. CT の結果より，診断名を肺炎から細菌性肺炎に変更. 2018/11/12 他院退院．入院後体重減少にて DW 65.0 kg から 64.5 kg に変更．CRP 0.27 mg/dL．貧血進行傾向にあり，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を 5 μg から 30 μg に変更予定となっていたが，投与する前に退院したためダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）5 μg 継続. 本日外来にて，SpO_2 94%，Hb 値 10.3 g/dL，CRP 0.28 mg/dL．抗生剤投与せず．当院でも DW 64.5 kg に変更とした.

治験責任医師コメント

治験薬との因果関係：なし

偶発的に発生したもの．治験薬の作用機序を考え因果関係なしと判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J310902（MT-6548 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	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/06/01 （18 日目）	2018/08/01 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：69 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/09/09～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ZOLPIDEM TARTRATE（10 mg/日），AZOSEMIDE（30 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），WARFARIN POTASSIUM（2 mg/日），FERROUS SULFATE（105 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），LUBIPROSTONE（24 μg/日），KETOPROFEN（適量，頓用），SODIUM PICOSULFATE（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日，週 1 回），MECOBALAMIN（1000 μg/日），FLUOROMETHOLONE（適量/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
2018/05/15～2018/06/12	MT-6548	300 mg/日
2018/06/12		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/19	同意取得
2018/05/15	治療期間 I 期開始
2018/06/01 （SAE 発現日）	他院にて定期検診として胃内視鏡，CT 検査等実施．胃生検実施．
2018/06/11	他院より診療情報提供書（FAX）入手．
2018/06/12	被験者来院，除外基準（12）に該当するため治験中止とした．
2018/07/18	他院に入院．
2018/07/23	内視鏡的胃癌切除術施行．
2018/07/31	他院を退院．他院より診療情報提供書（FAX）入手．

治験責任医師コメント

被験者は，2018/06/01 他医療機関において 1 年ごとの定期検診を行った．同日実施した胃内視鏡検査生検にて，早期胃癌であることが 2018/06/11 判明した．これまで自覚症状等はなかった．本事象は除外基準に該当するため 2018/06/12 治験中止とした．

治験薬との因果関係については，投与開始 4 週間後と早期であり癌発生過程を考慮すると偶発的事象であると判断する．合理的な可能性はなく，否定できると判断する．

診療情報提供書より，2018/07/23 内視鏡的胃癌切除術施行，医師コメント及び病理結果等より軽快したと判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

なし

被験者識別コード J310903（MT-6548 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	2018/08/14 （85 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：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（2014/03/18～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），FERRIC CITRATE（750 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（適量，頓用），EZETIMIBE（10 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），REBAMIPIDE（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），EBASTINE（10 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），KETOPROFEN（適量，頓用），PRAMIPEXOLE DIHYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（適量，頓用），EBASTINE（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
2018/05/22～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/26	MT-6548	450 mg/日
2018/07/24～2018/08/20	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/01	同意取得
2018/05/22	治療期間 I 期開始
2018/08/14 （SAE 発現日）	左前腕シャント閉塞判明.
2018/08/15	治療のため他院へ入院．左前腕内シャント設置.
2018/08/16	左前腕での透析実施.
2018/08/18	左前腕での透析実施.
2018/08/19	退院.

治験責任医師コメント

2018/05/22 治験治療開始，2018/08/14 シャント閉塞が判明した.

治験薬との因果関係については, ヘモグロビン値の急激な上昇もなく合併症（シャント狭窄）の悪化と考える．合理的な可能性はなく，関連なしと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Feeling abnormal（異常感），Wound（創傷），Vascular insufficiency（血行不全），Gastroenteritis（胃腸炎），Influenza（インフルエンザ），Rib fracture（肋骨骨折），Hyperkeratosis（過角化）

被験者識別コード J311208（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 軽度	2018/07/24 （51 日目）	2018/07/25 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：70 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2004/-/-～持続），慢性腎不全（維持透析中）{2005/01/05（透析導入日）～持続}		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LANTHANUM CARBONATE（1000 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（37.5 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（50 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），BIXALOMER（2250 mg/日），ASCORBIC ACID; CALCIUM PANTOTHENATE（3 錠/日），FERRIC CITRATE（250 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日，非透析日），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 3 回），CELECOXIB（200 mg/日），REBAMIPIDE（200 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），HYALURONATE SODIUM（8 滴/日），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），IOHEXOL（20 mL，2 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（5 mL，2 回），CHLORHEXIDINE GLUCONATE（適量，1 回），HEPARIN SODIUM（5000 U，1 回），FRUCTOSE; GLYCEROL（80 mL，1 回），EVOCALCET（1 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），HEPARIN SODIUM（10000 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
2018/06/04～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/03～2018/07/25	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2004/12/09	透析導入のため，左前腕に内シャント新設.
2005/01/05	透析導入.
2005 年~2018 年	シャントトラブルが多く，その都度経皮的血管形成術（PTA）や別部位にシャントを新設する等対処し，透析を継続してきた.
2018/05/07	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/07/23	透析は左上腕で継続中であるも狭窄あり，6 週間ごとに PTA を実施している状況であった. 左上腕のシャントでは継続が困難な状況が予測されるため，右上肢に前もって新設する方針となった.

日付	内容
2018/07/24 （SAE 発現日） 2018/07/25	右上肢の内シャント設置術目的のため，他院に入院となった． 右前腕内シャント設置術施行し，術中術後ともにトラブルなく経過した．新設シャントは 4 週間後くらいに使用が可能となる予定． シャント創部痛軽度あるが，全身状態に問題なく予定通り退院となった．退院後当院に到着し，予定通り透析実施中である．

治験責任医師コメント

透析療法を維持するために必要な処置のための入院であり，安全性上治験の継続は問題ないと考える．治験薬の中断の必要はないと考える．

左上腕のシャント狭窄は未回復のままであるが，右前腕にシャントを新設したことで，今後の透析療法を維持していくことが可能なことから，本事象は回復とする．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cardiac failure congestive（うっ血性心不全），Conjunctivitis（結膜炎），Musculoskeletal pain（筋骨格痛），Mitral valve stenosis（僧帽弁狭窄症），Dermatitis（皮膚炎），Cardiac failure congestive（うっ血性心不全）

被験者識別コード J312202（MT-6548 群）：Lymphadenitis（リンパ節炎）

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					
Lymphadenitis リンパ節炎	Acute cervical lymphadenitis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/03/17 （12 日目）	2018/04/24 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：69 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2004/05/17～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LORATADINE（10 mg/日），VILDAGLIPTIN（50 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），SENNOSIDE A+B（1 g/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（24 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（1500 mg/日），VOGLIBOSE（0.6 mg/日），BETAMETHASONE VALERATE（適量，頓用），NIFEDIPINE（20 mg/日，週 4 回），FELBINAC（適量，頓用），BROMFENAC SODIUM（2 滴/日），HEPARINOID（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
2018/03/06～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/03～2018/04/24	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/02/15	同意取得
2018/03/06	治療期間 I 期開始
2018/03/17	（SAE 発現）
2018/03/20	2018/03/17 より悪寒あり，2018/03/18 昼間 38.6°C，夜間 39.3°C 発熱あり，鎮痛剤内服し解熱. 2018/03/19 に再度 38.3°C まで上昇し，鎮痛剤内服し解熱．右頸部に圧痛の訴えあり. 右頸部リンパ節腫脹 2 cm 大，インフルエンザ陰性. 経口抗生剤にて経過観察となった．治験薬は維持量にて継続投与.
2018/03/22	2018/03/20，2018/03/21 夜間発熱．血液透析終了後，セフタジジム水和物点滴実施し帰宅.
2018/03/23	右頸部リンパ節腫脹の精査のため，入院となった. 頸部エコー：腺腫甲状腺炎．前回と同じ．右頸部に数個のリンパ節腫大. 頸部 CT：腺腫様甲状腺腫は 3 年前より腫大．右頸部リンパ節腫大：周囲の組織混濁，炎症あり.

日付	内容
2018/03/23（続き）	急性頸部リンパ節炎と診断．本日より 2018/03/27 までセフタジジム水和物点滴指示．
2018/03/24	右頸部リンパ節腫脹継続．体温 36.3°C．
2018/03/26	2018/03/22 に実施したクオンティフェロン結果陰性．体温 36.2°C と解熱しているが，リンパ節腫脹は継続．
2018/03/27	リンパ節腫脹は継続しているも，C 反応性蛋白（CRP）改善傾向であり，状態安定しているため本日軽快退院となった．
2018/03/31	右頸部リンパ節縮小傾向．動くときは疼痛あり．
2018/04/07	血液透析来院時，昨夜痛みにて眠れず，朝調子悪かったため透析前腕部エコー，診察．10 mm×5 mm であるが，近傍のリンパ節 0.75 cm に腫大． 過去のリンパ節エコー：2018/03/23 17 mm×8 mm，2018/03/31 11.7 mm×7.4 mm．2018/04/05 10 mm×5 mm． 体温 36.8°C．セフタジジム水和物点滴開始（2018/04/07～2018/04/14）．
2018/04/10	頸部造影 CT 施行．頸部リンパ節縮小．右頸部疼痛軽度持続．
2018/04/14	セフタジジム水和物点滴投与終了．
2018/04/21	右頸部腫脹目立たず，疼痛なし．
2018/04/24	CRP 正常化しており，腫脹．疼痛消失したため回復と判断した．

治験責任医師コメント

治験薬継続中に症状回復したため，因果関係は否定できると判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Dizziness（浮動性めまい），Vertigo（回転性めまい）

被験者識別コード J312205（darbepoetin 群）：Shunt stenoisis（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 stenoisis シャント狭窄	Shunt stenoisis	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/06/05 （71 日目）	2018/06/09 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2015/12/10～持続），シャント狭窄（2016/10/25～2016/11/01，2017/03/21～2017/03/21，2017/08/19～2017/08/23，2018/01/25～2018/01/31）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），REPAGLINIDE（1 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），LIMAPROST ALFADEX（15 μg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），PANAX GINSENG ROOT; ZANTHOXYLUM PIPERITUM PERICARP; ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME（15 g/日），PRANOPROFEN（2 滴/日），HEPARINOID（適量，頓用），PANAX GINSENG ROOT; ZANTHOXYLUM PIPERITUM PERICARP; ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME（15 g/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（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
2018/03/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/05/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/05/15～2018/06/05	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/03/13	同意取得
2018/03/27	治療期間 I 期開始
2018/06/05 （SAE 発現日）	吻合部上 3 横指狭窄音あり．エコーにて径 1.9 mm.
2018/06/08	シャント狭窄のため入院．経皮的血管形成術（PTA）施行．拡張良好，問題なく終了した．
2018/06/09	シャント音良好．血液透析施行し，問題なく終了，退院となった．

治験責任医師コメント

　治験開始前からシャント狭窄を繰り返しており, 今回も同事象と考えられるため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）

Pharyngitis（咽頭炎）, Arthralgia（関節痛）, Shunt occlusion（シャント閉塞）

被験者識別コード J312704（darbepoetin 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 軽度	2018/10/29 （162 日目）	2019/07/01 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（2006/09/11～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： PRANOPROFEN（6 滴/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），SENNOSIDE A+B（12 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（2250 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），FERRIC CITRATE（1500 mg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），NICORANDIL（15 mg/日），ISOSORBIDE MONONITRATE（40 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（5 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），LEVOCARNITINE（5 mL/日，週 3 回），CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID（20 mL/日，週 3 回），CALCITRIOL（1 μg/日，週 3 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），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（5 g/日），CROTAMITON（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
2018/05/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/06/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 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）	80 μg，4 週に 1 回
2018/08/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，2 週に 1 回
2018/09/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	50 μg，2 週に 1 回
2018/12/26～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，2 週に 1 回
2019/01/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2019/02/13～2019/05/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/16	同意取得
2018/05/21	治療期間 I 期開始
2018/10/08	当院透析科受診．透析開始時，バスキュラーアクセスの状態確認にてシャント狭窄音あり．
2018/10/29 （SAE 発現日）	当院泌尿器科入院．経皮的血管形成術（PTA）実施． 下記薬剤使用． セファゾリンナトリウム，ヘパリンカルシウム，イオヘキソール，リドカイン塩酸塩水和物．
2018/10/30	透析治療実施．術後経過良好のため，退院．
2019/07/01	追跡調査終了．

治験責任医師コメント

シャント狭窄は通常透析患者に起こり得る事象であり，薬理学的妥当性はないと考えられることから，治験薬及びその手技との因果関係は否定できる．

治験薬との因果関係なしと判断しており，現在透析に影響はないため安全性にも問題はない．2019/7/1 にプロトコルで規定された追跡調査期間を完了したことから，治験としての追跡は不要と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Haemorrhoidal haemorrhage（痔出血），Periodontitis（歯周炎），Gastroenteritis（胃腸炎），Cerebral infarction（脳梗塞）

被験者識別コード J312806（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	Femur neck fracture (left)	入院又は入院期間の延長 高度	2018/10/29 （140 日目）	2018/12/11 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：86 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/11/16～持続），慢性腎不全（2016/11/16～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CASANTHRANOL; DOCUSATE SODIUM（6 錠/日），SENNOSIDE A+B（36 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（2 mg/日），BETAMETHASONE VALERATE; NEOMYCIN SULFATE（適量/日），SODIUM GUALENATE HYDRATE（適量，頓用），LYSOZYME HYDROCHLORIDE（適量，頓用），WHITE SOFT PARAFFIN（適量/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），KETOPROFEN（20 mg/日），SODIUM CHLORIDE（適量，頓用），LULICONAZOLE（適量/日），SALICYLIC ACID（適量/日），DIFLUCORTOLONE VALERATE; LIDOCAINE（適量/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
2018/06/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/09/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/10/23	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/10/30		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/15	同意取得
2018/06/12	治療期間 I 期開始
2018/10/29	（SAE 発現）
2018/10/30	Week 20（TV 9）を実施予定だったが，朝，被験者より「昨夜（2018/10/29）ベッドから転倒し，動けないのでタクシーで向かいたい」と電話があった．状況を考え，整形外科を救急受診するよう指示．同日昼間に他院より「左大腿骨頚部骨折」のため手術及び入院が決まったと連絡が入った．血液透析も他院にて実施することになったため，当該事象の治療に専念した方が良いと考え，治験中止と判断．そのため，他院に連絡し，治験を中止したこと及び今後，手元にある治験薬を服用しないよう被験者と担当医師

日付	内容
2018/10/30（続き）	に伝えた.
2018/11/05	2018/11/02 に左大腿骨頚部骨折のため，人工骨頭置換術を実施したと情報入手.
2018/12/14	被験者より，本日退院したとの連絡あり.
2018/12/15	当院に血液透析のため来院．杖は持っているが自立歩行できることを確認．回復と判断．他院より 2018/12/08～2018/12/13 の透析記録及び退院時に処方された薬剤情報を持参，その後，診療情報提供書も入手．腎性貧血のため，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注の投与を開始しており，退院時には 50 μg/週の用量で投与しているとのことであった.
2019/01/07	貧血悪化により，2018/11/03 に濃厚赤血球 2 単位 A 型（+）を輸血したとの情報を入手.

治験責任医師コメント

偶発的な事故でおきた事象であり，治験薬等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）

Arthralgia（関節痛），Tinea pedis（足部白癬），Anal fissure（裂肛），Blood parathyroid hormone increased（血中副甲状腺ホルモン増加）

被験者識別コード J313103（MT-6548 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	2018/10/29 （148 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：男性	同意取得時年齢：57 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2002/-/-～持続），慢性腎臓病（2002/-/-～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），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），ETIZOLAM（1 mg/日），LEVOCARNITINE（500 mg/日），POLAPREZINC（150 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），MECOBALAMIN（1.5 mg/日），SORBITOL（適量，頓用），SODIUM PICOSULFATE（適量，頓用），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（750 mg/日），CALCITRIOL（0.5 μg/日，週 3 回），BISOPROLOL FUMARATE（2.5 mg/日），FAMOTIDINE（10 mg/日），DARBEPOETIN ALFA（20 μg，1 回），SODIUM BICARBONATE（20 mL，7 回），KETOPROFEN（20 mg，1 回），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），BIXALOMER（1500 mg/日），CEFDITOREN PIVOXIL（200 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（180 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），LIDOCAINE（10 mL，1 回），IOPAMIDOL（50 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
2018/06/04～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/19～	MT-6548	150 mg/日
2018/11/19～2018/11/24	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/17	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/10/27	患者より電話にてシャント部に痛みがあると連絡があり，患者来院．分担医師の診察にて，シャント部硬く，触れると痛みが強く，シャント音聴取不可，スリルなしとの診断で，経皮的血管形成術（PTA）を施行． 吻合部から血栓があり，造影のみにて終了．2018/10/29 透析日に再度 PTA にて入院予定となった．
2018/10/29 （SAE 発現日）	PTA 施行予定で本日より入院．PTA 施行を試みたが，血栓があり造影のみで終了．次回透析時にダブルルーメン留置の予定となっ

日付	内容
2018/10/29（続き）	た．造影後透析となった． 治験責任医師より治験継続可能，治験薬投与可能と判断された．
2018/10/31	ダブルルーメン留置．2018/11/08 にシャント造設予定となった．
2018/11/08	予定どおり，左前腕内シャント造設術施行．
2018/11/24	退院となった．本日でシャント閉塞を回復とした．

治験責任医師コメント

シャント閉塞発現前よりシャントに狭窄もあり，原疾患が原因と考えられるため，MT-6548 錠及び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. 事象の程度については，通常どおり生活をして問題はないが，都合の良い日を調整して PTA の必要があるとの判断より，軽度と診断.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pain in extremity（四肢痛），Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J313702（MT-6548 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 その他医学的に重要 高度	2018/06/20（43 日目）	2018/06/22 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：35 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/12/10～持続），慢性腎臓病（1997/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： TEPRENONE（150 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（30 g/日），LANTHANUM CARBONATE（2250 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），FERRIC CITRATE（2250 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（2250 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID（20 mL/日，週 3 回），CALCITRIOL（1 μg/日，週 2 回），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），LIDOCAINE（適量，頓用），VALPROATE SODIUM（1200 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），IOPAMIDOL（70 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
2018/05/09～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/07～2018/06/22	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/23	同意取得
2018/05/09	治療期間 I 期開始
2018/06/13	シャントトラブルスコアリング 4 点，シャント音低下，ピロー部圧低下，シャント血流低下．シャント狭窄認めた．
2018/06/15	造影 CT（3DCT angiography）左シャント吻合部～1.0 cm 中枢側の狭窄を認めた．肘部にも狭窄あり． 経皮的血管形成術（PTA）施行予定となった．
2018/06/20 （SAE 発現日）	シャント音聴取不可．エコーで再確認するも血栓にて完全閉塞あり．上方まで穿刺不可． PTA 困難のため，シャント再作成必要．重篤と判断（分類：その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応）．

日付	内容
2018/06/21	シャント造設目的にて入院．重篤と判断（分類：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）． 内シャント設置術施行（マーカイン局所麻酔下）． 尺骨皮静脈と尺骨動脈を解離，皮静脈を結紮切離しカニュレーション，動脈クランプし縦切開，端側吻合，クランプ解除，大きな出血なし，スリル音良好．
2018/06/22	造設シャント（左前腕尺側）スリル音／シャント音良好，血流良好，静脈細めのため発達待ち． 本日の定期透析は穿刺できる他の部位で実施，問題なく終了し退院．

治験責任医師コメント

治験薬との因果関係の否定理由:長年の透析過程における自然経過による偶発的事象と考えるため．

透析導入日：2011 年 12 月 10 日

シャント狭窄／閉塞既往：なし

転帰判断:造設シャントは静脈細めのため透析穿刺できるまで発達待ちだが血流良好，回復と判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Shunt stenosis （シャント狭窄），Pain in extremity（四肢痛），Dermatitis contact（接触皮膚炎），Nausea（悪心），Vomiting（嘔吐），Pharyngitis（咽頭炎）

被験者識別コード J314407（MT-6548 群）：Cholangitis（胆管炎），Hepatic cyst infection（肝嚢胞感染）

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					
Cholangitis 胆管炎	Cholangitis	入院又は入院期間の延長 高度	2018/06/20 （10 日目）	2018/08/08 回復	休薬	合理的な可能性なし
Hepatic cyst Infection 肝嚢胞感染	Hepatic cyst infection	入院又は入院期間の延長 高度	2018/06/20 （10 日目）	2018/08/08 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：55 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2008/-/-～持続），小型運動発作（2014/10/21～持続），持続性副甲状腺機能亢進症（2014/10/21～持続），高脂血症（2014/10/21～持続），高カリウム血症（2014/10/21～持続），パーキンソン症候群（2014/10/21～持続），慢性胃炎（2014/10/21～持続），慢性腸炎（2014/10/21～持続），慢性腎不全（2014/10/21～持続），高尿酸血症（2014/10/21～持続），難治性逆流性食道炎（2014/10/21～持続），多発性嚢胞腎（2014/10/21～持続），便秘症（2014/10/21～持続），高リン酸血症（2014/10/21～持続），皮膚掻痒症（2014/10/21～持続），鉄欠乏性貧血（2014/11/14～持続），右足関節痛（2018/4/11～持続），咳喘息（～持続），胆石（2018/06/12～2018/06/21），胆嚢炎（2018/06/12～2018/08/08）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： BIFIDOBACTERIUM NOS（24 mg/日），REBAMIPIDE（200 mg/日），CALCIUM CARBONATE（4500 mg/日），LANSOPRAZOLE（30 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），EVOCALCET（1 mg/日），FLUVASTATIN SODIUM（30 mg/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（5 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（5 μg/日），CLONAZEPAM（1 mg/日），LEVODOPA（250 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（750 mg/日），PRANLUKAST（450 mg/日），BUDESONIDE（適量/日），CARBOCISTEINE（1000 mg/日），URSODEOXYCHOLIC ACID（300 mg/日），TREPIBUTONE（120 mg/日），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），EVOCALCET（2 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
2018/06/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/22～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/07/16		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/09	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始

日付	内容
2018/06/12	未明に腹痛が発現し，他院受診．担当医に胆石，胆嚢炎と診断され入院を勧められたが，痛みが治まり本人希望により帰宅． ウルソデオキシコール酸錠，トレピブトン錠，レボフロキサシン水和物錠処方．
2018/06/18	当院にて診察を行い，安全性に問題はないと判断し，治験薬投与．
2018/06/19	他院にて MRI とエコー検査を実施．
2018/06/20 （SAE 発現日）	再度腹痛が発現し，発熱（37°C）のため他院を受診し，総胆管結石症による胆嚢炎と肝嚢胞感染の疑いにて入院（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 2 g 投与）．
2018/06/21	消化器内科の担当医より治験薬は内服していないこと，赤血球造血刺激因子（ESA）製剤の投与を行っていないことを聴取． 内視鏡にて処置を行い，胆泥と胆石を排出したが，夜に再度 39°C の発熱．（ペンタゾシン注射液 15 mg，ヒドロキシジン塩酸塩注射液 25 mg，ウリナスタチン注射液 10 万単位，ミダゾラム注射液 4 mg 投与．）
2018/06/22	腎臓内科の担当医へ情報提供を依頼したところ，Hb 値の数値次第ではあるが，他院にて ESA 製剤の投与は行わず，退院後に治験薬の投与再開予定． 他院にてタゾバクタム・ピペラシリン水和物静注用 6.75 g，バンコマイシン塩酸塩注 0.5 g，塩酸メトクロプラミド注射液 10 mg 投与開始．
2018/06/25	当院にて治療期間 2 週（TV2）実施予定であったが，他院へ入院中のため来院できず，TV2 未実施．
2018/06/27	他院にて感染性肝嚢胞ドナレージを施行．発熱と腹痛は改善（ペンタゾシン注射液 15 mg 投与）．
2018/07/02	当院にて治験薬｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）｝投与日であったが，他院へ入院中のため来院できず，治験薬投与未実施．
2018/07/03	腎臓内科の担当医より，発熱のため退院時期が未定であることを聴取．退院が長引くようであれば，Hb 値次第で ESA 製剤の投与を行ってもらうよう担当医へ連絡．
2018/07/07	他院にてレボフロキサシン水和物 250 mg 隔日投与，メトロニダゾール 250 mg 投与開始．
2018/07/09	腎臓内科の担当医より，2018/07/11 に退院予定であることを聴取． 当院にて治療期間 4 週（TV3）実施予定であったが，入院中のため未実施．
2018/07/11	退院となり，当院へ来院（退院処方としてメトロニダゾール錠 250 mg，レボフロキサシン水和物錠 500 mg，ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60 mg，アセトアミノフェン錠 500 mg 処方）． 他院にて，ESA 製剤を投与したことを聴取（2018/07/09，Hb 値 8.1 g/dL）．治験中止となった．
2018/07/16	中止時検査を実施．
2018/07/20	中止時の眼底検査を実施．
2018/07/24	他院にて MRI 検査を実施．
2018/08/08	他院の消化器内科を受診．

日付	内容
2018/08/08（続き）	MRI 検査の結果，問題がなかったため今後は経過観察となったことを被験者より聴取．処方されていたメトロニダゾール内服錠 250 mg，レボフロキサシン水和物錠 500 mg は本日で内服終了．

治験責任医師コメント

総胆管結石症による胆管炎と肝嚢胞感染症であり，治験薬とは因果関係はないと考える．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cholecystitis（胆嚢炎），Diarrhoea（下痢），Cholelithiasis（胆石症），Oedema peripheral（末梢性浮腫）

被験者識別コード J31470（darbepoetin 群）：Upper limb fracture（上肢骨折）

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					
Upper limb fracture 上肢骨折	Acromial fracture	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/20 （82 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：84 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/-/-～持続），慢性腎不全による透析導入（2011/04/06～持続），脳梗塞後遺症（右片麻痺）（1996/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CARVEDILOL（10 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），BIFIDOBACTERIUM NOS（36 mg/日），MOSAPRIDE CITRATE（15 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），SAXAGLIPTIN MONOHYDRATE（2.5 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），TULOBUTEROL（2 mg/日），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日，週 3 回），IBANDRONATE SODIUM（1 mg/日），CALCITRIOL（0.5 μg/日，週 3 回），BOTULINUM TOXIN TYPE A（240 U，3 ケ月に 1 回），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），ISOSORBIDE MONONITRATE（40 mg/日），ISOSORBIDE DINITRATE（40 mg/日），KETOPROFEN（適量，頓用），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
2018/04/30～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，1 週に 1 回
2018/05/14～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/06/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/09/03～2018/09/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/06	同意取得
2018/04/30	治療期間 I 期開始
2018/07/18	透析来院．朝自宅で転倒し，右手首打撲．左手関節 X 線写真（X-p）骨折なし．
2018/07/20 （SAE 発現日）	透析来院．2018/07/18 帰宅後自宅で再度転倒し，右肩疼痛訴えあり．検査の結果，本事象と右肩脱臼確認．右肩整復処置施行． X-p 上軽度肺炎も疑われ，抗生剤点滴開始．血液透析（HD）終了後，本事象の保存的治療目的にて入院．治験薬継続指示．
2018/07/21	胸部 CT 所見で肺炎像はないことを確認した．
2018/07/27	右肘の疼痛訴えあり，X-p で確認するが明らかな骨折なし．

日付	内容
2018/08/01 2018/09/14	バンド固定継続で患部の疼痛軽減あり．本日軽快退院した． 胸部レントゲン検査にて骨折部の再生を確認したため，回復と判断した．

治験責任医師コメント

被験者は脳梗塞後遺症の片麻痺から転倒リスクが高く，骨粗鬆症も合併している．本事象は転倒した際の物理的衝撃により生じた偶発的事象であり，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）

Rib fracture（肋骨骨折），Diarrhoea（下痢），Joint dislocation（関節脱臼），Contusion（挫傷），Vomiting（嘔吐），Hypocarnitinaemia（低カルニチン血症），Eye discharge（眼脂）

被験者識別コード J314803（darbepoetin 群）：Cerebral infarction（脳梗塞）

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					
Cerebral infarction 脳梗塞	cerebral infarction	入院又は入院期間の延長 高度	2018/08/03 （68 日目）	2018/11/09 未回復	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：77 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/03/21～持続），高血圧症（同意取得前～持続），脂質異常症（同意取得前～持続），心房細動（2006/-/-～持続），逆流性食道炎（同意取得前～持続），不眠症（同意取得前～持続），便秘症（同意取得前～持続），腎結石（同意取得前～持続），腎嚢胞（同意取得前～持続），二次性副甲状腺機能亢進症（同意取得前～持続），高尿酸血症（同意取得前～持続），頚椎症（同意取得前～持続），高リン血症（同意取得前～持続），脳塞栓（2006/-/-～2006/-/-）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FERRIC CITRATE（3000 mg/日），AZOSEMIDE（60 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（2 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（4.5 mg/日），AZELNIDIPINE; OLMESARTAN MEDOXOMIL（1 錠/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（10 mg/日），CASANTHRANOL; DOCUSATE SODIUM（4 錠/日），DOMPERIDONE（30 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），ALFACALCIDOL（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），MAGNESIUM OXIDE（250 mg/日），FOLIC ACID（10 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（1 mg/日），CALCITRIOL（適量，頓用），EVOCALCET（1 mg/日），BETAMETHASONE VALERATE;GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），WARFARIN POTASSIUM（5 mg/日），IOPAMIDOL（6124 mg，1 回），CEFAZOLIN SODIUM PENTAHYDRATE（1 g，1 回），FELBINAC（適量，頓用），WARFARIN POTASSIUM（4.5 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
2018/05/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/06/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/07/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/08/07		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/04	同意取得
2018/05/28	治療期間 I 期開始．ワルファリンカリウムを 4.5 mg 服用中．
2018/06/01	ワルファリンカリウムを 5.0 mg へ増量．
2018/07/06	ワルファリンカリウムを 4.5 mg へ減量．
2018/08/03 （SAE 発現日）	透析目的で当院受診．透析終了後，転倒失神．意識消失・瞳孔散大．他院へ救急搬送．脳動脈に 2 箇所の梗塞が認められ，手術施行．他院入院．
2018/08/04	一時的に意識回復，左片麻痺，視力障害がみられた．
2018/08/05	脳梗塞による脳浮腫に対して外減圧術施行．
2018/08/20	脳浮腫強く，意識消失継続．
2018/09/07	容体変わりなし．
2018/09/25	療養型病院へ転院，加療継続．
2018/11/09	転院先他院へ電話連絡し，現在も厳しい状態が続いていることを聴取した．

治験責任医師コメント

治療のため入院となったことから，重篤な有害事象として報告する．

本事象は合併症心房細動によるものと強く疑われるため，治験薬との因果関係は否定的と考えられる．急性期病院から療養型病院へ転院したものの，依然入院加療が必要な状態が継続中であることから，転帰は未回復のままである．

転帰や被験者の重症度は発現時より変わりはなく，今後治療は長期化すると考えられ，軽快，回復の目途が立たないため，中止時検査，追跡来院が困難である．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Bradycardia（徐脈），Shunt stenosis（シャント狭窄），Tinnitus（耳鳴），Enteritis（小腸炎）

被験者識別コード J315703（MT-6548 群）：Pneumonia（肺炎），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					
Pneumonia 肺炎	Pneumonia	入院又は入院期間の延長 高度	2018/10/02 （134 日目）	2018/10/29 回復	処置なし	合理的な可能性なし
Cardiac failure 心不全	Cardiac failure	入院又は入院期間の延長 高度	2018/10/22 （154 日目）	2018/10/29 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：61 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/12/27～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： 2018/10/02 まで：ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），PRASUGREL HYDROCHLORIDE（3.75 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），AMLODIPINE BESILATE; TELMISARTAN（1 錠/日），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（750 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（34 U/日），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），LATANOPROST（適量/日），DULAGLUTIDE（0.75 mg/日，週 1 回） 2018/10/22 まで：上記薬剤及び CEFOTIAM HYDROCHLORIDE（1 g/日），GARENOXACIN MESILATE MONOHYDRATE（400 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（180 mg/日），CHLORPHENAMINE MALEATE;DIHYDROCODEINE PHOSPHATE; METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL（9 錠/日），INSULIN DEGLUDEC（24 U/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（45 mg/日），MEROPENEM TRIHYDRATE（0.5 g/日），GENTAMICIN SULFATE（60 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（60 mg/日），METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE（10 mg，1 回），GLUCOSE（適量，1 回），GENTAMICIN SULFATE（60 mg，4 回），INSULIN DEGLUDEC（16 U/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（45 mg/日），DOMPERIDONE（30 mg/日），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），DARBEPOETIN ALFA（10 μg，2 回），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（4 錠/日），CEFDITOREN PIVOXIL（300 mg/日），INSULIN DEGLUDEC（26 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
2018/05/22～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/26～	MT-6548	450 mg/日
2018/10/02～2018/10/05	MT-6548	300 mg/日
2018/10/08～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/10/11		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/17	同意取得
2018/05/22	治療期間 I 期開始
2018/10/02 （SAE：Pneumonia 発現日）	2018/10/01 より鼻汁，咳の症状があった． 本日になり，37.9°C の発熱，咳，呼吸困難，起坐呼吸の症状が認められたため，酸素飽和度，血液検査を実施した結果は以下のとおり． 酸素飽和度 70%，WBC 12500/μL，C 反応性蛋白（CRP）2.1 mg/dL 透析開始後，酸素吸入開始，セフォチアム塩酸塩静注用（CTM）を投与し，経過観察をしていたが，透析後も 39.0°C の発熱が続き入院となった． 治験継続については可能であり，ダルベポエチンアルファの投与について，被験者の安全性を考慮した上で投与実施とした．
2018/10/03	2018/10/02 インフルエンザ検査実施．A 型，B 型ともに陰性であった．本日の血液監査結果は，WBC 9500/μL，CRP 10.6 mg/dL． 胸部レントゲン検査を実施し，検査結果は右肺炎．血中酸素濃度 89%～96%で推移しており，前日に続き酸素吸入中．咳嗽軽度あり．右肺，左肺雑聴取．呼吸苦なし． CTM 投与．
2018/10/04	肺炎に関連した呼吸苦あり．病室内を歩いただけでも肩呼吸している．乾性咳嗽あり．CTM 投与．嘔吐あり．
2018/10/05	胸部レントゲン検査を実施し，右肺上葉まで肺炎の所見あり拡大している．血液検査結果は，WBC 9700/μL，CRP 23.0 mg/dL． 呼吸苦軽度あり．右肺全体的に捻髪音聴取．メロペネム水和物，ゲンタマイシン硫酸塩点滴投与．
2018/10/06	右肺全体にラ音聴取．咳嗽時々あり．悪寒，発熱あり．
2018/10/07	両肺雑軽度聴取．咳嗽あり．微熱，悪寒，吐気あり．メロペネム水和物点滴投与．
2018/10/08	咳嗽時々あり．嘔吐あり．
2018/10/09	体動時，息切れ，呼吸苦あり．咳嗽あり．メロペネム水和物，ゲンタマイシン硫酸塩点滴投与．血液検査結果は，WBC 10100/μL，CRP 6.5 mg/dL．
2018/10/10	胸部レントゲン検査を実施し，右肺上葉陰影あり．息切れ軽度あり．血液検査結果は，WBC 9300/μL，CRP 5.3 mg/dL．メロペネム水和物点滴投与．
2018/10/11	被験者から中止の申し入れがあり治験中止．
2018/10/12	2018/10/11 から本日まで息切れ，呼吸苦などの訴えはなく，咳嗽もない． 2018/10/11 CTM 投与． 2018/10/12 メロペネム水和物点滴投与．酸素吸入中止．
2018/10/13	胸部レントゲン検査を実施し，右肺上葉陰影は改善傾向．メロペネム水和物，ゲンタマイシン硫酸塩点滴投与．
2018/10/14	胸苦，呼吸苦なし．メロペネム水和物点滴投与．
2018/10/15	臥床時，咳嗽あり．呼吸苦なし．メロペネム水和物点滴投与．
2018/10/16	メロペネム水和物，ゲンタマイシン硫酸塩点滴投与．息切れ，呼吸苦なし．血液検査結果は，WBC 7400/μL，CRP 1.8 mg/dL．

日付	内容
2018/10/17	症状，血液検査結果，レントゲン検査結果の経過より退院となった.
2018/10/22 （SAE：Cardiac failure 発現日）	肺炎（2018/10/02 入院～2018/10/17 退院）が回復傾向にある中で，入院期間中に，食欲低下，体重減少，筋肉量の低下が認められ，体内に水分が溜まった状態となった. 肺炎については回復傾向にあったが，胸が苦しいとの主訴があり，当院外来を受診した．CRP 4.8 mg/dL，血中酸素濃度 85%. 胸部レントゲン検査の結果，肺水腫，心不全が認められ臨時で透析となった. 透析開始前バイタルサイン：血圧 219／104 mmHg，脈拍数 112 bpm. 透析終了後，入院となった.
2018/10/23	喘息，呼吸苦なし．胸部レントゲン検査を実施し，陰影改善.
2018/10/25	胸部レントゲン検査を実施し，陰影改善．胸水わずかにあり.
2018/10/29	症状，血液検査結果（CRP 1.0 mg/dL），胸部レントゲン検査（陰影改善，胸水なし）より退院となった.

治験責任医師コメント

「肺炎」について，症状の経過より MT-6548 錠及びダルベポエチンアルファ注（遺伝子組換え）により発症したものとは考えにくいため，治験薬との因果関係は否定できると判断する．本事象について入院加療を必要とするため，重篤な有害事象として取り扱う．発熱や咳嗽，息切れなどの症状が認められないことや血液検査の結果, 胸部レントゲン検査の結果から肺の陰影は改善を示しており，転帰「回復」とした.

「心不全」について，症状の経過より MT-6548 錠及びダルベポエチンアルファ注（遺伝子組換え）により発症したものとは考えにくいため, 治験薬との因果関係は否定できると判断する．本事象について入院加療を必要とするため，重篤な有害事象として取り扱う．臨時透析にて体内の水分量が改善され症状も認められないことや血液検査結果, 胸部レントゲン検査結果から転帰「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 J315803（MT-6548 群）：Sudden hearing loss（突発性難聴）

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					
Sudden hearing loss 突発性難聴	Idiopathic sudden sensorineural hearing loss	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/08/13 （64 日目）	2018/10/18 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2017/03/23～持続）， 重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（20 mg/日），CANDESARTAN CILEXETIL（8 mg/日），CALCITRIOL（0.25 μg/日），FOLIC ACID（5 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），CILNIDIPINE（20 mg/日），GLYCOPYRRONIUM BROMIDE; INDACATEROL MALEATE（1 カプセル/日），POVIDONE-IODINE（適量，頓用），HYDROCORTISONE BUTYRATE（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
2018/06/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/10～	MT-6548	450 mg/日
2018/10/15～2018/10/18	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/16	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/08/13	（SAE 発現）
2018/08/20	1 週間ほど前から左耳の耳鳴，難聴ありと聴取．他院へ紹介となった．
2018/08/21	紹介先へ受診．突発性難聴のため，入院となった． 治験薬との因果関係については「因果関係なし」と判断．
2018/08/25	退院となった．
2018/09/03	聴力回復傾向と聴取．
2018/10/22	2018/10/18 頭部 MRI 検査を実施し，特に異常はなく，聴覚も正常に戻ったため，受診終了となったと聴取． この検査結果をもって，2018/10/22 回復したと判断した．

治験責任医師コメント

治験薬，その他併用薬について，因果関係があると言えるだけの科学的，合理的根拠がないため，関連なしとする．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症），Hyperphosphataemia（高リン酸塩血症），Osteoarthritis（変形性関節症）

被験者識別コード J316006（MT-6548 群）：Cerebral infarction（脳梗塞）

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					
Cerebral infarction 脳梗塞	cerebral infarction	入院又は入院期間の延長 高度	2018/10/05（117 日目）	2018/12/28 回復したが後遺症あり	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：83 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2009/07/24～持続），高血圧症（2009/07/24～持続），陳旧性脳梗塞（2009/07/24～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），AMLODIPINE BESILATE; TELMISARTAN（1 錠/日），LEVOGLUTAMIDE; SODIUM GUALENATE（1.5 g/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（60 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 µg/日，週 3 回），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1000 mg/日），HYDROCORTISONE（2 g/日），AFLIBERCEPT（適量，頓用），LIDOCAINE（50 mg，1 回），HEPARIN SODIUM（10000 U，1 回），IOPAMIDOL（50 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
2018/06/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/09～	MT-6548	150 mg/日
2018/08/06～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/27～2018/10/04	MT-6548	450 mg/日
2018/10/05		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/16	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/10/4	治験薬最終服薬.
2018/10/05 （SAE 発現日）	被験者家族より麻痺症状の連絡あり. 救急搬送にて当院受診し，頭部，頚部 CT，頸椎レントゲン，心電図（ECG）実施. 脳梗塞の疑いにて，他院へ搬送．本事象は重篤，治験の継続は困難であると判断し，本日治験を中止した.
2018/10/16	他院からの診療情報を確認（2018/10/11 付）. 急性期にオザグレルナトリウムの投与，追加処方でシロスタゾール錠 100 mg 2 錠（朝夕）開始.

日付	内容
2018/10/16（続き）	病状は改善傾向であり，退院の手続き中である旨情報を得た．転帰を「軽快」とした．
2018/10/23	当院へリハビリ目的にて転院となった．他院からのリハビリテーション情報提供書を確認した（2018/10/23 付）． ［理学療法評価］ ・ブルンストロームステージ（BRS）：上肢（V），下肢（IV-V） ・深部腱反射（DTR）（Rt／Lt）：膝蓋腱（+／±），アキレス腱（±／±），上腕二頭筋腱（+／+），腕橈骨筋腱（+／+） ・クロヌース：膝蓋腱（陰性），足関節背屈（陰性） ・Modified Ashworth Scale（MAS）（Rt／Lt）：大腿四頭筋（0／0），下腿三頭筋（0／0） ・表在感覚（Rt／Lt）：L3（10／10），L4（10／10），L5（10／10），S1（10／10） ・深部感覚（運動覚）：Rt（5／5），Lt（5／5） ・徒手筋力テスト（MMT）（Rt／Lt）：腸腰筋（3／5），大腿四頭筋（5／5） ・握力：Rt（18.0 kg），Lt（20.5 kg） 右半身麻痺を確認し，転帰に「後遺症あり」を追加した．
2018/11/20	中止時検査を実施した．
2018/11/23	入浴時，右足麻痺の影響により転倒し，肋骨骨折あり．
2018/12/01	右半身麻痺の軽減を確認，本日退院となった． 今後は外来でのリハビリ加療を継続する．
2018/12/28	転帰を「回復」「後遺症あり」とした．

治験責任医師コメント

日常の生活を妨げるものとして重篤性は高度と判断した．盲検解除は不要と考える．

因果関係は「関連なし」とした．過去に脳梗塞の既往があり，その他危険因子を有しており合理的な可能性はないと判断したためである．

2018/11/23 肋骨骨折は，右足麻痺の影響によるものである．また，これによる入院期間の延長は不要と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Vascular access complication（血管確保合併症）

被験者識別コード J316601（MT-6548群）：Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）

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					
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	Obstructive arteriosclerosis of lower extremities	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/09/11 （86 日目）	2018/09/12 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：62 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/10/22～持続），高血圧症（2016/10/22～持続），高尿酸血症（2016/10/22～持続），高リン血症（2017/05/22～持続），便秘症（2016/12/21～持続），慢性腎不全（2016/10/22～持続），大動脈弁閉鎖不全症（2018/03/05～持続），カルニチン減少（2018/06/18～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），FEBUXOSTAT（20 mg/日），CASANTHRANOL; DOCUSATE SODIUM（3 錠/日），BIXALOMER（750 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（100 mg，1 回），PAPAVERINE HYDROCHLORIDE（40 mg，1 回），HEPARIN SODIUM（10000 U，1 回），POVIDONE-IODINE（適量，1 回），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，週 1 回），CILOSTAZOL（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
2018/06/18～2018/09/12	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/11	同意取得
2018/06/18	治療期間 I 期開始
2018/08/10	循環器内科定期フォロー診察．2018/07/21 足関節上腕血圧比（ABI）（Rt）0.97，（Lt）1.13．2018/07/31 下肢動脈エコー（右）実施．浅大腿動脈に有意狭窄を認めたため，2018/09/11 入院，末梢動脈疾患のカテーテル治療実施予定となった．
2018/09/11 （SAE 発現日）	末梢動脈疾患のカテーテル治療目的にて入院．カテーテル治療実施．
2018/09/12	経過良好にて透析後退院．

治験責任医師コメント

透析患者に多い下肢閉塞性動脈硬化症であり，治験薬との因果関係はないものと考える．2018 年 9 月 11 日に入院したため重篤な有害事象と判断した．重症度は軽度である．盲検は解除の必要なし．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Haemorrhage subcutaneous（皮下出血），Eustachian tube stenosis（耳管狭窄），Sinusitis（副鼻腔炎），Bronchitis（気管支炎），Hypertension（高血圧），Infected dermal cyst（感染性皮膚嚢腫），Cardiac failure congestive（うっ血性心不全），Aortic valve incompetence（大動脈弁閉鎖不全症），Mitral valve incompetence（僧帽弁閉鎖不全症），Vertigo positional（頭位性回転性めまい）

2.7.6.26.4.2　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 J301007（darbepoetin群）：Haemodialysis complication（血液透析合併症）

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					
Haemodialysis complication 血液透析合併症	disdialysis syndrome	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/04/15 （309 日目）	2019/05/26 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（2017/04/03～持続），末期腎不全（2017/04/01～持続），陳旧性心筋梗塞（2017/03/22～持続），発作性心房細動（2017/06/27～持続），2 型糖尿病（2017/03/22～持続），脂質異常症（2017/03/22～持続），心不全（2017/03/22～持続），心機能低下（2019/01/30～持続），透析時低血圧（2019/03/11～持続），食欲不振（2019/04/05～持続），経皮的冠動脈形成術（2017/03/22～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），PRASUGREL HYDROCHLORIDE（3.75 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），SPIRONOLACTONE（25 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），AMEZINIUM METILSULFATE（10 mg/日，週 3 回），OMEPRAZOLE（20 mg/日），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL/日），DIMETICONE（5 mL，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（10 mL，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（5 mL，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回），ALPROSTADIL（10 μg，1 回），ALPROSTADIL（10 μg，週 3 回），HEPARINOID（適量，頓用），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），ENALAPRIL MALEATE（2.5 mg/日），SODIUM CHLORIDE（40 mL，4 回），TECHNETIUM TC 99M TETROFOSMIN（888 MBq，1 回），MIDODRINE HYDROCHLORIDE（2 mg/日），SENNOSIDE A+B（12 mg，1 回），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），ALBUMIN HUMAN（100 mL，2 回），SODIUM CHLORIDE（60 mL，1 回），ASCORBIC ACID; BIOTIN; CALCIUM CARBONATE; CALCIUM PANTOTHENATE; CARBOHYDRATES NOS; COPPER SULFATE; CYANOCOBALAMIN; ERGOCALCIFEROL; FATS NOS; FERROUS SULFATE; FOLIC ACID; LINOLEIC ACID; MAGNESIUM CHLORIDE; MANGANESE CHLORIDE; NICOTINAMIDE; PHYTOMENADIONE; POTASSIUM CHLORIDE; POTASSIUM CITRATE; POTASSIUM IODIDE; PROTEIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; RETINOL PALMITATE; RIBOFLAVIN; SODIUM POLYMETAPHOSPHATE; THIAMINE HYDROCHLORIDE; TOCOPHERYL ACETATE; ZINC SULFATE（250 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
2018/06/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
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
2018/09/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，2 週に 1 回
2018/09/19～2019/04/01	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，2 週に 1 回
2019/04/15		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/11	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/12/17	透析予定であったが，来院せず.
2019/01/04	透析予定であったが，来院せず.
2019/01/09	透析予定であったが，来院せず.
2019/01/30	心エコー検査施行．心機能低下が見られた.
2019/02/08	透析予定であったが，来院せず.
2019/02/20	透析予定であったが，来院せず.
2019/03/04	透析予定であったが，来院せず.
2019/03/06	循環器内科にコンサルト．心機能低下は心筋梗塞によるリモデリングの影響の指摘あり.
2019/03/14	核医学検査（RI）実施．明らかな虚血の所見なし.
2019/03/11	透析時血圧（BP）68／35 気分不快なし．透析時の血圧低下のため，10%塩化ナトリウム（NaCl）を投与した.
2019/03/13	全身状態もあまりよくなく，心機能低下に伴い血圧が上昇しなかった．透析も続けることが難しい状態．リハビリ中に一過性の意識消失あり.
2019/04/10	透析予定であったが，来院せず.
2019/04/12	透析来院であったが，来院せず．翌日，透析治療のため，来院するよう促した.
2019/04/13	来院せず.
2019/04/15 （SAE 発現日）	透析治療の重要性や透析加療を実施しない危険性を説明・説得するも，度々，透析予定日に来院せず，透析治療を拒否する点や全身状態を考慮すると治験を継続することは難しいため，中止が妥当と判断．本日，中止時血液検査施行. 2019/04/10 以降，透析を行っていないため体重増加多．透析時に血圧低下し，発汗，嘔気あり．本日の透析だけでは困難．入院し，明日も透析を行うこととした.
2019/04/16	体外限外濾過法（ECUM）施行.
2019/04/17	血液透析施行．今後の治療について家族も含め，検討．今後は腹膜透析を行う予定とし，2019/04/22 に腹膜透析カテーテル挿入術を行う予定となった.
2019/04/22	腹膜透析カテーテル挿入術施行.
2019/04/23	発熱あり．腹膜炎発現.
2019/04/24	血液透析施行.
2019/05/01	血液透析施行．嘔気，気分不快感はないが血圧低下が見られるため，透析中止した.
2019/05/07	腹膜炎回復.
2019/05/09	レントゲン，心エコー実施．シャント結紮を検討した.

日付	内容
2019/05/14	シャント閉鎖について本人及びご家族の同意を得た．2019/05/17 シャント閉鎖術予定とした．
2019/05/17	シャント閉鎖術施行．今後，血液透析は行わず，腹膜透析のみとした．腹膜透析を行ってからは常時，血圧は低いものの安定しており，透析困難症は軽快になったと判断した．
2019/05/26	今月末に自宅退院目標とし，自宅での腹膜透析を行えるよう訪問看護等，環境を整えていたが，本日，突然，心室細動を発現．心肺蘇生を行うが蘇生せず，死亡が確認された．
2019/05/27	前日，被験者が死亡したため，これ以上の追跡調査は不可能であると判断，転帰を軽快のままとした．

治験責任医師コメント

本事象は年齢や心機能低下等が原因で発生した事象であると考えられるため, 治験薬との因果関係は否定できる.

【死亡の経緯】

以下の要因が複合的に関連して，心室細動（死亡）に至ったと考えられる.

・合併症：「心不全」及び「陳旧性心筋梗塞」

・除水不足による心臓への過負荷（2018年の年末から被験者都合による頻繁な血液透析治療の来院拒否が続いたことに加えて，治験中止日（2019年4月15日）の前の約1週間は血液透析が実施できない状態が続いており，除水が不十分で心臓にかなりの負荷がかかっていた.

・有害事象：「心機能低下」

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Gastritis（胃炎），Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Pleural effusion（胸水），Diarrhoea（下痢），Subcutaneous haematoma（皮下血腫），Cardiac dysfunction（心機能障害），Constipation（便秘），Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症），Decreased appetit（食欲減退），Peritonitis（腹膜炎）

被験者識別コード J301206（MT-6548群）：Angina pectoris（狭心症）

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					
Angina pectoris 狭心症	effort angina	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/07/02 （393 日目）	2019/07/11 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：74 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2012/-/-～持続），慢性腎臓病(2012/-/-～持続)，高血圧（1964/-/-～持続），血液透析（2017/02/28～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（5 mg/日），EZETIMIBE（10 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（12.5 mg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），CILOSTAZOL（200 mg/日），NAFTOPIDIL（50 mg/日），DISTIGMINE BROMIDE（5 mg/日），MAXACALCITOL（10 μg/日，週 2 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），EVOCALCET（1 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），DICLOFENAC SODIUM（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），SODIUM GUALENATE HYDRATE（適量，頓用），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（2 g/日），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），SULTAMICILLIN TOSILATE（375 mg/日），DEQUALINIUM CHLORIDE（適量，頓用），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 3 回），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），EPOETIN KAPPA（1500 IU/日，週 2 回），EPOETIN KAPPA（1500 IU/日，週 3 回），EVOCALCET（1 mg/日，隔日）		

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
2018/06/05～	MT-6548	300 mg/日
2018/10/09～	MT-6548	150 mg/日
2019/01/01～2019/05/31	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/10	同意取得
2018/06/05	治療期間 I 期開始
2019/05/21	労作時呼吸苦，胸部違和感あり，他院の循環器科を紹介し，2019/05/31 に受診予定となった.

日付	内容
2019/05/23	労作時呼吸苦の訴えあり，2019/05/24 にスパイロ実施予定となった．
2019/05/24	スパイロ実施．検査結果，%肺活量（%VC）：84.3%，一秒率（FEV1.0%）：90.3% 正常範囲内．
2019/05/31	他院内科受診．労作性狭心症．マスターダブル負荷心電図でも陽性所見認める． 2019/06/03 入院し，同日午後に冠動脈検査の予定．経皮的冠動脈形成術（PCI）になる可能性高く，シロスタゾール錠からアスピリン錠とクロピドグレル錠に変更．
2019/06/03	他院内科へ検査入院． 冠動脈造影を施行．左前下行枝（LAD）#6：90%，右冠動脈（RCA）#l：90%を認めた．右冠動脈は右室のみの灌流のため血行再建の適応はなし．
2019/06/12	他院内科受診．2019/07/02 PCI 予定となった．
2019/07/02 （SAE 発現日）	PCI 施行予定のため，他院入院．
2019/07/04	退院予定であったが，血尿により入院が延期となった．
2019/07/05	他院より血尿により入院が延期になったと連絡があった．
2019/07/06	他院より 2019/07/07 退院予定との連絡があった．
2019/07/09	退院後初来院．問題なく経過している．
2019/07/11	問題なく経過している．

治験責任医師コメント

人工透析，加齢などによる動脈硬化進行のためと考えられる．よって，治験薬との因果関係はなしと判断する．

労作性狭心症は2019/7/2 LAD#6：90%へPCIを施行．冠動脈の形状が瘤状でステント留置にやや難あることから，今回はCutting balloonによるバルーン拡張術の後にSeQuentPlease3/20mm(薬剤コーテッドバルーン）で治療を終了．2020年1月頃に冠動脈restudy予定．現時点では問題なく経過しており，軽快として報告する．

また，入院延長理由の血尿の原因はPCI施行時の前処置尿道カテーテル挿入困難によるものであった．

労作性狭心症は問題なく経過しており，今後も他院にてフォローするため治験としての追跡調査は終了とする．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diarrhoea（下痢），Myalgia（筋肉痛），Arthralgia（関節痛），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）

被験者識別コード J301305（MT-6548群）：Thrombotic cerebral infarction（血栓性脳梗塞）

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					
Thrombotic cerebral infarction 血栓性脳梗塞	Thrombotic cerebral infarction	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/03/25 （278 日目）	2019/07/04 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：74 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/11/01～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），BIXALOMER（1500 mg/日），KETOTIFEN FUMARATE（適量，頓用），FERRIC CITRATE（500 mg/日），GUANABENZ ACETATE（2 mg/日），NADIFLOXACIN（適量，頓用），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量，頓用），FEBUXOSTAT（10 mg/日，週 4 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 3 回），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 2 回），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（2 g，1 回），CROMOGLICATE SODIUM（適量，頓用），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（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
2018/06/21～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/05～	MT-6548	150 mg/日
2018/09/13～	MT-6548	300 mg/日
2019/03/26～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/04/25～2019/06/19	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/31	同意取得
2018/06/21	治療期間 I 期開始
2019/03/25 （SAE 発現日）	2019/03/23 午後から左上下肢に力が入らない症状が発現. 1～2 秒で改善するが，その症状が 1 日に 15 回程度あり来院. 他院 A 救急外来に紹介し，頭部 MRI＋磁気共鳴血管造影（MRA）検査により血栓性脳梗塞と診断され入院となった. 総合電解質輸液点滴，L-乳酸ナトリウムリンゲル液点滴，アルガトロバン水和物点滴投与開始，アスピリン錠，クロピドグレル錠服薬開始．総合電解質輸液点滴，L-乳酸ナトリウムリンゲル液点滴は本

日付	内容
2019/03/25（続き）	日で終了.
	Hb：12.3 g/dL，Ht：37.3%，AST：9 U/L，ALT：7 U/L
2019/03/26	分担医師より情報を入手，治験薬は休薬.
	ボノプラザンフマル酸塩錠，酪酸菌（宮入菌）錠服薬開始，運動療法開始.
	入院先にて透析開始，透析条件に変更なし.
	Hb：11.5 g/dL，Ht：35.8%，AST：8 U/L，ALT：6 U/L
2019/03/27	アルガトロバン水和物点滴投与 60 mg から 20 mg に減量.
	心エコー実施.
2019/03/29	Hb：11.0 g/dL，Ht：33.8%，AST：21 U/L，ALT：12 U/L
2019/03/31	アルガトロバン水和物投与終了
2019/04/01	頭部 MRI＋MRA 検査実施，所見に変わりはなし.
	左上下肢脱力発作は変わらず認められた.
2019/04/02	Hb：9.9 g/dL，Ht：30.1%，疲労感もあり貧血症状悪化のため市販ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え） 20 μg 投与.
	イコサペント酸エチル，ピタバスタチンカルシウム服薬開始.
	AST：44 U/L，ALT：51 U/L と肝機能値上昇認めるが治療薬剤によるものと考えられた.
2019/04/05	血栓性脳梗塞の投薬治療を行っているが，一過性の左上下肢脱力発作は発現しているため，シロスタゾール追加．脳波検査実施.
2019/04/06	Hb：9.8 g/dL，Ht：29.2%，AST：21 U/L，ALT：37 U/L
2019/04/08	脱力発作症状は変わらずあり，入眠中に起こることが多いため，頚部エコー，ホルター心電図検査実施.
2019/04/09	2019/04/06 の採血結果にて貧血症状改善しておらず市販ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え） 30 μg に増量.
2019/04/10	頚部エコー（2019/04/08 実施）：両側にプラークを認めるが，両側椎骨動脈（VA）に逆流・乖離を認める所見なし.
	ホルター心電図（2019/04/08 実施）：洞調律.
	脳波（2019/04/05 実施）：明らかなてんかん波認めず.
	心エコー（2019/03/27 実施）：左房拡大あるが明らかな心腔内血栓なし.
	上記検査結果より左上下肢の脱力発作の原因として陰性ミオクローヌスが疑われるため，クロナゼパム開始し経過観察．退院日については未定.
2019/04/16	クロナゼパムで左上下肢脱力発作の回数は減少したがまだ起こっており，クロナゼパムを 1 日 2 回に増量．市販ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え） 30 μg 投与.
2019/04/18	クロナゼパム増量により左上下肢脱力発作は生じなくなった.
	本事象については今後外来でフォローとなり退院となった.
	2019/05/10 脳神経外科外来受診予定.
2019/04/20	当院にて透析再開.
2019/04/22	転倒により有害事象「挫傷」（2019/4/30 回復）.
2019/04/23	院内至急検査 Hb：10.0 g/dL，Ht：32.1% 市販ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）投与は中止.
2019/04/25	本日より治験薬 MT-6548：2 錠，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）10 μg 投与再開.

日付	内容
2019/05/05	転倒により有害事象「打撲」（2019/5/9 回復）
2019/05/10	脳神経外科外来受診.
	陰性ミオクローヌス（左上下肢脱力感）はクロナゼパムが有効だが完全に抑えられていない.
	抗血小板剤（シロスタゾール，イコサペント酸エチル）は次回処方から中止.
	脳神経外科は終診，有事再診となった.
2019/06/20	治験薬投与期間終了.
2019/07/04	後観察期間終了し治験終了.
	左上下肢の症状は完全にはなくなっておらず，転帰は「軽快」で変わらず.

治験責任医師コメント

本事象は治験薬及び治験機器の使用と時間的な整合性がなく, 治験薬の薬理作用的にも因果関係について合理的な可能性がないため「治験薬及び治験機器との因果関係は関連なし」と判断.

陰性ミオクローヌス疑いとされている左上下肢脱力感については, 血栓性脳梗塞によるものと考えられ追加の有害事象とはしない.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Optic disc haemorrhage（視神経乳頭出血），Blood pressure decreased（血圧低下），Contusion（挫傷）

被験者識別コード J301306（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 aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/06/13 （352 日目）	2019/07/01 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：73 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），CANDESARTAN CILEXETIL（4 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（10 mg/日），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），FEBUXOSTAT（10 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），FERRIC CITRATE（1500 mg/日），CALCIUM CARBONATE（2000 mg/日），ESCHERICHIA COLI; HYDROCORTISONE（適量，頓用），FELBINAC（適量，頓用），AMOXICILLIN TRIHYDRATE（500 mg/日），DICLOFENAC SODIUM（適量，頓用），DIFLUPREDNATE（適量，頓用），GENTAMICIN SULFATE（適量，2 回），AMOXICILLIN TRIHYDRATE（750 mg/日），FELYPRESSIN; PRILOCAINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），PRONASE（20000 U，1 回），SODIUM BICARBONATE（1 g，1 回），DIMETICONE（80 mg，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回），EPINEPHRINE（適量，1 回），NAPHAZOLINE NITRATE（適量，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（100 mg，1 回），BETAMETHASONE VALERATE（適量，頓用），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（rikkunshito）（5 g/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日，透析日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日，週 4 回），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），CROMOGLICATE SODIUM（適量，頓用），RAMELTEON（8 mg，1 回），LACTULOSE（適量，頓用），BIXALOMER（3000 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（適量，頓用），CANDESARTAN CILEXETIL（8 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（45 mg/日），AMLODIPINE BESILATE;IRBESARTAN（1 錠/日），SODIUM PICOSULFATE（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
2018/06/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/10/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2019/04/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2019/04/17～2019/06/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/06/08	同意取得
2018/06/13	スクリーニング期間開始.「鼠径ヘルニア」は合併症と判断.
2018/06/27	治療期間 I 期開始
2019/04/01	透析来院時に，鼠径ヘルニアについて 1 回/日は出るようになり疼痛も伴うことから手術を希望する旨を被験者より聴取. 手術については，消化器外科を受診し検討する方がよいと説明.
2019/05/13	他院 A 外科受診．被験者本人の都合により 6 月中に手術の方針で進めることになった．日程については 2019/05/20 外来で調整予定.
2019/05/20	他院 A 外科受診. 手術は 2019/06/14 に設定，入院及び退院については透析の日程によって調整となった.
2019/05/27	入退院及び手術について下記の日程となった. 2019/06/13：当院にて透析後に他院 B に入院 2019/06/14：手術 2019/06/15：他院 B にて透析 2019/06/17：退院，退院後に当院にて透析
2019/06/13 （SAE 発現日）	治験規定外来院. 当院での透析終了後，他院 B 入院. 不眠のためスボレキサント錠処方，服用は本日のみ.
2019/06/14	腹腔鏡下右鼠径ヘルニア術実施. アセトアミノフェン静注液，ペンタゾシン注射液，ヒドロキシジン塩酸塩注，塩酸メトクロプラミド注射液，セファゾリンナトリウム，総合電解質輸液，L-乳酸ナトリウムリンゲル液，フェンタニルクエン酸塩注射液，レミフェンタニル塩酸塩静注投与
2019/06/15	創痛のため，アセトアミノフェン錠処方され服用. 透析実施，本日のみ抗凝固剤ヘパリンからナファモスタットメシル酸塩に変更.
2019/06/17	術後経過に問題なく本日退院. 2019/7/1 他院 A 外科受診予定.
2019/06/26	治験薬投与期間終了.
2019/07/01	他院 A 外科受診. 終診となり回復と判断.

治験責任医師コメント

本事象は仕事等により腹圧がかかり合併症「鼠径ヘルニア」が悪化したと考えられ，治験薬及び治験機器の使用と時間的な整合性もなく，治験薬の薬理作用的にも因果関係について合理的な可能性がないため「治験薬及び治験機器との因果関係は関連なし」と判断.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Periodontitis（歯周炎），Haemorrhage subcutaneous（皮下出血），Skin exfoliation（皮膚剥脱），Post-traumatic pain（外傷後疼痛），Abdominal pain（腹痛），Abdominal pain upper（上腹部痛），Cervicogenic headache（頚原性頭痛），Blood pressure increased（血圧上昇），Arthralgia（関節痛），Vomiting（嘔吐），Constipation（便秘）

被験者識別コード J302804（MT-6548群）：Laryngeal papilloma（喉頭乳頭腫）

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					
Laryngeal papilloma 喉頭乳頭腫	Laryngeal papilloma	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/12/06 （199 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：63 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/06/27～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），VILDAGLIPTIN（50 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），PARACETAMOL（適量，適量），PREDNISOLONE（30 mg/日），PREDNISOLONE（5 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），FUROSEMIDE（160 mg/日），TELMISARTAN（20 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），NAFAMOSTAT MESILATE（160 mg，1 回），CEFALEXIN（500 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（30 mg/日），NAFAMOSTAT MESILATE（120 mg，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.6 mL，1 回），WHITE SOFT PARAFFIN（適量，適量），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（適量，適量）		

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～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/19～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/17～2018/12/20	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/24	同意取得
2018/05/22	治療期間 I 期開始
2018/10/17	胃カメラにて喉頭乳頭腫を認めた.
2018/12/06 （SAE 発現日）	喉頭腫瘍摘出術のため，入院.
2018/12/07	本事象名を咽頭乳頭腫から喉頭乳頭腫に変更.
2018/12/07	喉頭腫瘍摘出術を実施.
2018/12/10	退院．転帰を軽快に変更.
2018/12/20	耳鼻科受診．転帰回復に変更.

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．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Trigger finger（弾発指），Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症），Thermal burn（熱傷）

被験者識別コード J302906（darbepoetin群）：Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）

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					
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	Obstructive arteriosclerosis of lower extremities	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/02/25 （274 日目）	2019/03/01 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：69 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2006/-/-～持続），末梢循環障害（2016/-/-～持続），右側遠位浅大腿動脈バルーン血管形成術（2016/04/14）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），CILOSTAZOL（200 mg/日），TOPIROXOSTAT（40 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（2250 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（2250 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（9.81 g/日），CALCIUM CARBONATE（4500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），FERRIC CITRATE（500 mg/日），BENFOTIAMINE; CYANOCOBALAMIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE（3 カプセル/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），AMEZINIUM METILSULFATE（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），HYOSCINE BUTYLBROMIDE（20 mg，1 回），FERROUS SULFATE（105 mg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），POVIDONE-IODINE（適量，頓用），KETOPROFEN（適量，頓用），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（50 mg，4 回），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（5.3 mg，3 回），BIFIDOBACTERIUM NOS（36 mg/日），DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（3.3 mg，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回），POVIDONE-IODINE（適量，1 回），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（120 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（60 mg，1 回），REBAMIPIDE（100 mg，1 回），IOHEXOL（53.67339 g，1 回），SODIUM CHLORIDE（適量，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（100 mL，1 回），IOPAMIDOL（85736 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
2018/05/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/09/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，1 週に 1 回
2018/09/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	50 μg，1 週に 1 回
2018/10/22～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，1 週に 1 回
2018/11/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	80 μg，1 週に 1 回
2018/11/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	100 μg，1 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，1 週に 1 回
2018/12/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	140 μg，1 週に 1 回
2019/01/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，1 週に 1 回
2018/02/18～2019/02/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	100 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/16	同意取得
2018/05/28	治療期間 I 期開始
2019/02/01	定期の循環器内科を受診．下肢動脈エコー実施し，足関節上腕血圧比（ABI）R／L:0.69／0.53 の結果であった．治験参加以前より浅大腿動脈狭窄の疑いもあり，2019/02/06 に下肢動脈 CT 検査，8 日に結果説明のため受診となった．
2019/02/06	下肢動脈 CT 検査実施．両側遠位浅大腿動脈の狭窄を認める結果となった．
2019/02/08	検査結果説明のため循環器内科を受診．その結果．2019/2/25 入院，2019/02/26，2019/02/28 にカテーテル治療（EVT）することになった．
2019/02/25 （SAE 発現日）	両側遠位浅大腿動脈のカテーテル治療のため入院となった．
2019/02/26	左下肢治療のため EVT 実施．左下肢動脈造影を実施したところ，浅大腿動脈には有意狭窄認めず，前脛骨動脈（ATA）と腓骨動脈（PA），後脛骨動脈（PTA）に狭窄を認めたため，今回は ATA と PA に対して治療実施．バルーンカテーテルにて拡張し，良好な血行再建に成功（ATA 99%→25%，PA 99%→25%まで改善）． あわせて左腸骨動脈領域と右下肢動脈の造影を実施し，右下肢も膝下動脈の病変が主体であることを確認した．2019/02/28 は予定通り右下肢に対して EVT となった．
2019/02/28	右下肢治療のため EVT 実施．ATA の近位部と中央部に高度狭窄を認めたため，両病変に対して治療実施．バルーンカテーテルにて拡張し，良好な血管拡張と血流再開を確認した（ATA 90%+75%→25%+25%まで改善）．
2019/03/01	状態安定しており，予定通り退院となった．

治験責任医師コメント

治験参加前より合併していた事象であり，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）

Abdominal pain（上腹部痛），Abdominal pain（腹痛），Diarrhoea（下痢），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Internal haemorrhage（内出血），Periarthritis（関節周囲炎），Scratch（引っかき傷），Ligament sprain（靱帯捻挫），Skin ulcer（皮膚潰瘍），Seasonal allergy（季節性アレルギー），Angina pectoris（狭心症），Groin pain（鼠径部痛）

被験者識別コード J302906（darbepoetin群）：Angina pectoris（狭心症）

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					
Angina pectoris 狭心症	Angina pectoris	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/03/18 （295 日目）	2019/03/20 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：69 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2006/-/-～持続），狭心症（2016/-/-～持続），経皮的冠動脈形成術（2016/03/24）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），CILOSTAZOL（200 mg/日），TOPIROXOSTAT（40 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（2250 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（2250 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（9.81 g/日），CALCIUM CARBONATE（4500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），FERRIC CITRATE（500 mg/日），BENFOTIAMINE; CYANOCOBALAMIN; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE（3 カプセル/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），AMEZINIUM METILSULFATE（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），HYOSCINE BUTYLBROMIDE（20 mg，1 回），FERROUS SULFATE（105 mg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），POVIDONE-IODINE（適量，頓用），KETOPROFEN（適量，頓用），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（50 mg，4 回），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（5.3 mg，3 回），BIFIDOBACTERIUM NOS（36 mg/日），DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（3.3 mg，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE（適量，1 回），POVIDONE-IODINE（適量，1 回），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（120 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（60 mg，1 回），REBAMIPIDE（100 mg，1 回），IOHEXOL（53.67339 g，1 回），SODIUM CHLORIDE（適量，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（100 mL，1 回），IOPAMIDOL（85736 mg，1 回），HEPARIN SODIUM（5000 U，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（100 mg，2 回），PENTAZOCINE（15 mg，2 回），GLYCERYL TRINITRATE（1 mg，1 回），HYDROXYZINE HYDROCHLORIDE（25 mg，2 回），POVIDONE-IODINE; SUCROSE（適量，頓用），HEPARIN SODIUM（3000 U，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（55 mL，1 回），IOPAMIDOL（12248 mg，1 回），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），DEQUALINIUM CHLORIDE（適量，頓用），GELATIN（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
2018/05/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/09/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，1 週に 1 回
2018/09/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	50 μg，1 週に 1 回
2018/10/22～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，1 週に 1 回
2018/11/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	80 μg，1 週に 1 回
2018/11/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	100 μg，1 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，1 週に 1 回
2018/12/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	140 μg，1 週に 1 回
2019/01/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，1 週に 1 回
2019/02/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	100 μg，1 週に 1 回
2019/03/04～2019/03/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	80 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/16	同意取得
2018/05/28	治療期間 I 期開始
2019/02/08	循環器内科を受診．事前検査でみられた下肢閉塞性動脈硬化症に対し，カテーテル治療（EVT）するため 2019/2/25 入院，2019/02/26 治療となった．
2019/02/25	下肢閉塞性動脈硬化症に対して EVT のため入院となった．
2019/02/26	EVT 実施時に，冠動脈造影（CAG）もあわせて施行．左冠動脈の回旋枝に 90%の狭窄を確認した．
2019/02/28	本人及び家族に対し，左回旋枝の経皮的冠動脈形成術（PCI）が必要であることを説明．2019/3/18 入院し，2019/03/19 に治療予定となった．
2019/03/18 （SAE 発現日）	経皮的冠動脈形成術のため入院となった．
2019/03/19	左回旋枝の PCI 実施．バルーンにて拡張後，ステント留置．血管造影にて拡張良好であること，かつ合併症がないことを確認し終了．
2019/03/20	経過良好なため退院となった．

治験責任医師コメント

治験参加前より合併していた事象であり，時間的関連性がないため，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）

Abdominal pain upper（上腹部痛），Abdominal pain（腹痛），Diarrhoea（下痢），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Internal haemorrhage（内出血），Periarthritis（関節周囲炎），Scratch（引っかき傷），Ligament sprain（靭帯捻挫），Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Skin ulcer（皮膚潰瘍），Seasonal allergy（季節性アレルギー），Groin pain（鼠径部痛）

被験者識別コード J303208（darbepoetin群）：Cerebral infarction（脳梗塞）

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					
Cerebral infarction 脳梗塞	cerebral infarction	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/05/30（367 日目）	2019/07/09 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：69 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（1995/03/09～持続），脂質異常症（不明~持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，4 週に 1 回），ALLOPURINOL（100 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（50 µg/日），LACTOMIN（3 g/日），CARTEOLOL HYDROCHLORIDE; LATANOPROST（適量/日），EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（1800 mg/日），URSODEOXYCHOLIC ACID（300 mg/日），SENNOSIDE A+B（12 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日，週 3 回），SENNOSIDE A+B（12 mg/日，週 4 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），DEQUALINIUM CHLORIDE（適量，頓用），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（9 g/日），FLUTICASONE FUROATE（55 µg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（rikkunshitou）（15 g/日），DOMPERIDONE（30 mg/日），MOSAPRIDE CITRATE（15 mg/日），TADALAFIL（適量，頓用），PNEUMOCOCCAL VACCINE POLYSACCH 23V（0.5 mL，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），DEQUALINIUM CHLORIDE（1 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 錠/日），TRANEXAMIC ACID（1500 mg/日），EPOETIN KAPPA（1500 IU/日，週 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
2018/05/29～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/06/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/07/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 µg，2 週に 1 回
2018/10/02～2019/05/14	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	50 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
2019/05/30 （SAE 発現日）	透析中に意識障害あり．状態観察するも状態改善なく，他院受診とした． MRI にて左脳梗塞と診断，入院加療となる．
2019/06/26	リハビリは継続するものの，軽快退院となった情報を入手した．
2019/06/27	《診療情報提供書より抜粋》 入院後のモニター心電図で発作性の心房細動を確認．ワルファリンカリウム導入． 両上下肢に明らかな麻痺はみられないが，運動性失語が残存あり． 今後のワルファリンカリウム調整等は，当院で行うこととする． 本日より，当院での維持透析再開．

治験責任医師コメント

発作性心房細動により誘発されたと考える．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Vomiting（嘔吐），Diarrhoea（下痢），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Abdominal discomfort（腹部不快感），Decreased appetite（食欲減退），Atrial fibrillation（心房細動）

被験者識別コード J303801（MT-6548群）: Shunt infection（シャント感染）, Arteriovenous fistula site haemorrhage（動静脈瘻部位出血）

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					
Shunt infection シャント感染	Shunt infection	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/11/12（183 日目）	2018/12/05 回復	処置なし	合理的な可能性なし
Arteriovenous fistula site haemorrhage 動静脈瘻部位出血	Arteriovenous shunt for hemodialysis bleeding	入院又は入院期間の延長 高度	2018/11/12（183 日目）	2018/12/05 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：70 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2010/05/25～持続），慢性腎不全（2010/5/25～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（3000 mg/日），FERRIC CITRATE（1500 μg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），CINACALCET HYDROCHLORIDE（50 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（9.81 g/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（25 μg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），KETOPROFEN（40 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），SODIUM PICOSULFATE（10 mL，1 回），DIMETICONE（80 mg，1 回），ASCORBIC ACID; MACROGOL 4000; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ASCORBATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM SULFATE ANHYDROUS（1 袋，1 回），HYOSCINE BUTYLBROMIDE（20 mg，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），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
2018/05/14～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/11～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/09～2018/12/05	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/23	同意取得
2018/05/14	治療期間 I 期開始
2018/11/11	以前からシャント穿刺部に認めていた腫脹・痂皮がやや増大し，疼痛を伴っていたが，被験者本人にて様子を見ていた.

日付	内容
2018/11/12 （SAE 発現日）	午前 0 時頃，誘因なく突然シャント穿刺部から出血をきたし，圧迫にて止血を得られなかったため，当院に救急搬送された. 来院後，シャント部圧迫継続にて止血. 血圧高値にてニカルジピン投与開始. 出血部位に感染が疑われ，セファゾリンナトリウム注 1 g 投与開始. ブドウ糖-電解質液 500 mL/袋 投与開始. そのまま入院加療となった. 本日透析日であり，脱血側：右大腿静脈，返血側：左足背から穿刺して血液透析実施. 朝食摂取時・透析中再出血あり．同日左前腕内シャント閉鎖・感染血管除去術施行となった. 手術前にも再出血あり，再度圧迫固定実施. 予定通り左前腕内シャント閉鎖・感染血管除去術施行し，術後経過良好. 術後 38.6°C の発熱あるも，クーリングにて解熱.
2018/11/13	血液培養検査にてグラム陽性球菌検出あり，バンコマイシン塩酸塩点滴静注開始.
2018/11/14	血液透析実施．ニカルジピン投与本日にて終了．今後は高血圧時はニフェジピン 10 mg 頓服にて対応.
2018/11/15	右内頚静脈にバスキャスカテーテル挿入. 本日よりアスピリン 100 mg 内服再開.
2018/11/16	左前腕開放創縫合し，閉創. パンコマイシン塩酸塩は本日にて中止（血液培養検査結果にてセファゾリンナトリウム有効のため）.
2018/11/19	右前腕内シャント造設術施行. 術後，シャント音・スリル確認可能.
2018/11/20	2018/11/17，2018/11/20 右頚部バスキャスカテーテルより血管透析実施. 左創部明らかな感染徴候なく，本日よりセファゾリンナトリウム中止にて経過観察とした.
2018/11/26	2018/12/22，2018/12/23，2018/12/26 右頚部バスキャスカテーテルより血液透析実施.
2018/12/03	本日より右シャント肢穿刺し血液透析実施. 右頚部バスキャスカテーテル抜去.
2018/12/05	本日より沈降炭酸カルシウム錠 1500 mg/日に減量. 透析後，退院となった.

治験責任医師コメント

本事象はシャント穿刺を繰り返したことにより発生したものであり，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）

Headache（頭痛），Eyelid haematoma（眼瞼血腫），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Thermal burn（熱傷），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Subcutaneous haematoma（皮下血腫），Blood pressure increased（血圧上昇），Wound complication（創合併症），Procedural hypertension（処置による高血圧），Shunt stenosis（シャント狭窄），Wound（創傷）

被験者識別コード J304102（darbepoetin群）：Synovial cyst（滑液嚢腫）

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					
Synovial cyst 滑液嚢腫	Lumbar synovial cyst	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/12/21 （193 日目）	2019/01/11 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：71 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2009/05/01～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LANSOPRAZOLE（15 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（1.25 mg/日），PRAVASTATIN SODIUM（5 mg/日），EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（2700 mg/日），IFENPRODIL TARTRATE（60 mg/日），NICORANDIL（15 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），SENNOSIDE A+B（0.5 g/日），CILOSTAZOL（200 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID（20 mL/日，週 3 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），BETAMETHASONE VALERATE（適量，頓用），LORATADINE（10 mg/日），CLOPERASTINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日），TIPEPIDINE HIBENZATE（5 mL/日），FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE（4 吸入/日），PROCATEROL HYDROCHLORIDE（適量，頓用），LANTHANUM CARBONATE（250 mg/日），DULOXETINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），FELBINAC（適量，頓用），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（180 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），TRAMADOL HYDROCHLORIDE（50 mg/日），TRAMADOL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），EPOETIN ALFA（1500 IU/日，週 2 回），SENNOSIDE A+B CALCIUM（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
2018/06/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/09/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/09/25～2018/12/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 µg，1 週に 1 回
2018/12/11		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/17	同意取得
2018/06/12	治療期間 I 期開始
2018/08/27	両側上前腸棘骨部の疼痛にて，当院整形外科受診. レントゲン上，明らかな骨折や変形は認めず，筋膜性疼痛と判断.

日付	内容
2018/10/22	腰痛増強の訴えあり，鎮痛薬や精神神経用剤開始し，疼痛コントロール図る．内服にて疼痛自制内にて経過．生活に支障をきたすレベルではなかった．
2018/11/29	腰痛増強認め，左足跛行，しびれ出現． 植込型心電図記録計（ICM）植込みにて，MRI 撮影懸念していたが，データがなくなる可能性があることを説明の上，本人承諾のもと MRI 撮影の指示あり，2018/12/03 撮影．
2018/12/03	MRI にて，第 2／第 3 腰椎間に腫瘤性病変認める．
2018/12/10	当院整形外科受診．脊柱管内硬膜外腫瘤との診断受け，当院脳神経外科へ打診．
2018/12/11	担当医指示のもと，治験中止となった．
2018/12/12	当院脳神経外科受診．他院脳神経外科を紹介．
2018/12/17	他院脳神経外科を受診．腰椎黄色靭帯内血腫の疑いと診断．
2018/12/21 （SAE 発現日）	手術目的にて他院へ入院．
2018/12/25	腰椎後方除圧術施行．
2019/01/06	他院を退院．
2019/01/08	当院外来透析を再開． 本人「術後翌日から腰痛はほとんどなくなった．今は痛みもなく散歩もできている．」
2019/01/11	診療情報提供書を取得（病理結果含む）．

治験責任医師コメント

当初，血腫の疑いであったため，治験薬がもたらす赤血球産生増加の作用と併用薬である抗血小板薬による影響を考慮したが，摘出した標本の病理結果は，出血を伴わない lumbar synovial cyst であった．したがって，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）

Pruritus（そう痒症），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Cough（咳嗽），Back pain（背部痛）

被験者識別コード J308001（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 中等度	2019/03/29 （299 日目）	2019/04/01 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：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）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： DILAZEP DIHYDROCHLORIDE（300 mg/日），PRAVASTATIN SODIUM（20 mg/日），FURSULTIAMINE HYDROCHLORIDE; HYDROXOCOBALAMIN ACETATE; PYRIDOXAL PHOSPHATE; RIBOFLAVIN（2 カプセル/日），MECOBALAMIN（1000 µg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），CALCITRIOL（0.5 µg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg，週 3 回），SULFADIAZINE SILVER（適量，頓用），AMOXICILLIN TRIHYDRATE（250 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg，2 週に 1 回），OXYBUPROCAINE HYDROCHLORIDE（0.8 mg，2 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.2 mL，2 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），SODIUM PICOSULFATE（10 mL，1 回），PETHIDINE HYDROCHLORIDE（35 mg，1 回），MOSAPRIDE CITRATE（15 mg，1 回），GLUCAGON（1 mg，1 回），ASCORBIC ACID; MACROGOL 4000; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ASCORBATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM SULFATE ANHYDROUS（244.212 g，1 回），DIMETICONE（0.5 mL，1 回），PRONASE（0.5 g，1 回），SODIUM BICARBONATE（1 g，1 回），LIDOCAINE（2 g，1 回），LIDOCAINE（10 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
2018/06/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，2 週に 1 回
2018/10/22～2019/03/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/09	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2019/03/29	透析来院，穿刺時にシャント音消失あり．触診にて吻合部から血管硬化あり血栓疑い． ウロキナーゼ 6 万単位注入施行．シャント音改善なく，経皮的血管形成術（PTA）実施のため入院．左吻合部から穿刺部までの数 cm に血栓閉塞あり．血栓除去用カテーテル，ファウンテンカテーテル挿

日付	内容
2019/03/29（続き）	入，ウロキナーゼ 24 万単位使用し，血栓溶解を試みたが開通せず．バルーン拡張は無効と判断して終了としたが，終了後シース抜去し，圧迫止血中にマッサージを継続していたところシャントスリル音が改善した．エコーにて吻合部近位部に血栓の残存を確認し，ヘパリン点滴を継続．
2019/03/30	透析開始前シャント音良好，上腕まで良好な血流音を聴取．左前腕問題なくシャント穿刺． 血流音問題なし．エコーにて前日血栓を認めた部位に壁在血栓のみ残存．
2019/03/31	シャント音問題なし．ヘパリン持続投与．
2019/04/01	血流良好．ヘパリン点滴終了．透析後退院．

治験責任医師コメント

胸水貯留のためドライウェイトを下げて除水を強化していたこと，就寝時にシャントのある左横臥位になることがあり，血流がうっ滞していたことが原因と考えられるため，治験薬及びその他併用薬との因果関係はないと判断した．

PTA実施で入院が必要であり，重篤な有害事象と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Limb injury（四肢損傷），Laceration（裂傷），Wound（創傷），Pleurisy（胸膜炎），Large intestine polyp（大腸ポリープ），Haemorrhoids（痔核），Chronic gastritis（慢性胃炎）

被験者識別コード J308003（darbepoetin群）：Aortic valve stenosis（大動脈弁狭窄）

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					
Aortic valve stenosis 大動脈弁狭窄	Deterioration of Aortic stenosis	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/02/18（239 日目）	2019/06/08 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：69 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/-/-～持続），大動脈弁狭窄症（2015/5/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），LANTHANUM CARBONATE（2250 mg/日），FERRIC CITRATE（750 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（10 g/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），NIFEDIPINE（適量，頓用），DENOSUMAB（60 mg，1 回），CALCIUM LACTATE PENTAHYDRATE（3 g/日），ALFACALCIDOL（1 μg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE（2 吸入/日），ALFACALCIDOL（3 μg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（60 mg/日），OXYBUPROCAINE HYDROCHLORIDE（0.8 mg，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.2 mL，1 回），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），OSELTAMIVIR PHOSPHATE（75 mg，1 回），PARACETAMOL（適量，頓用），DENOSUMAB（60 mg/日，6 ケ月に 1 回），NICARDIPINE HYDROCHLORIDE（1 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
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/07/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 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，1 週に 1 回
2018/08/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/08/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2019/02/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2019/03/04～2019/04/08	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2019/04/12		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/11	同意取得
2018/06/25	治療期間 I 期開始

日付	内容
2018/10/29	心エコー検査実施．高度の大動脈弁狭窄症疑い．冠動脈造影検査（CAG）などの精査検討のために当院心臓血管内科受診を勧めるも本人は希望せず.
2019/01/21	心エコーにて最大圧較差（pPG）111mmHg と更に上昇．本人を説得し，当院心臓血管内科受診予定とした.
2019/01/23	当院心臓血管内科にて，手術適応となる旨を本人に説明.
2019/01/30	当院心臓血管内科にて，本人及び家族にも手術適応であることを説明．CAG 検査のため 2019/02/04 入院予定となった.
2019/02/01	A 型インフルエンザウイルス陽性のため，入院及び CAG は一旦延期.
2019/02/08	A 型インフルエンザウイルス感染より回復を確認．2019/2/18 より入院の上，CAG 検査予定とした.
2019/02/18 （SAE 発現日）	CAG 検査のため入院.
2019/02/19	CAG 実施．外科的大動脈弁置換術の方針となり，今後当院心臓血管外科へコンサルト予定.
2019/02/20	検査後のトラブルなく，一旦退院.
2019/02/26	当院心臓血管外科受診．手術内容について説明を受け，本人，家族とも希望された.
2019/03/13	手術日程は 2019/04/17 に決定.
2019/04/12	被験者の安全性を考慮し，治験中止を判断．被験者へ説明し了承された．翌日より MT-6548 の投与中止．ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）は 2019/04/08 が最終投与となった.
2019/04/14	大動脈弁置換術のため当院心臓血管外科に入院.
2019/04/15	眼底検査以外の治療期間中止日検査を実施.
2019/04/17	大動脈弁置換術施行．集中治療室にて術後管理．セファゾリンナトリウム点滴開始.
2019/04/18	理学療法開始.
2019/04/24	状態安定し，心臓血管外科一般病棟へ転棟．術後の経過観察継続.
2019/04/26	治療期間中止日検査として眼底検査実施.
2019/04/28	セファゾリンナトリウム点滴終了し，タゾバクタム・ピペラシリン水和物点滴開始.
2019/05/03	胸部レントゲンにて肺うっ血やや増強，右胸水わずかに増加.
2019/05/04	タゾバクタム・ピペラシリン水和物点滴終了.
2019/05/06	胸部レントゲンにて右胸水増加傾向.
2019/05/08	胸腔穿刺施行．薄い血液約 700 mL 排出．胸部レントゲンでは気胸など認めず.
2019/05/10	胸部レントゲンにて右胸水再貯留．造影 CT により肋間動脈からの出血を確認．カテーテル塞栓術施行．ワルファリンカリウム休薬．タゾバクタム・ピペラシリン水和物点滴再開.
2019/05/11	貧血の進行はなく，止血できているものと判断.
2019/05/12	2 日間完全に抗凝固剤を中止して，国際標準比（INR）戻った状態で 2 回目の右胸水穿刺施行．血性の液体約 1300 mL を排出.
2019/05/13	胸部レントゲンにて右下肺野に軽度胸水残存を認めるが，肺野透過性は改善.
2019/05/17	胸部レントゲンにて胸水増加なし．炎症所見高値が持続.

日付	内容
2019/05/18	右胸腔血腫の影響か，微熱及び炎症所見高値．ワルファリンカリウム再開.
2019/05/21	胸部レントゲンにて右胸水貯留傾向．ワルファリンカリウム中止しヘパリン点滴開始.
2019/05/24	胸部レントゲンにて右葉間胸水が増量.
2019/05/25	3 回目の胸水穿刺．暗赤色の液体が 550 mL 程排出．胸水は肋間動脈から出血した際の血液が固まったものが溶け出したものと考えられる.
2019/05/26	胸部レントゲンにて，胸水再貯留なし.
2019/05/31	胸部レントゲンにて胸水増加なし．炎症所見高値については，胸水穿刺後の創部の影響と考えられる．タゾバクタム・ピペラシリン水和物点滴中止.
2019/06/05	胸部レントゲンにて胸水増加なし.
2019/06/07	ヘパリン点滴終了.
2019/06/08	全身状態良好にて退院.

治験責任医師コメント

合併症である大動脈弁狭窄症が治験参加前から徐々に悪化しており，自然経時的なものであると考えられるため，治験薬及びその他併用薬との因果関係はないと考える.

CAG検査のために入院が必要であり，重篤な有害事象と判断した.

今回のCAG結果により手術が必要と考えられたため，当院心臓血管内科から心臓血管外科へ紹介となり，大動脈弁置換術実施目的で2019/04/14再度入院となった．術後，胸水貯留したため穿刺による排液を行った際に右第9肋間動脈交通枝出血を認めた.

術後の胸水の状態も安定し，右第9肋間動脈交通枝出血についても回復したため，本事象について追跡調査終了とする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Seizure（痙攣発作），Vomiting（嘔吐），Enterocolitis（腸炎），Influenza（インフルエンザ），Insomnia（不眠症），Vocal cord paralysis（声帯麻痺）

被験者識別コード J309004（MT-6548群）：Facial paralysis（顔面麻痺）

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					
Facial paralysis 顔面麻痺	Left facial nerve paralysis	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/02/06 （241 日目）	2019/06/24 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2002/10/07～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CINACALCET HYDROCHLORIDE（75 mg/日），ESTAZOLAM（2 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），AZILSARTAN（40 mg/日），CLONAZEPAM（0.5 mg/日），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 3 回），CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT（20 mL/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），DENOSUMAB（60 mg/日，6 ケ月に 1 回），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），METHYLPREDNISOLONE; NEOMYCIN SULFATE（適量，頓用），NIZATIDINE（150 mg/日，3 日に 2 回），AMEZINIUM METILSULFATE（適量，頓用），DICLOFENAC SODIUM（適量，頓用），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（rikkunshitou）（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），KETOPROFEN（適量，頓用），NIFEDIPINE（40 mg/日），FLAVINE ADENINE DINUCLEOTIDE DISODIUM（適量，頓用），ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT（120 mg/日），VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE（500 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
2018/06/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/20～	MT-6548	150 mg/日
2018/12/24～	MT-6548	300 mg/日
2019/03/18～2019/06/09	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/30	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2019/02/02	左耳痛，左頭痛を自覚.
2019/02/05	左口角，左眼瞼の下垂を自覚し近医受診．左顔面神経麻痺との診断を受けた. アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物腸溶錠，バラシクロビル塩酸塩錠，精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液，フラビンアデニンジ

日付	内容
2019/02/05（続き）	ヌクレオチドナトリウム眼軟膏処方.
2019/02/06 （SAE 発現日）	当院耳鼻科外来受診．上記と同様の診断にて外来通院治療でもよいとの担当医師判断あるも被験者希望にて入院．担当医師より連絡を受けた．プレドニゾロン 80 mg/日点滴治療開始.
2019/02/09	プレドニゾロン 50 mg/日へと減量.
2019/02/12	プレドニゾロン 20 mg/日へと減量．(2019/02/14 にて内服終了) 症状軽快にて退院．以降外来フォローとなった.
2019/06/14	外来フォローにて，安静時の閉眼が不完全ではあるも順調な回復と判断．アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物腸溶錠投与のみでフォロー継続となった.
2019/06/24	後観察実施．本事象については上記耳鼻科主治医の診断結果をふまえ，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

偶発的なウイルス感染による症状発現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）

Diarrhoea（下痢），Shunt occlusion（シャント閉塞），Shunt stenosis（シャント狭窄），Muscle spasms（筋痙縮），Dermatitis（皮膚炎），Skin exfoliation（皮膚剥脱），Abdominal pain（腹痛）

被験者識別コード J309004（MT-6548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 中等度	2019/03/11 （274 日目）	2019/03/12 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：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2002/10/07～持続），経皮的血管形成術（PTA）（2015/09/01，2017/05/02，2018/06/07）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CINACALCET HYDROCHLORIDE（75 mg/日），ESTAZOLAM（2 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），AZILSARTAN（40 mg/日），CLONAZEPAM（0.5 mg/日），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 3 回），CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT（20 mL/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），DENOSUMAB（60 mg/日，6 ケ月に 1 回），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），METHYLPREDNISOLONE; NEOMYCIN SULFATE（適量，頓用），NIZATIDINE（150 mg/日，3 日に 2 回），AMEZINIUM METILSULFATE（適量，頓用），DICLOFENAC SODIUM（適量，頓用），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（rikkunshitou）（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），KETOPROFEN（適量，頓用），NIFEDIPINE（40 mg/日），FLAVINE ADENINE DINUCLEOTIDE DISODIUM（適量，頓用），ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT（120 mg/日），VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE（500 mg，1 回），VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE（250 mg/日），PREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE（80 mg/日），PREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE（50 mg/日），PREDNISOLONE（20 mg/日），CELECOXIB（200 mg/日），NIFEDIPINE（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
2018/06/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/20～	MT-6548	150 mg/日
2018/12/24～2019/03/12	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/30	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2019/02/06	左顔面神経麻痺の診断にて入院.
2019/02/12	上記軽快にて退院.

日付	内容
2019/03/11 （SAE 発現日） 2019/03/12	穿刺部位に疼痛の訴えありエコー実施．内シャント閉塞を認めたため入院し PTA 施行．閉塞部位は拡張が得られたが血管内に血栓の残存があり． 返血部位を残存血栓より中枢側にずらして穿刺施行．脱血及び返血可能となったため血液透析（HD）施行．HD 問題なく終了できたため退院となった．

治験責任医師コメント

治験薬投与開始前である2015年9月1日，2017年5月2日，2018年6月7日にも今回と同部位にシャント閉塞を認めPTA施行しているため，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），Facial paralysis（顔面麻痺），Shunt stenosis（シャント狭窄），Muscle spasms（筋痙縮），Dermatitis（皮膚炎），Skin exfoliation（皮膚剥脱），Abdominal pain（腹痛）

被験者識別コード J309004（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	2019/03/20 （283 日目）	2019/06/24 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（2002/10/07～持続），経皮的血管形成術（PTA）（2015/09/01，2017/05/02，2018/06/07，2019/03/11）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CINACALCET HYDROCHLORIDE（75 mg/日），ESTAZOLAM（2 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），MECOBALAMIN（1500 µg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（50 g/日），AZILSARTAN（40 mg/日），CLONAZEPAM（0.5 mg/日），MAXACALCITOL（5 µg/日，週 3 回），CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT（20 mL/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），DENOSUMAB（60 mg/日，6 ケ月に 1 回），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），METHYLPREDNISOLONE; NEOMYCIN SULFATE（適量，頓用），NIZATIDINE（150 mg/日，3 日に 2 回），AMEZINIUM METILSULFATE（適量，頓用），DICLOFENAC SODIUM（適量，頓用），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（rikkunshitou）（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），KETOPROFEN（適量，頓用），NIFEDIPINE（40 mg/日），FLAVINE ADENINE DINUCLEOTIDE DISODIUM（適量，頓用），ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT（120 mg/日），VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE（500 mg，1 回），VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE（250 mg/日），PREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE（80 mg/日），PREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE（50 mg/日），PREDNISOLONE（20 mg/日），CELECOXIB（200 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），HYDROXYZINE（25 mg，1 回），PENTAZOCINE HYDROCHLORIDE（15 mg，1 回），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），HEPARIN SODIUM（5000 U，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（100 mg，1 回），POVIDONE-IODINE（50 mL，1 回），ETHANOL; SODIUM THIOSULFATE PENTAHYDRATE（50 mL，1 回），IOPAMIDOL（110 mL，1 回），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
2018/06/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/20～	MT-6548	150 mg/日
2018/12/24～	MT-6548	300 mg/日
2019/03/18～2019/06/09	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/30	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2019/02/06	左顔面神経麻痺の診断にて入院.
2019/02/12	上記軽快にて退院.
2019/03/11	右前腕穿刺部位に疼痛の訴えありエコー実施．内シャント閉塞を認めたため入院し PTA 施行．閉塞部位は拡張が得られたが血管内に血栓の残存があり.
2019/03/12	返血部位を残存血栓より中枢側にずらして穿刺施行．脱血及び返血可能となったため血液透析（HD）施行．HD 問題なく終了できたため退院となった.
2019/03/13	シャント音の減弱が認められ，血栓の残存によるシャント狭窄と判断した.
2019/03/18	今後シャント再開塞が予想されるため心臓血管外科へコンサル．反対側（左前腕）に内シャント造設予定となった.
2019/03/20 （SAE 発現日）	入院．左前腕内シャント作成術施行.
2019/0321	経過問題なく退院したことを確認.
2019/04/01	左前腕創部抜糸．シャント音，スリル良好にて問題なく初穿刺を行った.
2019/06/24	右前腕内シャント狭窄の状態は変わりなく，今後の穿刺予定なし．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

治験薬投与開始前である2015年9月1日，2017年5月2日，2018年6月7日にも今回と同部位にシャント閉塞を認めPTA施行しているため，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），Facial paralysis（顔面麻痺），Shunt occlusion（シャント閉塞），Muscle spasms（筋痙縮），Dermatitis（皮膚炎），Skin exfoliation（皮膚剥脱），Abdominal pain（腹痛）

被験者識別コード J309101（MT-6548群）：Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄）

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					
Coronary artery stenosis 冠動脈狭窄	Coronary artery stenosis	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/02/05 （246 日目）	2019/07/02 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：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（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），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日，週 3 回），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），KETOPROFEN（適量，頓用），EVOCALCET（1 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.2 mL，1 回），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/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
2018/06/05～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/31～	MT-6548	150 mg/日
2019/03/01～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/04/02～2019/06/03	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/10	同意取得
2018/06/05	治療期間 I 期開始
2019/01/10	動作時息苦しさ自覚あり．透析・除水にて軽減あり．
2019/01/22	自覚症状改善なし．胸部 X 線写真（CX-P），心エコー，心電図（ECG）に異常所見なし．
2019/01/28	他院へ紹介受診，冠動脈 CT にて石灰化，狭窄病変を認めた．冠動脈造影検査（CAG）適応にて検査入院予約．
2019/02/05	（SAE 発現日）
2019/02/06	当院透析後，他院へ入院．
2019/02/07	CAG の結果，狭窄部位確認．①プラスグレル塩酸塩錠 3.75 mg ②ランソプラゾール OD 錠 15 mg ③ビソプロロールフマル塩酸塩錠 0.625 mg 各 1 錠 投与開始．ステント治療のため 2019/02/28 再入院となった．

日付	内容
2019/02/08	他院を退院し，当院透析実施．本人より「心臓の血管 3 本のうち 2 本が狭くなっていると言われた.」ことを聴取した.
2019/02/12	詳細については診療情報の提供がないため不明.
2019/02/28	活動時の息苦しさ同様，安静時は自覚症状なし．前日に自宅で下血あり．透析来院時，貧血症状著明．Hb = 8.3 g/dL まで下降あり当院緊急入院．輸血施行にて貧血改善あり．他院入院予約はキャンセルした．直腸潰瘍からの出血の可能性大にて絶食，補液にて経過観察．治験薬は 2019/03/01 より休薬.
2019/03/04	前日からと胸苦訴えありニトログリセリン 0.3 mg 使用にて症状消失. 不安定狭心症によるものと診断し，治療のため他院へ転院した．Hb = 11.0 g/dL 治験薬休薬中．赤血球造血刺激因子（ESA）製剤投与については転院先で検討. 経皮的冠動脈形成術施行．#6-7：狭窄 90%→0%，#11：狭窄 90%→50%. 胸痛，胸苦消失．貧血症状なく ESA 投与なし．2019/3/10 Hb = 8.1 g/dL.
2019/03/20	他院を退院．転帰を「軽快」と判断した.
2019/03/21	当院外来透析再開．入院中 ESA 未投与による Hb 低下あり救済治療のため治験薬休薬継続.
2019/04/02	貧血改善し，治験薬投与再開.
2019/06/03	治験薬投与終了.
2019/07/02	胸部症状なく，状態安定しているため，以降の追跡調査は不要，本事象の追跡を終了する.

治験責任医師コメント

長期透析による血管の経年変化による事象と考えるため, 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）

Chest discomfort（胸部不快感），Angina unstable（不安定狭心症），Vessel puncture site bruise（血管穿刺部位内出血），Diarrhoea（下痢），Rectal ulcer（直腸潰瘍），Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症），Shunt stenosis（シャント狭窄）

被験者識別コード J309101（MT-6548群）：Rectal ulcer（直腸潰瘍）

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					
Rectal ulcer 直腸潰瘍	Rectal ulcer	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/02/28 （269 日目）	2019/03/28 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：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（1997/-/-～持続），下痢（2019/2/13～2019/02/26），便秘（不明～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），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日，週 3 回），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），KETOPROFEN（適量，頓用），EVOCALCET（1 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.2 mL，1 回），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），PRASUGREL HYDROCHLORIDE（3.75 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE（2 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（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
2018/06/05～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/31～	MT-6548	150 mg/日
2019/03/01～2019/03/28	MT-6548	0 mg/日（休薬）

経過

日付	内容
2018/05/10	同意取得
2018/06/05	治療期間 I 期開始
2019/02/06	2019 年 1 月より息苦しさ自覚あり，冠動脈造影検査（CAG）のため他院入院．冠動脈狭窄あり．
2019/02/08	他院退院．冠動脈ステント挿入のため，2019/02/28 再入院予定となった．
2019/02/12	便秘にてセンノシド A，B 服用．
2019/02/19	1 週間程前から下痢が続いている，食欲もないと訴えあり．ロペラミド塩酸塩カプセル，酪酸菌（宮入菌）処方，その後は消化器症状やや改善したが，今度は硬便傾向とのこと．

日付	内容
2019/02/28 （SAE 発現日）	透析待合室で顔面蒼白，立ち上がれなくなっているところを発見され，ストレッチャーで移動．胸部 X 線写真（CX-P），ECG 結果，うっ血や心筋梗塞の所見なし．前日に下血があったことを聴取．Hb = 8.3 g/dL（2019/02/26：11.2 g/dL）にて消化管出血を疑い，当院へ即入院となった．他院入院キャンセルし，ブドウ糖−電解質液 200 mL 点滴にてルートキープ．貧血進行にて RBC 輸血 4 単位施行．内視鏡検査前の浣腸時，鮮血・血便あり．内視鏡検査の結果，直腸潰瘍と診断．検査中の新たな出血なし．絶食，補液にて経過観察．K = 4.3 のため，透析実施せず．本日治験薬（MT-6548）服用済み，2019/03/01 より治験薬一時休薬とした．
2019/03/01	下血なし．Hb=11.1 g/dl まで回復．週 3 回透析再開．
2019/03/03	貧血症状なし．絶食継続．
2019/03/04	胸苦訴えありニトログリセリン使用にて消失．不安定狭心症による胸部症状と考えられ，消化管出血のため入院治療を延期していた他院へ転院となった．Hb = 11.0 g/dL 治験薬休薬継続．同日に経皮的冠動脈形成術施行．胸部症状消失．
2019/03/21	経過良好にて 2019/03/19 自宅へ退院．2019/03/21 より当院外来透析再開した．院内採血にて Hb = 6.1 mg/dL 血便なし．転院先で赤血球造血刺激因子（ESA）使用しておらず腎性貧血進行．RBC 輸血 2 単位施行．エポエチンベータ（遺伝子組換え）注 3000 毎透析時開始．2019/03/23 にも RBC 輸血 2 単位施行．Hb = 8.8 mg/dL まで上昇．
2019/03/28	貧血改善あり．血便なし，便潜血陰性のため，当事象は回復したと判断．
2019/04/02	貧血の進行なし．状態が安定したことを確認し，エポエチンベータ（遺伝子組換え）中止，治験薬を再開した．

治験責任医師コメント

2019年2月下旬より硬便を排泄していたが，便による直腸擦過によりびらんを生じ，出血したと考えるため，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）

Chest discomfort（胸部不快感），Angina unstable（不安定狭心症），Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄），Vessel puncture site bruise（血管穿刺部位内出血），Diarrhoea（下痢），Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症），Shunt stenosis（シャント狭窄）

被験者識別コード J309102（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(Right upper lobe)	入院又は入院期間の延長 その他医学的に重要 軽度	2019/01/09（220 日目）	2019/01/22 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（1996/-/-～持続），2 型糖尿病（2000/09/08～持続），慢性副鼻腔炎（2018/11/20～持続），感冒（2018/10/29～2018/11/05），感冒（2018/11/30～2018/12/17），感冒(2018/12/26～持続)		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FLUNITRAZEPAM（2 mg/日），PARACETAMOL; TRAMADOL HYDROCHLORIDE（2 錠/日），DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（2 mg/日），FERRIC CITRATE（750 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日，週 4 回），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），RABBIT VACCINIA EXTRACT（2 錠/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（1.25 mg/日），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（5 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），FRUCTOSE; GLYCEROL（適量，頓用），ETILEFRINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日），DROXIDOPA（適量，頓用），HEPARIN SODIUM（2000 IU，1 回），PROTAMINE SULFATE（50 mL，1 回），HEPARIN SODIUM（5000 IU，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（1 g，1 回），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），CAMPHOR（適量，頓用），LEVOMENTHOL（適量，頓用），CYANOCOBALAMIN（適量，頓用），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（1 g/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（適量，頓用），EVOCALCET（1 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.2 mL，1 回），PRANLUKAST（450 mg/日），CARBOCISTEINE（1000 mg/日），FLUTICASONE FUROATE（3 mg/日），CEFDITOREN PIVOXIL（300 mg/日），BEPOTASTINE BESILATE（20 mg/日），BIXALOMER（1500 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），DIMEMORFAN PHOSPHATE（30 mg/日），CALCIUM CARBONATE（2250 mg/日），CARBOCISTEINE（750 mg/日），FOSFOMYCIN SODIUM（1000 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
2018/06/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/09/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/12/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，2 週に 1 回
2019/01/07	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
2018/05/11	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/12/26	悪寒，咽頭痛，咳嗽あり，感冒と診断．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配合顆粒，ジメモルファンリン酸塩処方にて経過観察．2018 年 10 月頃より断続的に感冒症状訴えあり．
2019/01/02	感冒症状改善せず，咳嗽，痰絡みありカルボシステイン錠追加処方．
2019/01/04	発熱 37.6°C インフルエンザ陰性．
2019/01/07	咳嗽持続，院内採血にて WBC = 14500，C 反応性蛋白（CRP）= 14.43 炎症反応強く，肺炎を疑う．ホスホマイシンナトリウム 1 g 点滴実施，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配合顆粒，ジメモルファンリン酸塩，カルボシステイン錠継続中．
2019/01/08	外来受診．ホスホマイシンカルシウム水和物錠処方．
2019/01/09（SAE 発現日）	透析前胸部 CT 撮影，右上葉に肺炎所見確認．入院勧めるも本人より翌日の希望あり．レボフロキサシン水和物点滴静注 500mg 点滴実施し，帰宅．
2019/01/10	肺炎治療のため入院．レボフロキサシン水和物点滴静注 500 mg 点滴を透析日に実施．
2019/01/16	院内採血にて CRP = 0.85 まで下降．発熱なし．本日レボフロキサシン水和物投与終了．
2019/01/22	呼吸器症状消失のため肺炎は回復したと判断，本日退院となった．

治験責任医師コメント

季節的な気温の変化による体力低下や易感染性あり，感冒の長期化，増悪による事象と考えるため，治験薬との因果関係はないと判断する．

2019年1月9日のCT所見により，加療のため入院が必要と判断しており，その時点で重篤と判断した理由の「上記に準じて重篤」に該当しているため，重篤と判断した理由を追加し，重篤と判断した日を2019/1/10から2019/1/9へ修正した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Peripheral artery occlusion（末梢動脈閉塞），Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄），Abdominal pain（腹痛），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Rhinorrhoea（鼻漏），Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎），Periodontitis（歯周炎），Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Arthritis（関節炎）

被験者識別コード J309102（darbepoetin群）：Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）

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					
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	Exacerbation of arteriosclerosis obliterans	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/02/07 （249 日目）	2019/02/20 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：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（1996/-/-～持続），2 型糖尿病（2000/09/08～持続），両下肢閉塞性動脈硬化症（2012/03/01～持続），前脛骨動脈閉塞（2018/8/30～2018/09/03），下肢動脈形成術（2018/09/03~2018/09/03）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FLUNITRAZEPAM（2 mg/日），PARACETAMOL; TRAMADOL HYDROCHLORIDE（2 錠/日），DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（2 mg/日），FERRIC CITRATE（750 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日，週 4 回），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），RABBIT VACCINIA EXTRACT（2 錠/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（1.25 mg/日），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（5 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），FRUCTOSE; GLYCEROL（適量，頓用），ETILEFRINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日），DROXIDOPA（適量，頓用），HEPARIN SODIUM（2000 IU，1 回），PROTAMINE SULFATE（50 mL，1 回），HEPARIN SODIUM（5000 IU，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（500 mL/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（1 g，1 回），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），CAMPHOR（適量，頓用），LEVOMENTHOL（適量，頓用），CYANOCOBALAMIN（適量，頓用），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（1 g/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（適量，頓用），EVOCALCET（1 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.2 mL，1 回），PRANLUKAST（450 mg/日），CARBOCISTEINE（1000 mg/日），FLUTICASONE FUROATE（3 mg/日），CEFDITOREN PIVOXIL（300 mg/日），BEPOTASTINE BESILATE（20 mg/日），BIXALOMER（1500 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），DIMEMORFAN PHOSPHATE（30 mg/日），CALCIUM CARBONATE（2250 mg/日），CARBOCISTEINE（750 mg/日），FOSFOMYCIN SODIUM（1000 mg/日），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），		

ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），HEPARINOID（適量，頓用），FOSFOMYCIN SODIUM（1 g/日，週 3 回），ALPROSTADIL（10 μg/日，週 3 回），BACITRACIN; NEOMYCIN SULFATE（適量/日，週 3 回），GENTAMICIN SULFATE（適量/日，週 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
2018/06/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2018/09/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/12/26	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，2 週に 1 回
2019/01/07～2019/02/04	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
2018/05/11	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/08/30	前脛骨動脈閉塞にて他院入院.
2018/09/03	下肢動脈形成術施行．血流回復にて翌日退院.
2019/01/07	左第 5 趾黒色潰瘍，圧痛，壊疽を認め，対症療法にて経過観察.
2019/01/23	透析時アルプロスタジル注，ホスホマイシンナトリウム静注点滴開始.
2019/02/07（SAE 発現日）	他院へ治療目的で入院.
2019/02/08	冠動脈造影検査（CAG）下肢造影検査の結果，前脛骨動脈，後脛骨動脈，腓骨動脈の完全閉塞を認めた.
2019/02/18	末梢血管インターベーション（EVT）施行により血流回復.
2019/02/20	他院を退院.
2019/02/22	当院にて透析再開．2019/02/20 を本事象の回復日とした.

治験責任医師コメント

本事象は閉塞性動脈硬化症に伴う下肢虚血の再発であり，基礎疾患である糖尿病及び長期透析に起因する血管閉塞によるものと考えられるため，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）

Peripheral artery occlusion（末梢動脈閉塞），Coronary artery stenosis（冠動脈狭窄），Abdominal pain（腹痛），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Rhinorrhoea（鼻漏），Chronic sinusitis（慢性副鼻腔炎），Periodontitis（歯周炎），Pneumonia（肺炎），Arthritis（関節炎）

被験者識別コード J309305（darbepoetin群）：Renal transplant（腎移植）

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 transplant 腎移植	Renal transplant	入院又は入院期間の延長 高度	2019/01/02 （213 日目）	2019/02/09 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：60 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2009/12/14～持続），慢性腎不全（1992/03/24～持続），二次性副甲状腺機能亢進症（2004/03/18～持続），高リン血症（2011/04/11～持続），急性心膜炎（2016/12/22～不明），発作性心房粗動（2017/07/16～不明），胃炎（不明～持続），大腸腺腫（不明～持続），免疫グロブリン A（IGA）腎炎（不明～持続），右眼網膜出血（不明～治癒）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： BACILLUS MESENTERICUS; CLOSTRIDIUM BUTYRICUM; ENTEROCOCCUS FAECALIS（2 錠/日），LANTHANUM CARBONATE（2250 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（20 mg/日），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（10 mg/日，週 3 回），MAXACALCITOL（10 µg/日，週 3 回），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（4 錠/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），MAXACALCITOL（5 µg/日，週 3 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（1 滴，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），MAXACALCITOL（7.5 µg/日，週 3 回），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（7.5 mg/日，週 3 回），BIXALOMER（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
2018/06/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，1 週に 1 回
2018/12/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/12/24	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2019/01/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 µg（休薬）
2019/01/09		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/07	同意取得．他院で腎移植待機リストへの登録記載があるが，同意取得時点で腎移植の既往及び移植予定はなかった．
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2019/01/02 （SAE 発現日）	当院透析室に他院より連絡あり，当該被験者が献腎移植に進むため即日入院となることを確認．この日治験ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の投与日であるが入院のために実施できないこと

日付	内容
2019/01/02（続き）	を担当治験コーディネーター（CRC）に詳細を連絡．担当 CRC 経由で被験者に詳細を聴取し術前の検査が終了した後に手術の可否が最終決定となる旨の報告を受ける．現時点では腎移植中止の可能性もあることから，治験継続と判断し，手術完了を確認後に治験の中止判断とすることとした．同日手術実施施設である他院に当該被験者が治験に参加中であることを明記した手紙を送付.
2019/01/04	担当 CRC 経由で被験者は 2019/01/04 夕方より手術が決定したこと，術前処置で治験薬を含む持参薬はすべて内服中止となっている旨を聴取した報告を受けた.
2019/01/09	被験者の家族より連絡があり，被験者は 2019/01/04 に腎移植術が終了したことを確認したため，治験中止判断.
2019/01/17	他院より治験参加連絡の返信手紙を受領．2019/01/04 当該被験者が同種死体腎移植術を実施した旨を文書で確認．その他更新情報はなし.
2019/02/13	被験者より CRC に 2019/02/09 に病棟都合により退院した旨の連絡があったことの報告を受けた．被験者より体調は良好で自宅療養し過ごしていることを確認.
2019/02/18	他院より当該被験者の入院経過の返書を受領．2019/02/02 に尿管の通過障害があり移植腎に腎瘻を増設するが腎織機能については良好なため 2019/02/04 より血液透析を完全離脱し，尿管の通過障害は他院の継続受診でフォローしていく旨を確認した.
2019/02/20	移植した腎臓機能は良好にて当該事象は回復と判断，また尿管通過障害については他院の継続フォローを確認していることから被験者の安全性は確保されていると考える.

治験責任医師コメント

本事象は献腎移植目的の入院及び手術に伴い発現したため, 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）

Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J309605（darbepoetin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 軽度	2019/02/05 （259 日目）	2019/02/06 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：40 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2008/05/27～持続），多発嚢胞腎（2008/05/27～持続），高血圧症（2013/02/20～持続），下肢閉塞性動脈硬化症（2016/09/16～持続），内シャント狭窄拡張手術（2018/04/24～2018/04/25）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FERRIC CITRATE（750 mg/日），VALSARTAN（80 mg/日，非透析日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），CALCITRIOL（0.25 μg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（1000 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），CLINDAMYCIN PHOSPHATE（適量/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），CALCIUM CARBONATE（500 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），PRONASE（20000 U，1 回），DIMETICONE（100 mg，1 回），LIDOCAINE（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
2018/05/23～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/06/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/07/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/08/01	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）	10 μg，1 週に 1 回
2018/10/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/10/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/11/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2019/01/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2019/02/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/27	同意取得
2018/05/23	治療期間 I 期開始
2018/11/26	経皮的血管形成術（PTA）後シャントエコー実施.

日付	内容
2019/01/26	当院血管外科にて造影検査及び血管内治療（拡張術）が必要と判断された.
2019/02/05 （SAE 発現日）	当院外科に入院.
2019/02/06	当院外科にて，経皮的血管拡張術実施. 手術により症状回復し，治療完了のため退院.
2019/02/08	退院後，症状確認し症状回復．よって，2019/02/06 退院をもって回復と判断し追跡終了.

治験責任医師コメント

本事象の発現は，シャント血流の変化による局所的な問題が原因であり，治験薬との因果関係は「否定できる」と判断する.

本治験の規定検査実施内容は通常診療で行う検査と相違ないため, 本事象と治験参加との因果関係も「関連なし」と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Acne（ざ瘡），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Diarrhoea（下痢），Hyperparathyroidism（副甲状腺機能亢進症），Mediastinal mass（縦隔腫瘤）

被験者識別コード J309605（darbepoetin群）：Mediastinal mass（縦隔腫瘤）

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					
Mediastinal mass 縦隔腫瘤	Anterior mediastinal mass	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/06/14（388 日目）	2019/07/12 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：40 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2008/05/27～持続），多発嚢胞腎（2008/05/27～持続），高血圧症（2013/02/20～持続），下肢閉塞性動脈硬化症（2016/09/16～持続），腺腫様甲状腺腫（2015/05/13～持続），慢性心不全（2018/03/05～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FERRIC CITRATE（750 mg/日），VALSARTAN（80 mg/日，非透析日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），CALCITRIOL（0.25 µg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（1000 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），CLINDAMYCIN PHOSPHATE（適量/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），CALCIUM CARBONATE（500 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），PRONASE（20000 U，1 回），DIMETICONE（100 mg，1 回），LIDOCAINE（適量，1 回），MIDAZOLAM（適量，1 回），LIDOCAINE（5 mg，1 回），IOPROMIDE（適量，1 回），PROTAMINE SULFATE（適量，1 回），FLUMAZENIL（適量，1 回），EVOCALCET（1 mg/日），IOPAMIDOL（適量，1 回），EVOCALCET（2 mg/日），DARBEPOETIN ALFA（30 µg/日，週 1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，2 週に 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
2018/05/23～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，1 週に 1 回
2018/06/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/07/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/08/01	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）	10 µg，1 週に 1 回
2018/10/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/10/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/11/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，1 週に 1 回
2019/01/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2019/02/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2019/03/20～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2019/04/24～2019/05/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/27	同意取得
2018/05/23	治療期間 I 期開始
2019/04/26	CT 撮影実施し，縦隔のリンパ節腫脹の疑いにより造影 CT 撮影指示.
2019/05/08	造影 CT 撮影実施し，前縦隔腫瘍疑いにより 12 mm の腫瘤あり.
2019/06/03	他院呼吸器外科に通院開始し検査等実施.
2019/06/10	2019/06/08 頃より左鎖骨下痛及び肩痛の主訴あり．アセトアミノフェン処方.
2019/06/12	2019/06/10 からの疼痛継続により CT 撮影実施（腫瘤が大きくなっていることを確認．他院での受診指示）.
2019/06/13	他院受診し，前縦隔腫瘍が大きくなり 2019/06/14 より入院指示.
2019/06/14 （SAE 発現日）	他院呼吸器外科に入院治療開始. 造影 CT にて，腫瘤の大部分は造影効果なく，血腫である疑い．生検を行わず，左胸水に対し，胸腔ドレーン留置.
2019/06/18	胸腔ドレーン抜去した.
2019/06/21	他院呼吸器外科より当医院に 2019/06/21 付で報告書が届き，傷病名は縦隔腫瘍であり，2019/06/25 に手術予定である旨連絡あり．手術にて最終診断にいたるものと考えられるがまだ最終診断にいたっていないため未回復と判断.
2019/06/25	胸骨正中切開縦隔腫瘍切除術＋縦隔血腫除去術｛腫瘍は縦隔血腫の中に存在し，一塊として除去．術中出血約 700 mL．術中輸血は赤血球濃厚液（RCC）4 単位｝
2019/06/26	ドレーン 2 本とも抜去.
2019/06/28	家族より電話にて，予定通り 2019/06/25 に手術終了の報告あり.
2019/07/06	退院.
2019/07/08	当院にて透析再開．診療情報提供書にて縦隔腫瘍は異所性副甲状腺腫可能性ありとの情報. また細胞診断結果は 1 ケ月ほど要すると被験者に医師より話があった旨聴取した.
2019/08/26	他院受診. 同日，診療情報提供書（細胞診結果 2019/08/21 発行，診療情報提供書 2019/08/22 発行）当院にて受領. 病理結果において悪性所見は認められず，縦隔腫瘍（異所性副甲状腺腫）及び縦隔血腫であったと記載され，次回他院の経過を観察するための受診が 1 年後と記載されていたことから，回復したと判断した.

治験責任医師コメント

【治験薬との因果関係】

本事象の発現は，治験薬との関連性は低いと考えられるが，治験開始前には認められなかった縦摘腫瘤が発現したことから，治験薬との因果関係がないとは断定できないが，治験薬との関連性を疑うべき，合理的理由が現時点では見当たらないため，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断する.

【治験との因果関係】

本治験の規定検査実施内容は通常診療で予定されていた検査であり, 本事象と治験参加との因果関係は「関連なし」と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Acne（ざ瘡），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Diarrhoea（下痢），Shunt stenosis（シャント狭窄），Hyperparathyroidism（副甲状腺機能亢進症）

被験者識別コード J309801（MT-6548群）：Hydrocele male infected（感染性陰嚢水瘤）

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					
Hydrocele male infected 感染性陰嚢水瘤	Infectious right testicles hydrocele	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/01/07 （239 日目）	2019/02/01 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：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/-/-～持続），右陰嚢水腫（2016/-/-～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），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），UREA（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），GLUCOSE（250 mL/日），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; CYSTEINE; GLUTAMIC ACID; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（300 mL/日），SULBACTAM SODIUM（1 g/日），PARACETAMOL（200 mg，1 回），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），APRONAL; CAFFEINE; PARACETAMOL; PROPYPHENAZONE（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（7.5 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
2018/05/14～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/11～	MT-6548	450 mg/日
2018/12/03～	MT-6548	300 mg/日
2019/01/16～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/01/21～2019/02/01	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/13	同意取得
2018/05/14	治療期間 I 期開始
2018/05/24	右陰嚢水腫穿刺 排液 180 mL
2018/10/17	右陰嚢水腫穿刺 排液 300 mL
2018/12/12	右陰嚢水腫穿刺 排液 365 mL．培養提出．
2019/01/05	右陰嚢水腫穿刺 混濁した排液 460 mL．培養提出．
2019/01/07 （SAE 発現日）	透析後，右陰嚢水腫の手術予定にて入院．

日付	内容
2019/01/09	右陰嚢水腫根治術を予定していたが，精巣固有鞘膜の肥厚，癒着，炎症が強く右精巣摘出術施行.
2019/01/10	右陰嚢腫大あり，血腫認めた. 緊急手術の可能性あり，他院へ転院.
2019/01/14	家族より転院先にて 2019/01/11 に血腫切除術を無事終了したとの情報入手．転院中のため，予定していたダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の投与を実施できず.
2019/01/15	転院先にて輸血実施の旨を確認．詳細については不明．Hb 値の急激な上昇の可能性を否定できず，治験薬｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及び MT-6548 錠｝の休薬を判断. MT-6548 錠については家族を介して，2019/01/16 分より休薬するよう被験者へ伝達した.
2019/01/16	術後経過良好にて当院に転院となった.
2019/01/18	右陰嚢腫脹，浸出液あり．創部ガーゼ保護.
2019/01/21	検査結果 Hb 値 8.3 g/dL．治験薬｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及び MT-6548 錠｝再開とした.
2019/01/28	2019/01/26 より発熱あり．インフルエンザ検査陰性．風邪症状訴えなし．陰嚢の腫脹，出血，疼痛ないが創部からの感染懸念されるため，抗生剤投与開始.
2019/02/01	陰嚢部の感染兆候なし．抗生剤投与後の発熱なく本日で投与終了. 全身状態落ち着いているため，本日透析後に退院となった.

治験責任医師コメント

今回の事象は，陰嚢水腫を繰り返し穿刺していたことによる感染と考えられる．治験薬投与期間中の状態悪化なく，治験薬との因果関係は否定的である.

手術目的にて入院となったため，本事象を重篤と判断した.

2019/02/01回復とする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pneumonia（肺炎）, Decreased appetite（食欲減退）, Acquired hydrocele（後天性陰嚢水瘤）, Contusion（挫傷）, Gastroenteritis（胃腸炎）, Headache（頭痛）, Scrotal haematoma（陰嚢血腫）, Pyrexia（発熱）, Blister（水疱）, Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛）, Pulmonary oedema（肺水腫）, Thermal burn（熱傷）, Subdural haematoma（硬膜下血腫）

被験者識別コード J309801（MT-6548群）：Scrotal haematoma（陰嚢血腫）

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					
Scrotal haematoma 陰嚢血腫	Scrotal haematoma Right	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/01/10 （242 日目）	2019/02/01 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：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/-/-～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），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），UREA（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），GLUCOSE（250 mL/日），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; CYSTEINE; GLUTAMIC ACID; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（300 mL/日），SULBACTAM SODIUM（1 g/日），PARACETAMOL（200 mg，1 回），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），APRONAL; CAFFEINE; PARACETAMOL; PROPYPHENAZONE（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（7.5 mg/日），FENTANYL CITRATE（0.1 mg，1 回），REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE（2 mg，1 回），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; CYSTEINE; GLUTAMIC ACID; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（200 mL，1 回），DESFLURANE（30 mL，1 回），PROPOFOL（20 mL，1 回），ROCURONIUM BROMIDE（5 mL，1 回），EPHEDRINE HYDROCHLORIDE（40 mg，1 回），SUGAMMADEX SODIUM（200 mg，1 回），NALOXONE HYDROCHLORIDE（0.2 mg，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（200 mL，1 回），CEFOPERAZONE SODIUM; SULBACTAM SODIUM（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，投与間隔
2018/05/14～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/11～	MT-6548	450 mg/日
2018/12/03～	MT-6548	300 mg/日
2019/01/16～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/01/21～2019/02/01	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/13	同意取得
2018/05/14	治療期間 I 期開始
2019/01/07	透析後，右陰嚢水腫の手術予定にて入院.
2019/01/09	右陰嚢水腫根治術を予定していたが，精巣間有鞘膜の肥厚，癒着，炎症が強く右精巣摘出術施行.
2019/01/10 （SAE 発現日）	午前中に透析施行．夕方より右陰嚢腫大あり. 腹部エコーと腹部 CT 撮影し血腫認めた. 緊急手術の可能性あり他院へ救急搬送．診療情報提供書送付.
2019/01/14	家族より転院先にて 2019/01/11 血腫切除術を無事終了したとの情報入手. 転院中のため，予定していたダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の投与を実施できず.
2019/01/15	転院先にて輸血実施の旨を確認．詳細については不明．Hb 値の急激な上昇の可能性を否定できず，治験薬｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及び MT-6548 錠｝の休薬を判断．MT-6548 錠については家族を介して，2019/01/16 分より休薬するよう被験者へ伝達した.
2019/01/16	術後経過良好にて当院に転院となった. 2019/01/11，2019/01/12 に輸血 2 単位ずつ施行，2019/01/16 ドレーン抜去の情報を入手. 2019/01/15 付の血液検査にて Hb 8.6 g/dL.
2019/01/18	右陰嚢腫脹．浸出液ありガーゼにて保護，創部の痛み自制内.
2019/01/21	検査結果 Hb 8.3 g/dL．治験薬再開とした.
2019/01/22	陰嚢腫脹，浸出液なし.
2019/01/28	2019/01/26 より発熱あり．インフルエンザ検査陰性．風邪症状なく全身状態変わりなし．創部からの感染懸念されるため抗生剤投与開始.
2019/02/01	抗生剤投与後の発熱なく本日で投与終了. 全身状態落ち着いているため，本日透析後に退院となった.

治験責任医師コメント

今回の事象は，右精巣摘出術後，透析の際に使用した抗凝固剤が原因と考えられる.

抗凝固剤の種類変更後は血腫出現なく，治験薬投与再開後も状態安定しているため治験薬との因果関係は否定的と判断.

手術目的にて他院転院．元々当該被験者は感染性右陰嚢水腫のため，2019/01/07より当院に入院をしていたが，入院期間の延長となったため，本事象を重篤と判断した.

2019/02/01回復とする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pneumonia（肺炎），Decreased appetite（食欲減退），Acquired hydrocele（後天性陰嚢水瘤），Contusion（挫傷），Gastroenteritis（胃腸炎），Headache（頭痛），Hydrocele male infected（感染性陰嚢水瘤），Pyrexia（発熱），Blister（水疱），Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛），Pulmonary oedema（肺水腫），Thermal burn（熱傷），Subdural haematoma（硬膜下血腫）

被験者識別コード J309801（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	Pneumonia(Right)	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/05/23 （375 日目）	2019/05/29 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：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/-/-～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），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），UREA（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），GLUCOSE（250 mL/日），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; CYSTEINE; GLUTAMIC ACID; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（300 mL/日），SULBACTAM SODIUM（1 g/日），PARACETAMOL（200 mg，1 回），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），APRONAL; CAFFEINE; PARACETAMOL; PROPYPHENAZONE（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（7.5 mg/日），FENTANYL CITRATE（0.1 mg，1 回），REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE（2 mg，1 回），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; CYSTEINE; GLUTAMIC ACID; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（200 mL，1 回），DESFLURANE（30 mL，1 回），PROPOFOL（20 mL，1 回），ROCURONIUM BROMIDE（5 mL，1 回），EPHEDRINE HYDROCHLORIDE（40 mg，1 回），SUGAMMADEX SODIUM（200 mg，1 回），NALOXONE HYDROCHLORIDE（0.2 mg，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（200 mL，1 回），CEFOPERAZONE SODIUM; SULBACTAM SODIUM（1 g/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg，2 回），CEFOPERAZONE SODIUM; SULBACTAM SODIUM（1 g，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 2 回），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），CHLORHEXIDINE GLUCONATE（適量，頓用），GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CEFDITOREN PIVOXIL（300 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
2018/05/14～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/11～	MT-6548	450 mg/日
2018/12/03～	MT-6548	300 mg/日

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2019/01/16～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/01/21～	MT-6548	450 mg/日
2019/02/18～	MT-6548	600 mg/日
2019/04/01～	MT-6548	450 mg/日
2019/04/15～2019/05/13	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/13	同意取得
2018/05/14	治療期間 I 期開始
2019/05/13	治療期間 52 週評価のため被験者来院.
2019/05/23 （SAE 発現日）	発熱あり．胸部 X 線で右胸水あり．肺炎を認め治療目的にて入院. 抗生剤投与開始.
2019/05/27	後観察期間終了．抗生剤投与終了．微熱みられるが，胸部 X 線撮影．微熱続いているため経過観察.
2019/05/29	解熱にて肺炎回復.

治験責任医師コメント

今回の事象は5月13日に治験薬の投与が終了していることから，因果関係は否定的と判断.
点滴治療目的にて入院となったため，本事象を重篤と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Decreased appetite（食欲減退），Acquired hydrocele（後天性陰嚢水瘤），Contusion（挫傷），Gastroenteritis（胃腸炎），Headache（頭痛），Hydrocele male infected（感染性陰嚢水瘤），Scrotal haematoma（陰嚢血腫），Pyrexia（発熱），Blister（水疱），Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛），Pulmonary oedema（肺水腫），Thermal burn（熱傷），Subdural haematoma（硬膜下血腫）

被験者識別コード J309801（MT-6548 群）：Subdural haematoma（硬膜下血腫）

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					
Subdural haematoma 硬膜下血腫	Chronic subdural hematoma(Left)	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/05/24 （376 日目）	2019/06/21 回復	該当なし	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（2011/-/-～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），TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE（0.2 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），UREA（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），GLUCOSE（250 mL/日），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; CYSTEINE; GLUTAMIC ACID; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（300 mL/日），SULBACTAM SODIUM（1 g/日），PARACETAMOL（200 mg，1 回），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），APRONAL; CAFFEINE; PARACETAMOL; PROPYPHENAZONE（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（7.5 mg/日），FENTANYL CITRATE（0.1 mg，1 回），REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE（2 mg，1 回），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; CYSTEINE; GLUTAMIC ACID; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（200 mL，1 回），DESFLURANE（30 mL，1 回），PROPOFOL（20 mL，1 回），ROCURONIUM BROMIDE（5 mL，1 回），EPHEDRINE HYDROCHLORIDE（40 mg，1 回），SUGAMMADEX SODIUM（200 mg，1 回），NALOXONE HYDROCHLORIDE（0.2 mg，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（200 mL，1 回），CEFOPERAZONE SODIUM; SULBACTAM SODIUM（1 g/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg，2 回），CEFOPERAZONE SODIUM;SULBACTAM SODIUM（1 g，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 2 回），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），CHLORHEXIDINE GLUCONATE（適量，頓用），GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CEFDITOREN PIVOXIL（300 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
2018/05/14～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/11～	MT-6548	450 mg/日
2018/12/03～	MT-6548	300 mg/日
2019/01/16～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/01/21～	MT-6548	450 mg/日
2019/02/18～	MT-6548	600 mg/日
2019/04/01～	MT-6548	450 mg/日
2019/04/15～2019/05/13	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/13	同意取得
2018/05/14	治療期間 I 期開始
2019/05/13	治療期間 52 週評価のため被験者来院.
2019/05/23	発熱あり．胸部 X 線で右胸水あり．肺炎を認め治療目的にて入院. 抗生剤投与開始.
2019/05/24（SAE 発現日）	歩行時のふらつきみられ脳血管障害の可能性あり．透析終了後，頭部 MRI 検査施行．左慢性硬膜下血腫認める.
2019/05/27	後観察期間終了.
2019/05/28	左慢性硬膜下血腫穿孔洗浄術施行.
2019/05/29	頭部 CT 結果にて血腫消失を確認．術後経過良好，状態軽快.
2019/05/30	脳室ドレーン抜去．経口摂取開始.
2019/06/04	創部全抜糸.
2019/06/21	透析終了後，軽快退院.

治験責任医師コメント

今回の事象は5月13日に治験薬の投与が終了していることから，因果関係は否定的と判断.

頭部MRI検査の結果, 慢性硬膜下血腫を認めたため穿孔洗浄術予定にて入院の延長にあたるとして本事象を重篤と判断した.

2019/06/21退院をもって回復とする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pneumonia（肺炎）, Decreased appetite（食欲減退）, Acquired hydrocele（後天性陰嚢水瘤）, Contusion（挫傷）, Gastroenteritis（胃腸炎）, Headache（頭痛）, Hydrocele male infected（感染性陰嚢水瘤）, Scrotal haematoma（陰嚢血腫）, Pyrexia（発熱）, Blister（水疱）, Musculoskeletal chest pain（筋骨格系胸痛）, Pulmonary oedema（肺水腫）, Thermal burn（熱傷）

被験者識別コード J310304（MT-6548群）：Decreased appetite（食欲減退）

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					
Decreased appetite 食欲減退	Anorexia	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/03/22 （291 日目）	2019/05/07 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：81 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/11/02～持続），慢性腎臓病（2011/10/07～持続），甲状腺機能低下症（2014/10/28～持続），慢性残胃炎（1955/-/-～持続），狭心症（21997/-/-～持続），胃切除（胃 2/3 摘出，多発性ポリープ）（1955/-/-～1955/-/-），ペースメーカー挿入（2015/4/24～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），FEBUXOSTAT（10 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（75 µg/日），ISOSORBIDE DINITRATE（40 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（1.5 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），CALCITRIOL（1 µg/日，週 3 回），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（100 µg/日），LEVOFLOXACIN（6 滴/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），ETIZOLAM（適量，頓用），ETIZOLAM（1 mg/日），CARBOHYDRATES NOS; ELECTROLYTES NOS; LIPIDS NOS; PROTEINS NOS; VITAMINS NOS（適量，頓用），LIDOCAINE（0.5 g，1 回），LIDOCAINE（5 mL，1 回），LIDOCAINE（2 mL，1 回），DIMETICONE（10 mL，1 回），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（6 滴，1 回），MOSAPRIDE CITRATE（15 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），DOMPERIDONE（30 mg/日），CARBOCISTEINE（750 mg/日），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（45 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（20 mg/日），HERBAL POLLEN NOS（Cernilton tablet）（4 錠/日），HERBAL POLLEN NOS（Cernilton tablet）（6 錠/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（125 µg/日），CEFPODOXIME PROXETIL（200 mg/日），SILODOSIN（4 mg/日），ETIZOLAM（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，投与間隔
2018/06/05～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/03～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/21～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/04～2019/03/21	MT-6548	150 mg/日
2019/03/26		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/24	同意取得
2018/06/05	治療期間 I 期開始
2018/07/03	夏バテ気味で食欲減退したとの訴えあり，その後も食欲低下の状態が続いていた.
2018/08/30	食欲低下が続いており体調よくないとの訴えあり. 最近胃カメラ検査していないため他院で検査予定となった. 栄養剤希望でたん白アミノ酸製剤経腸用液を頓用で処方. その後，食欲改善，低下を繰り返した.
2018/09/15	2018/09/14 他院にて胃カメラ検査施行し，合併症である残胃炎の診断であったことを聴取した.
2018/09/20	エソメプラゾールマグネシウム水和物（20 mg×1）開始.
2018/11/29	食欲不振が続いており，エソメプラゾールマグネシウム水和物服用後も変化なしとの判断で，モサプリドクエン酸塩水和物（5 mg×3）処方開始.
2018/12/03	モサプリドクエン酸塩水和物内服後も食欲不振は変わらず，中止となった.
2019/01/10	食欲不振変わらないためモサプリドクエン酸塩水和物（5 mg×3），ドンペリドン（10 mg×3）処方開始.
2019/02/28	食欲不振変わらず，内服薬再考しエソメプラゾールマグネシウム水和物，モサプリドクエン酸塩水和物，ドンペリドンを中止し，ボノプラザンフマル酸塩（20 mg×1）処方開始.
2019/03/19	先週より状態悪化しており，家族も入院希望のため，他院へ紹介状作成し 2019/03/22 受診の指示をした.
2019/03/22 （SAE 発現日）	他院地域連携室スタッフより入院となったと連絡あり.
2019/03/26	他院地域連携室スタッフより MT-6548 錠の最終服薬日が 2019/03/21 であること，入院時から本日まで赤血球造血刺激因子（ESA）製剤の投与はないことを聴取した. また，MT-6548 錠の残薬は家族の方にお渡しし，ご自宅で保管をしていただくよう依頼し，退院後当院来院時に持参するよう伝えていただいた. 本事象の治療を優先とするため治験中止と判断した.
2019/04/08	本人より連絡があり 2019/04/07 に退院，2019/04/09 から当院での透析を再開するとのことを聴取した.
2019/04/09	治験薬回収，中止時の採血，心電図，レントゲンの実施. 入院先の診療情報提供書より，入院時の胸部 Xp，CT にて著明な両側胸水と心肥大を認めたため，透析で除水を進め，最終的にドライウェイト（Dw） 52.5 kg まで除水し退院となったことを確認した. 入院中頭部 CT，上部消化管内視鏡検査（FGS）を施行したが，食欲不振につながるような病変は認められなかったとのこと. 入院中は食事もしっかり摂れていたとのことで，2019/04/07 の退院をもって転帰を軽快と判断した.
2019/07/16	本事象は治験薬との関連はなくまた，症状も悪化傾向になく安定しているため，2019/05/07 の追跡期間終了をもって転帰軽快のまま本試験での追跡を終了する.

治験責任医師コメント

2018/07/03発現の有害事象「食欲不振」の経過観察中であり，食欲の改善と低下を繰り返していたが，ヘモグロビン値は安定しており，消化器症状によるものと考えられ精査目的で入院となる．治験薬との関連はないと考える．

本事象に対し入院加療を行うことが望ましいとの判断であったことから，有害事象の程度を中等度とした．

入院により重篤と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Conjunctivitis（結膜炎），Insomnia（不眠症），Faeces soft（軟便），Deafness（難聴），Upper respiratory tract infection（上気道感染），Prostatitis（前立腺炎），

被験者識別コード J310307（MT-6548群）：Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）

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					
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	obstractive arterios clerosis of lower extremities aggravated	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/05/10 （341 日目）	2019/05/25 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：73 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2005/01/11～持続），下肢閉塞性動脈硬化症（2017/05/17～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LEVOTHYROXINE SODIUM（75 μg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（2250 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），CALCITRIOL（1 μg/日，週 3 回），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日，週 3 回），IBANDRONATE SODIUM（1 mg/日），KETOPROFEN（適量，頓用），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），EVOCALCET（1 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE（6 滴，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），LEVOTHYROXINE SODIUM（100 μg/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
2018/06/04～	MT-6548	300 mg/日
2018/10/01～	MT-6548	450 mg/日
2018/10/29～	MT-6548	600 mg/日
2018/12/17～	MT-6548	450 mg/日
2019/01/21～	MT-6548	300 mg/日
2019/04/01～	MT-6548	450 mg/日
2019/04/29～2019/05/13	MT-6548	600 mg/日
2019/05/13		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/30	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2019/03/04	歩行時，両下肢痛あり.
2019/03/11	被験者より 2019/03/09 他院 A 血管外科再診し，CT 施行 2019/04/02 MRI・足関節上腕血圧比（ABI）予定，2019/04/13 CT・MRI・ABI の結果説明予定となったことを聴取した.

日付	内容
2019/04/03	被験者より 2019/04/02 他院 A にて MRI・ABI 施行したことを聴取した.
2019/04/15	被験者より 2019/04/13 他院 A で CT・MRI・ABI の結果から，下肢閉塞性動脈硬化症の精査目的のため，2019/04/17 他院 B へ紹介受診予定となったことを聴取した.
2019/04/18	被験者より 2019/04/17 の他院 B 受診にて下肢閉塞性動脈硬化症の精査目的のため，検査入院予定となったことを聴取した.
2019/05/10 （SAE 発現日）	被験者より 2019/05/10 当院での透析後他院 B に検査入院したことを聴取した.
2019/05/13	他院 B より，2019/05/17 に下肢閉塞性動脈硬化症の手術予定となったとの連絡を受けた. 被験者の安全性を考慮して治験中止と判断した. 2019/05/14 より治験薬（MT-6548 またはプラセボ）の服薬を中止するよう被験者に連絡した.
2019/05/27	2019/05/17 右腋窩動脈－右総大腿動脈バイパス施行，その後経過良好にて 2019/05/25 退院となったことを被験者より聴取した. 下肢閉塞性動脈硬化症に対してその後のフォローも不要とのことで，2019/05/25 の退院をもって転帰回復と判断した.

治験責任医師コメント

今回の病変は合併症である下肢閉塞性動脈硬化症の経過観察にて判明しており，治験薬投与開始からの時間的経過も鑑み治験薬が誘因となって本事象が悪化したとは考えにくく，治験薬との関連はないと考える．本事象により日常生活に多少の支障が出ていることから，有害事象の程度を中等度と判断した.

入院により重篤と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Vomiting（嘔吐），Carotid artery stenosis（頚動脈狭窄）

被験者識別コード J310402（MT-6548群）: Squamous cell carcinoma of skin（皮膚有棘細胞癌）

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					
Squamous cell carcinoma of skin 皮膚有棘細胞癌	Spinocellular carcinoma (Forehead)	その他医学的に重要 軽度	2019/06/11 （366 日目）	2018/07/08 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：74 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2009/12/04～持続），慢性腎臓病（2009/12/04～持続），頭部慢性湿疹（不明～持続），顔面火傷（1945/-/-～年月日不明）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（50 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（750 mg/日），FOLIC ACID（15 mg/日），POLAPREZINC（150 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（5 g/日），EFONIDIPINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日，週 1 回），DROXIDOPA（200 mg/日，透析日），CARVEDILOL（5 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 1 回），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），CILOSTAZOL（200 mg/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量，頓用），SALICYLIC ACID（適量，1 日に 1～2 回），DIFLUPREDNATE（適量，1 日に 1～2 回），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量，1 日に 1～2 回），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），EVOCALCET（1 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），EVOCALCET（3 mg/日），EVOCALCET（4 mg/日），METOPROLOL TARTRATE（20 mg，1 回），IOPAMIDOL（適量，1 回），GLYCERYL TRINITRATE（適量，1 回），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），PARACETAMOL（600 mg/日），IOHEXOL（適量，2 回），SODIUM BICARBONATE（適量，2 回），HEPARIN SODIUM（適量，2 回），NICORANDIL（適量，2 回），DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（6 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量，1 日に 2～3 回），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日，非透析日），CEFAZOLIN SODIUM PENTAHYDRATE（適量，1 回），DOXAZOSIN MESILATE（1 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量，頓用），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 3 回），TELMISARTAN（80 mg/日），NILVADIPINE（8 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，2 回），DOXAZOSIN MESILATE（4 mg/日），CILNIDIPINE（5 mg/日），RUPATADINE FUMARATE（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
2018/06/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/16～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/13～2019/06/09	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/27	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2019/06/11	（SAE 発現日）
2019/06/24	下記について，被験者より聴取した． 2019/06/11，定期受診中の他院 A 皮膚科にて，頭部慢性湿疹の額の傷がなかなか治らない旨相談し，顔面火傷の痕があることから念のため細胞を採取し検査することとなった． 2019/06/18，他院 A 皮膚科にて，皮膚癌疑いとの検査結果により他院 B に紹介された．
2019/06/26	他院 B にて 2019/06/25 に各種検査を行った旨，被験者より聴取した．
2019/07/03	2019/07/02 に他院 B を受診した際の診療情報提供書を入手した．事象名は前額部有棘細胞癌．40 mm × 25 mm 大の潰瘍があり， 2019/07/16 他院 B に入院し，2019/07/31 に全身麻酔にて拡大切除及び植皮術を施行予定とのこと．また，他の部位に転移はないとの説明を受けた旨，被験者より聴取した．
2019/07/08	本事象は，治験薬との関連はなく，回復までに時間を要するため，治験での追跡は不要と判断し，2019/07/08 をもって本事象の追跡を終了とした．
2019/08/21	他院 B の診療情報提供書より，2019/07/16 に他院 B に入院， 2019/07/31 に全身麻酔下で皮膚悪性腫瘍摘出術，分層植皮術，左頚部センチネルリンパ節生検を施行，2019/08/12 に経過良好のため退院したことを確認した．経過良好のため，転帰を軽快とした．

治験責任医師コメント

幼少期に顔面火傷の既往があり，その痕が経年により癌化した可能性が高く，治験薬が誘因となって本事像が発現したとは考えにくいため，治験薬との関連はないと考える．

悪性腫瘍の発現により重篤と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Myocardial ischaemia（心筋虚血），Hyperparathyroidism secondary（続発性副甲状腺機能亢進症），Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Cerebellar infarction（小脳梗塞），Drug eruption（薬疹），Retinal haemorrhage（網膜出血），Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）

被験者識別コード J310407（darbepoetin 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	Worsening of Ischaemic heart disease	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/01/29 （233 日目）	2019/01/31 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：59 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2010/11/15～持続），慢性腎臓病（2009/12/04～持続），虚血性心疾患(2014/05/16～持続），狭心症(2014/05/16～持続)，高血圧（不明～持続），脂質異常症（不明～持続），慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（不明～持続），2 型糖尿病（不明～持続），経皮的冠動脈形成術（PCI）及び冠動脈ステント留置術（2014/05/30～2014/06/01，2014/6/27～2014/06/29，2015/04/17～2015/04/19，2015/11/10～2015/11/12，2016/10/13～2016/10/16）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： NICORANDIL（15 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），FERRIC CITRATE（750 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（500 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID; CLOPIDOGREL BISULFATE（1 錠/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（5 mg/日），DILTIAZEM HYDROCHLORIDE（100 mg/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），SODIUM PICOSULFATE（10 mg/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），DULAGLUTIDE（0.75 mg/日，週 1 回），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 2 回），MILNACIPRAN HYDROCHLORIDE（150 mg/日），BROMAZEPAM（10 mg/日），MIANSERIN HYDROCHLORIDE（30 mg/日），MIRTAZAPINE（45 mg/日），CHLORPROMAZINE HYDROCHLORIDE（25 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（10 mg/日），FLUNITRAZEPAM（2 mg/日），DIQUAFOSOL TETRASODIUM（12 滴/日，1 日に 6 回），INSULIN DEGLUDEC（26 U/日），AMEZINIUM METILSULFATE（適量，頓用），SULTAMICILLIN TOSILATE（適量，頓用），AMOXICILLIN TRIHYDRATE; CLAVULANATE POTASSIUM（2 錠/日），PARACETAMOL（適量，頓用），SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM（1 錠/日），INSULIN DEGLUDEC（28 U/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量/日，1 日に 2～3 回），LANTHANUM CARBONATE（2250 mg/日），KETOPROFEN（480 mg/日），BROMAZEPAM（適量，頓用），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg，1 回），PARACETAMOL（400 mg，1 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），SALICYLIC ACID（適量/日，1 日に 2～3 回），GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），INSULIN DEGLUDEC（30 U/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），ASCORBIC ACID; CALCIUM PANTOTHENATE（1 錠/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（15 mg/日），FERROUS FUMARATE（100 mg/日），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（15 mg，1 回），KETOPROFEN（適量，頓用），METOPROLOL TARTRATE（20 mg，1 回），IOPAMIDOL（適量，1 回），GLYCERYL TRINITRATE（適量，1 回），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（適量，頓用），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE		

MONOHYDRATE（適量，頓用），CHLORPHENAMINE MALEATE; DIHYDROCODEINE PHOSPHATE; METHYLEPHEDRINE HYDROCHLORIDE-DL（9 錠/日），IBUPROFEN（300 mg/日），SODIUM CHLORIDE（400 mL，1 回），DICLOFENAC SODIUM（適量，頓用），SODIUM ALGINATE（90 mL/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），HYDROCORTISONE（適量/日），AMEZINIUM METILSULFATE（10 mg/日，週 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
2018/06/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/07/23～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，1 週に 1 回
2018/09/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/10/15～2019/01/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/16	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2018/12/19	他院にて PCI 術後 2 年のフォローで心臓血管 CT（CACT）を施行，左前下行枝（LAD）#6～#7 に石灰化 75%，右冠動脈（RCA）#2 に石灰化 50～75%が疑われた．
2019/01/26	他院循環器科にて診察，PCI 適応とのこと．
2019/01/28	冠動脈の狭窄の治療のため他院へ，2019/01/29 に入院し，PCI を行うことを被験者より聴取した．現時点では治験薬投与継続は可能で，治験継織についても問題はないと判断し，PCI 施行後の経過をみて今後について再考することとした．
2019/01/29	（SAE 発現日）
2019/01/30	PCI 施行のため，2019/01/29 に他院へ入院し，LAD#6 に PCI 施行したことを確認した．RCA#2 は狭窄が軽度のため実施せずとのこと．
2019/01/31	他院を退院したことを確認した．PCI を施行し退院した 2019/01/31 をもって転帰を回復と判断した．経過良好のため治験薬投与継続は可能，治験継続についても問題ないと判断した．

治験責任医師コメント

今回の病変はPCI後の定期経過観察にて判明しており，合併する2型糖尿病，脂質異常症，高血圧等により動脈硬化が進んだことによる発症が考えられることから，治験薬との関連はないと考える．本事象に対しPCIのため入院加療を行うことが望ましいとの循環器専門医の診断であったことから，有害事象の程度を中等度とした．

入院により重篤と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Cystitis（膀胱炎），Eczema（湿疹），Anal fistula（痔瘻），Hyperphosphataemia（高リン酸塩血症），Onychomadesis（爪甲脱落症），Upper respiratory tract inflammation（上気道の炎症），Trigger finger（弾発指），Pharyngitis（咽頭炎），Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患），Dermatitis contact（接触皮膚炎），Haemorrhoids（痔核），Oral herpes（口腔ヘルペス），Chronic tonsillitis（慢性扁桃炎），Thermal burn（熱傷），Vertigo（回転性めまい），Pruritus（そう痒症）

被験者識別コード J310502（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	2019/01/01 （226 日目）	2019/07/03 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：73 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/-～持続），慢性腎臓病（2015/11/01～持続），腰椎椎間板ヘルニア（治験薬初回投与前～持続），胸部腰部の圧迫骨折（2017/09/02～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（40 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2 mg/日），OMEGA-3-ACID ETHYL ESTER（2 g/日），PRAVASTATIN SODIUM（5 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（24 mg/日），BIXALOMER（1500 mg/日），DROXIDOPA（300 mg/日，透析 1 時間後），MIDODRINE HYDROCHLORIDE（2 mg/日，透析 2.5 時間後），FERRIC CITRATE（1500 mg/日），INSULIN GLARGINE（14 U/日），INSULIN ASPART（44 U/日），ETILEFRINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日，週 3 回），CALCITRIOL（1 μg/日，週 2 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），CAMPHOR; CAPSICUM SPP. EXTRACT; METHYL SALICYLATE（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），FLURBIPROFEN（適量，頓用），FELBINAC（適量，頓用），REBAMIPIDE（200 mg/日），CELECOXIB（200 mg/日），PROCAINE HYDROCHLORIDE（25 mg，2 回），DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（1.65 mg，3 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），PROCAINE HYDROCHLORIDE（15 mg，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），MIDODRINE HYDROCHLORIDE（2 mg，2 回），BENPROPERINE PHOSPHATE（60 mg/日），MIDODRINE HYDROCHLORIDE（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
2018/05/21～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/25～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/23～	MT-6548	600 mg/日
2019/01/07～	MT-6548	450 mg/日
2019/01/21～	MT-6548	300 mg/日
2019/04/01～	MT-6548	450 mg/日
2019/04/29～2019/05/18	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/25	同意取得
2018/05/21	治療期間 I 期開始
2019/01/01	腰椎圧迫骨折のため救急搬送にて当院に入院.
（SAE 発現日）	レントゲン検査（胸部・腰椎）を実施.
2019/01/02	オンライン血液濾過透析より血液透析に変更.
2019/01/03	CT（腰椎・腹部骨盤部）検査，MRI（胸腰椎移行部・腰椎）検査を実施．MRI 画像より，L2 の圧迫骨折が認められた.
2019/01/08	リハビリテーション開始.
2019/01/09	レントゲン検査（胸椎・腰椎）を実施.
2019/01/10	治療用装具としてコルセット装着開始.
2019/01/15	レントゲン検査を実施（胸椎・腰椎）.
2019/01/24	退院.
2019/01/30	血液透析よりオンライン血液濾過透析に変更.
2019/02/06	本事象による腰痛のため，再度当院に入院.
	レントゲン検査（胸椎・腰椎）実施.
	リハビリ開始.
2019/02/07	MRI 検査（胸腰椎移行部・腰椎）実施.
	MRI 画像より，L2 の圧迫骨折が認められた．臨床症状に悪化はなかった.
2019/02/08	オンライン血液濾過透析より血液透析に変更.
2019/02/14	レントゲン検査（胸椎・腰椎）実施.
2019/02/18	レントゲン検査（頚椎）実施.
2019/02/21	レントゲン検査（胸椎・腰椎）実施.
2019/02/28	レントゲン検査（胸椎・腰椎）実施.
2019/03/05	レントゲン検査（胸椎・腰椎）実施.
2019/03/16	退院.
2019/03/18	血液透析よりオンライン血液濾過透析に変更.
2019/05/19	本事象による腰痛のため，救急搬送にて再度当院に入院.
	レントゲン検査（胸部・腰椎）実施.
2019/05/20	MRI 検査（腰椎）実施.
	MRI 画像より，L4 の新鮮な圧迫骨折が認められたが，臨床症状に悪化はなかった.
2019/05/22	オンライン血液濾過透析より血液透析に変更.
2019/06/03	後観察期間終了．軽快のため，追跡調査開始.
2019/06/10	CT 検査（上下腹部）実施.
2019/06/17	退院.
2019/07/01	追跡調査期間終了.
2019/07/03	診察にてフォロー．本事象については，症状が安定しており，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

治験薬の作用機序から，「合理的可能性はない」と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Ingrowing nail（嵌入爪），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Uterine leiomyoma（子宮平滑筋腫），Renal cyst（腎嚢胞），Retinal haemorrhage（網膜出血）

被験者識別コード J310801（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	Traumatic rotator cuff rupture (right)	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/04/03 （325 日目）	2019/06/25 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：67 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2011/10/26～持続），転倒（2019/01/20～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMEZINIUM METILSULFATE（5 mg/日，週 3 回），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），DROXIDOPA（200 mg/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），CALCIUM GLUCONATE MONOHYDRATE（5 mL，頓用），LATANOPROST（1 滴/日），KETOPROFEN（2 枚/日），LULICONAZOLE（適量/日），KETOPROFEN（1 枚/日），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），CARBOCISTEINE（1500 mg，頓用），AMOXICILLIN TRIHYDRATE; CLAVULANATE POTASSIUM（375 mg/日），AMOXICILLIN TRIHYDRATE（250 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），INDOMETACIN（適量/日），WHITE SOFT PARAFFIN（適量/日），FUSIDATE SODIUM（適量，頓用），SALICYLIC ACID（適量，頓用），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
2018/05/14～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/18～	MT-6548	450 mg/日
2018/10/22～	MT-6548	300 mg/日
2018/11/12～2019/05/12	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/23	同意取得
2018/05/14	治療期間 I 期開始
2019/01/20	転倒し，右肩打撲.
2019/02/19	右肩の痛みがとれず，他院にて MRI 検査を受けた.
2019/03/05	検査結果確認のため，他院受診．右肩外傷性腱板断裂と診断され，手術を勧められた.
2019/04/03 （SAE 発現日）	右肩外傷性腱板断裂の修復術のため，他院に入院. 関節鏡下肩腱板断裂手術施行された.

日付	内容
2019/04/21	術後経過良好．他院を退院.
2019/04/22	当院来院し，透析実施.
2019/04/23	現在通院中のため，転帰：軽快と判断.
2019/06/25	リハビリ継続中．今後は通常診療でフォローする.

治験責任医師コメント

本事象は偶発的な転倒による右肩打撲が原因であり，治験薬との因果関係は「なし」と判断する.

重篤については，入院治療となることから，「重篤」と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Contusion（挫傷），Periarthritis（関節周囲炎），Hyperkeratosis（過角化），Thermal burn（熱傷），Animal bite（動物咬傷），Wound（創傷）

被験者識別コード J310803（MT-6548 群）：Tibia fracture（脛骨骨折）

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					
Tibia fracture 脛骨骨折	Tibial plateau Fracture (left)	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/06/05（352 日目）	2019/07/16 未回復	処置なし	合理的な可能性なし
Tibia fracture 脛骨骨折	Tibial diaphysis Fracture (left)	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/06/05（352 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：74 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/02/10～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），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），AZILSARTAN（10 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），ESCHERICHIA COLI; HYDROCORTISONE（適量/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（24 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（2.5 g/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），ISOSORBIDE DINITRATE（40 mg/日），PREGABALIN（50 mg/日），KETOCONAZOLE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 1 回），CALCIUM GLUCONATE MONOHYDRATE（適量，頓用），SODIUM BICARBONATE; SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDROUS)（適量，頓用），DROXIDOPA（100 mg/日，週 3 回），GLYCEROL（適量，頓用），KETOPROFEN（40 mg/日），DIFLORASONE DIACETATE（適量，頓用），DROXIDOPA（200 mg/日，週 3 回），NICORANDIL（5 mg/日），CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ACETATE TRIHYDRATE; SODIUM CHLORIDE（500 mL，1 回），GLYCEROL（30 g，1 回），CEFDINIR（200 mg/日），MEFENAMIC ACID（500 mg/日），BENPROPERINE PHOSPHATE（40 mg/日），LIDOCAINE（適量，頓用），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（2 g/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），DIFENIDOL HYDROCHLORIDE（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
2018/06/19～	MT-6548	300 mg/日
2018/08/07～	MT-6548	150 mg/日
2018/11/06～	MT-6548	300 mg/日
2019/01/22～	MT-6548	450 mg/日
2019/02/26～	MT-6548	600 mg/日
2019/04/30～	MT-6548	450 mg/日
2019/06/11～2019/06/17	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/17	同意取得
2018/06/19	治療期間 I 期開始
2019/06/05 （SAE 発現日）	作業中に誤って階段から転落. 背中から転落し，その後 5 分間意識消失．胸痛・頭痛なし. 救急外来受診し，レントゲン・CT 検査実施. 左脛骨高原骨折・骨幹部骨折と診断．入院となった. その他目立った外傷や圧痛や痛みによる可動制限なし. 同日，全身麻酔にて骨折観血的手術施行.
2019/06/06	可動域訓練開始.
2019/06/07	平行棒内起立リハビリ開始．経過良好.
2019/07/16	リハビリ継続中. 高齢であり治癒までに時間を要するため，有害事象追跡期間中に回復する可能性が低いことから 2019/07/16 をもって治験としての追跡を終了し，今後は通常診療にてフォローする.

治験責任医師コメント

本事象は偶発的な転落によるものが原因であり,治験薬との因果関係は「なし」と判断する.

重篤については，入院治療となることから,「重篤」と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Bronchitis（気管支炎），Diabetic retinopathy（糖尿病網膜症），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Carpal tunnel syndrome（手根管症候群），Dizziness（浮動性めまい）

被験者識別コード J310901（darbepoetin群）：Renal transplant（腎移植）

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 transplant 腎移植	Renal transplant	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/03/15 （313 日目）	2019/04/24 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：59 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2004/03/29～持続），慢性腎不全による透析導入（2004/03/29~持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），MECOBALAMIN（750 µg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），TOPIROXOSTAT（20 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID; LANSOPRAZOLE（1 錠/日），FERROUS SULFATE（105 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（2.5 g/日），BILASTINE（20 mg/日），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，週 3 回），ZOLPIDEM TARTRATE（10 mg/日），LORMETAZEPAM（1 mg/日），ETHYL LOFLAZEPATE（1 mg/日），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），FLUOROMETHOLONE（適量，頓用），BORIC ACID（適量，頓用），FERROUS SULFATE（210 mg/日），BILASTINE（適量，頓用），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（1 g/日），CEFDINIR（100 mg/日），EPINEPHRINE BITARTRATE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（1.8 mL，1 回），PARACETAMOL（適量，頓用），BENZETHONIUM CHLORIDE（適量，頓用），LEVOFLOXACIN（適量，頓用），KETOPROFEN（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
2018/05/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，1 週に 1 回
2018/05/14～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/05/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/06/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 µg，1 週に 1 回
2018/07/16～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/08/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/08/20～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/09/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，1 週に 1 回
2018/10/15～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/10/29～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/11/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/12/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/12/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2019/01/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2019/02/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2019/02/25～2019/03/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2019/03/15		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/04	同意取得
2018/05/07	治療期間 I 期開始
2019/03/15	腎移植の対象となったため，治験中止，中止時検査実施.
（SAE 発現日）	移植実施医療機関へ入院.
2019/03/16	献腎移植術施行.
2019/03/17	持続緩徐式血液濾過透析（CHDF）開始
2019/04/04	CHDF 離脱．自排尿良好.
2019/04/21	退院となった.

治験責任医師コメント

被験者は，治験開始以前より腎移植の登録を行っていた.

本事象は腎移植適合の判明によるものであり合理的な可能性はなく，「否定できる」と判断する.

開建の必要なし.

献腎移植施行し予後良好のため退院したことを確認した.

本事象に関しては，今後移植実施医療機関での外来管理となる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Dental caries（齲歯），Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）

被験者識別コード J311002（MT-6548群）：Arteriosclerosis coronary artery（冠動脈硬化症）

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					
Arteriosclerosis coronary artery 冠動脈硬化症	Arteriosclerosis coronary artery	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/03/26 （330 日目）	2019/06/04 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：79 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/05/23～持続），2 型糖尿病（1980/-/-～持続），脂質異常症（2016/-/-～持続），高リン血症（2016/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： EZETIMIBE（10 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），FUROSEMIDE（160 mg/日），VOGLIBOSE（0.9 mg/日），DULAGLUTIDE（0.75 mg/日，週 1 回），INSULIN ASPART; INSULIN DEGLUDEC（24 U/日），INSULIN ASPART（6 U/日），TERBINAFINE HYDROCHLORIDE（適量/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（12.5 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），LIDOCAINE; PRILOCAINE（適量，頓用），INSULIN ASPART; INSULIN DEGLUDEC（22 U/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），PNEUMOCOCCAL VACCINE（0.5 mL，1 回），CROTAMITON（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），HEPARIN SODIUM（2000 U，2 回），MIDAZOLAM（7 mg，2 回），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，2 回），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，透析日），LEVOFLOXACIN（6 滴/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），SORBITOL（11.25 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），LINACLOTIDE（適量，頓用），EVOCALCET（1 mg/日），PENTAZOCINE（6 mg，1 回），LIDOCAINE（36 mg/日，透析日），EVOCALCET（2 mg/日），METOPROLOL TARTRATE（20 mg，1 回），IOPAMIDOL（75.52 g，1 回），GLYCERYL TRINITRATE（0.3 mg，1 回），CALCIUM CARBONATE（1000 mg/日），ISOSORBIDE DINITRATE（40 mg/日），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
2018/05/01～	MT-6548	300 mg/日
2018/10/16～2019/04/22	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/10	同意取得
2018/05/01	治療期間 I 期開始
2019/01/15	労作時に呼吸苦出現，1 週間後に自然消失.
2019/01/28	胸部圧迫感あり.
2019/01/30	冠動脈 CT 実施．冠動脈の石灰化著明.
2019/02/02	心臓超音波検査実施.
2019/02/08	ホルター心電図実施.
2019/02/25	他院循環器科受診．心臓カテーテルの適応あり，2019/03/27 に実施の予定となった.
2019/03/26（SAE 発現日）	当院にて透析実施後，心臓カテーテルのため入院.
2019/03/27	他院にて心臓カテーテル実施．冠動脈造影（CAG）: #1 90%，#6 75%，#12 50%，#13 90%.
2019/04/09	次回入院予定が決定．2019/05/21 他院入院，2019/05/22 経皮的冠動脈形成術（PCI），2019/05/23 透析，2019/05/24 退院予定.
2019/05/07	後観察期間終了.
2019/05/21	予定通り他院入院.
2019/05/22	PCI を施行．#1，#6：ステント留置，#13：退院後に治療の是非を検討.
2019/05/24	予定通り他院退院.
2019/05/25	当院にて透析実施，胸部症状なし.

治験責任医師コメント

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（CKD-MBD）及び合併症のリスク因子によるものと考えられる．#13の狭窄に関しては，退院後の自覚症状から治療を行うか検討する方針となったため，#1及び#6の治療終了をもって軽快と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Eczema（湿疹），Constipation（便秘），Hypocarnitinaemia（低カルニチン血症），Conjunctivitis（結膜炎），Back pain（背部痛），Dermatitis contact（接触皮膚炎）

被験者識別コード J311201（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	Polyps of colon	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/10/23 （170 日目）	2018/10/24 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：54 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2003/-/-～持続），慢性腎不全（維持透析中）（2003/08/21~持続），胃ポリープ（不明～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： VALSARTAN（80 mg/日，非透析日），CARVEDILOL（10 mg/日，非透析日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（48 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1000 mg/日），ALUMINIUM HYDROXIDE（2 g/日），SODIUM PICOSULFATE（適量，頓用），INDOMETACIN（適量，頓用），LATANOPROST（2 滴/日），REBAMIPIDE（8 滴/日），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，2 週に 1 回），BROTIZOLAM（適量，頓用），DIMETICONE（4 mL，1 回），LIDOCAINE（0.5 g，1 回），LIDOCAINE（10 mL，1 回），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），CHLORHEXIDINE GLUCONATE（適量，頓用），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），CHLORHEXIDINE（適量/日），ELOBIXIBAT（10 mg，1 回），SODIUM PICOSULFATE（10 mL，2 回），MOSAPRIDE CITRATE（40 mg，1 回），ASCORBIC ACID; MACROGOL 4000; POTASSIUM CHLORIDE; SODIUM ASCORBATE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM SULFATE ANHYDROUS（244.212 g，1 回），METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE（10 mg，1 回），DIMETICONE（24 mL，1 回），LACTULOSE（15 mL，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
2018/05/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/05/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/10/01～2018/10/22	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2003/08/21	肺水腫を伴う尿毒症で緊急透析導入（原疾患は不明）.
2003/10/13	治験実施施設にて維持血液透析開始.
2018/04/02	同意取得
2018/05/07	治療期間 I 期開始
2018/08/08	以前より 3 か月に 1 回実施をしている便潜血検査にてヒトヘモグロ

日付	内容
2018/08/08（続き）	ビンが断続的に陽性であり，2018 年より毎月検査を実施するも 2 月，6 月を除き陽性反応あり．そのため，他院の専門医に精密検査を依頼.
2018/08/21	治験実施施設からの紹介を受け，他院にてカプセル内視鏡を実施． その結果大腸に以下所見あり，大腸ポリープと診断あり． ・軽度メラノーシス ・盲腸ポリープ 10 mm ・右側結腸小径のポリープ ・友側結腸に小さな血管拡張 2018/10/23 に入院して内視鏡的大腸ポリープ切除術実施の治療方針となった.
2018/10/23 （SAE 発現日）	内視鏡的大腸ポリープ切除術目的のため入院となった． 同日，盲腸までスコープを挿入し観察，以下のポリープをスネアにて切除した． ・盲腸 5 mm 1 個 ・上行結腸 3～5 mm 4 個 ・横行結腸 6 mm 1 個 全体に軽度のメラノーシスを認めた． 術中問題なく経過した． 夕食と治験薬を含む定期薬を摂取し，食後消化器症状等認められず経過した.
2018/10/24	合併症症状なく経過し，独歩で退院した.

治験責任医師コメント

大腸ポリープはカプセル内視鏡検査の結果診断に至ったが, 治験開始前より存在したものと考え診断後に合併症として挙げた．そのため，治験薬との因果関係はなく，治験の継続にも問題ないと考える.

【2018年10月24日追加】

予定通り手術を終え退院となった．本日のみ退院後そのまま系列病院で血液透析を実施し，明後日からの血液透析はこれまで通り当院で実施予定である.

ポリープは切除され術後の経過にも問題ないため，転帰は「回復」に変更した.

【2018年10月30日追加】

大腸ポリープを「合併症」としていたが，治験開始前から発現していた可能性は否定できないものの確定的な証拠がないため，再考し「合併症」より削除した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Limb injury（四肢損傷）, Contusion（挫傷）, Blood pressure increased（血圧上昇）, Hypophosphataemia（低リン酸血症）, Conjunctival hyperaemia（結膜充血）, Tooth fracture（歯牙破折）, Nasopharyngitis（上咽頭炎）, Hepatic function abnormal（肝機能異常）

被験者識別コード J311208（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	congestive heart failure	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/01/27 （238 日目）	2019/02/11 軽快	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：70 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2004/-/-～持続），慢性腎不全（維持透析中）（2005/01/05～持続），うっ血性心不全（2018/08/12～持続），心房細動（2018/12/24～持続），シャント閉塞術（2018/08/21）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LANTHANUM CARBONATE（1000 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（37.5 mg/日），LOSARTAN POTASSIUM（50 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），BIXALOMER（2250 mg/日），ASCORBIC ACID; CALCIUM PANTOTHENATE（3 錠/日），FERRIC CITRATE（250 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日，非透析日），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 3 回），CELECOXIB（200 mg/日），REBAMIPIDE（200 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），HYALURONATE SODIUM（8 滴/日），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），IOHEXOL（20 mL，3 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（5 mL，3 回），CHLORHEXIDINE GLUCONATE（適量，1 回），HEPARIN SODIUM（5000 U，3 回），FRUCTOSE; GLYCEROL（80 mL，1 回），EVOCALCET（1 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），HEPARIN SODIUM（10000 U，2 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（15 mL，1 回），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，2 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（10 mL，1 回），EVOCALCET（3 mg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（8 滴/日），PNEUMOCOCCAL VACCINE POLYSACCH 23V（0.5 mL，1 回），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（2.5 g/日，週 3 回），INDOMETACIN（適量，頓用），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，2 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，2 回），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），SODIUM CHLORIDE（10 mL，1 回），BISOPROLOL FUMARATE（1.25 mg/日），BISOPROLOL FUMARATE（1.875 mg/日），SODIUM CHLORIDE（20 mL，2 回），FRUCTOSE; GLYCEROL（80 mL/日），DARBEPOETIN ALFA（10 μg/日，週 1 回），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），BISOPROLOL FUMARATE（2.5 mg/日），FRUCTOSE; GLYCEROL（175 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
2018/06/04～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/02～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/10～	MT-6548	600 mg/日

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/11/26～2018/12/28	MT-6548	450 mg/日
2018/12/28		治験中止

経過

日付	内容
2004/12/09	透析導入のため左前腕に内シャント新設.
2005/01/05	透析導入.
2005 年～2018 年	シャントトラブルが多く，その都度経皮的血管形成術（PTA）や別部位にシャントを新設する等対処し透析を継続してきた.
2018/05/07	同意取得
2018/06/04	治療期間 I 期開始
2018/07/23	透析は左上腕で継続中であるも狭窄あり，6 週間ごとに PTA を実施している状況であった. 左上腕のシャントでは継続が困難な状況が予測されるため，右上肢に前もってシャントを新設する方針となった.
2018/07/24	他院に入院し右前腕内シャント設置術実施，事象名「シャント狭窄」として重篤な有害事象報告を行った.
2018/07/25	全身状態に問題なく退院した．退院後，同日より治験実施施設で透析実施.「シャント狭窄」は回復として，重篤な有害事象報告を行った.
2018/08/12	うっ血性心不全が発症し有害事象として挙げた.
2018/08/21	ダブルシャントが心不全の原因として考えられたため，左上腕の旧シャントを閉鎖した. その後心不全症状が一旦改善した時期もあった.
2018/11/22	他院の循環器科を受診し，心エコーにて軽度～中等度の僧帽弁狭窄症が認められ，左房圧上昇を来しやすい状態ではあるが，重度ではなく手術の適応はないと判断された．心拍数が速いため左房圧を軽減する目的でβ遮断薬による内服治療が開始となった．以後，定期的に薬剤の漸増と経過観察を実施していた.
2018/12/28	時折透析中に心房細動が認められるようになり，心不全の改善も認められないため，治験中止を判断し，同日治験薬も内服中止，中止時検査を実施した.
2019/01/11	治験中止判断日からは状態に変化なく治験の後観察期間を終了した.
2019/01/25	治験実施施設においては透析時に除水を進めていたが，こむら返りがあり除水が予定通りできないこともあり，うっ血性心不全の状態が継続していた．2019/01/25 まで治験実施施設にて透析実施し，透析後の最終体重は 45.2 kg であった.
2019/01/27 （SAE 発現日）	2019/01/27 呼吸困難感出現し我慢できず，家族の送迎にて他院を受診し入院となった. 入院時体重 47.2 kg（最終透析後より 2 kg 増加）．胸部写真より肺門陰影増強，心拡大著明が認められたことより，溢水と判断され，限外濾過を実施し 45.2 kg まで除水した．透析終了後症状軽快し，食事摂取も可能となった.
2019/01/28	夜間呼吸困難なく良眠．バイタルサイン著明な変化なし．本日も透析を実施し 44.8 kg まで除水した．翌日退院の方針となった.

日付	内容
2019/01/29	全身状態に問題なく退院となった.
2019/01/30～ 2019/02/11	ドライウェイト 44.0 kg を目標に，治験実施施般にて透析を再開した．こむら返りのため目標通りに除水ができない可能性を考慮し，週 3 回限外濾過を実施後に通常の透析を実施することで除水を進めている．心不全症状は入院時より軽快し経過している.
2019/02/11	後観察期間終了日から 31 日後の本日をもち，追跡調査期間を終了とした.

治験責任医師コメント

治験中よりうっ血性心不全の状態が継続しており, 安全性を考慮して既に治験は中止していた．今回，うっ血性心不全により入院し緊急で限外濾過の実施に至った.

本事象と治験薬に因果関係はないと考えられるため, 転帰は「軽快」のまま追跡終了とする.

本事象は僧房弁狭窄症及びシャントに伴う心負荷により溢水となり, 心不全の症状が出現したことが原因であり，治験薬との因果関係はないと判断している.

また, 事象の転帰判断の理由としては, 胸部レントゲンの所見と自覚症状の改善より「軽快」と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Conjunctivitis（結膜炎），Shunt stenosis（シャント狭窄），Musculoskeletal pain（筋骨格痛），Mitral valve stenosis（僧帽弁狭窄症），Dermatitis（皮膚炎）

被験者識別コード J311305（darbepoetin群）：Renal cell carcinoma（腎細胞癌）

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					
Renal cell carcinoma 腎細胞癌	Renal cell carcinoma(right)	入院又は入院期間の延長 高度	2018/10/12 （193 日目）	2018/12/17 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（2006/-/-～持続），血尿（2016/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），DROXIDOPA（100 mg/日，透析日），METHYLDOPA SESQUIHYDRATE（125 mg/日，非透析日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），POLAPREZINC（150 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（1750 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（15 mg/日），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（45 mg/日），LUBIPROSTONE（24 μg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（5 mg/日），AZELNIDIPINE; OLMESARTAN MEDOXOMIL（1 錠/日），AZELNIDIPINE; OLMESARTAN MEDOXOMIL（1 錠/日，非透析日），HYALURONATE SODIUM（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.2 mL，1 回），BEPOTASTINE BESILATE（20 mg/日），DIFLUCORTOLONE VALERATE（適量，頓用），DEPRODONE PROPIONATE（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
2018/04/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	50 μg，1 週に 1 回
2018/07/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，1 週に 1 回
2018/07/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	80 μg，1 週に 1 回
2018/08/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	100 μg，1 週に 1 回
2018/08/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，1 週に 1 回
2018/09/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	140 μg，1 週に 1 回
2018/09/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	160 μg，1 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）
2018/10/23～2018/12/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	180 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/02/22	同意取得
2018/04/03	治療期間 I 期開始
2018/06/25	治験参加前より合併していた血尿が増悪．経過観察.
2018/07/14	経過観察としていたが，改善が見られないため他院泌尿器科を受診．膀胱鏡を実施し過去精査時と同様に前立腺部尿道からの出血であり，悪性所見はなしであった．念のため，後日造影 CT 検査にて精査予定.
2018/08/03	他院にて造影 CT 検査実施．精査結果でも悪性所見認めず前立腺部尿道からの出血である，との所見であった.
2018/09/01	血尿が持続しており，ヘモグロビン値の低下が見られたため他院へ止血処置を依頼．2018/09/14 に受診することとなった.
2018/09/14	他院へ再度受診．2018/10/12 に入院し，2018/10/15 に処置を行う予定となった.
2018/10/12 （SAE 発現日）	他院へ入院.
2018/10/15	他院にて経尿道的止血術及び膀胱生検実施.
2018/10/18	他院を退院.
2018/10/20	当院を受診し，透析実施．被験者より未だ血尿が継続している旨聴取した.
2018/11/09	術後，徐々に血尿の色が簿くなってきたため再度，他院泌尿器科受診. 年内にもう一度，処置の実施を検討するとのことであった.
2018/12/14	再度，処置のため他院へ入院.
2018/12/17	右腎尿管全摘出術実施.
2018/12/25	他院を退院.
2019/01/11	他院を受診．本人から以下の連絡があった. 「摘出した部位に癌があった．全摘であり，癌の転移はなく治療不要と説明を受けた.」とのこと. 本人談であるため，後日入手する診療情報操供書をもって，治験継続の可否等を判断する.
2019/02/07	病理組織診断報告書を入手．右尿管腫瘍（腎細胞癌）との診断であった.
2019/03/25	本事象（Urathral haemorrhage）は Renal cell carcinoma によるものであると判断した.

治験責任医師コメント

治験薬投与開始後に起きた事象ではあるが, 本試験参加以前にも同様の症状を認めることがあった. 治験薬の作用機序等から，本事象が発現することは考え難いため因果関係ありとは判断できない.

2018/12/17の施術にて，出血部位を全摘出しているため本事象は回復していると判断.

治験薬との因果関係については，透析期間の長い患者に見受けられる，多嚢胞化萎縮腎に発生した腎細胞癌であったため，治験薬との因果関係があるとは強く疑うことはできない. その他の部位に悪性所見は認められず血尿も消失していることから治験継続は可と判断.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Urethral haemorrhage（尿道出血），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Contusion（挫傷），Nausea（悪心），Vomiting（嘔吐），Tooth fracture（歯牙破折），Procedural pain（処置による疼痛），Laceration（裂傷）

被験者識別コード J311404（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 CKD in medical condition	死亡 高度	2018/12/19 （184 日目）	2018/12/19 死亡	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：75 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/10/22～持続），慢性腎不全（2015/10/19 以前～持続），糖尿病（2015/10/19 以前～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），ALFACALCIDOL（1 μg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（40 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），CAMPHOR; MENTHOL; METHYL SALICYLATE（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），HEPARIN SODIUM（7 mL，1 回），LIDOCAINE（10 mL，1 回），IOPAMIDOL（33 mL，1 回），SODIUM CHLORIDE（100 mL，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），BUTENAFINE HYDROCHLORIDE（適量/日），UREA（適量/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），AMLODIPINE BESILATE（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
2018/06/19～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/24～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/21～2018/12/18	MT-6548	600 mg/日
2018/12/19		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/17	同意取得
2018/06/19	治療期間 I 期開始
2018/12/18	透析来院．特に症状等問題なく，帰宅された．
2018/12/19 （SAE 発現日）	4:50 頃家族が起こしに行くと呼吸をしておらず反応がなかったため救急要請． 5:02 救急隊到着．到着時心電図波形：Asystole（心停止），処置：心肺蘇生（CPR） 5:18 病着．胸骨圧迫下にて救急救命室（ER）入室．

日付	内容
2018/12/19（続き）	家族より積極的治療を望まないとのことで CPR 中止. 5:23 死亡確認 心臓の所見からも急死の原因となるようなものは認めず，慢性腎不全による死亡と判断した.

治験責任医師コメント

死亡は慢性腎不全によるものと考えられるため，治験薬（MT-6548錠又はDA注）との因果関係はない.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Shunt stenosis（シャント狭窄），Cataract（白内障）

被験者識別コード J311602（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	Colon polyps	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/03/06（296 日目）	2019/03/12 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：67 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/06/03～持続），大腸ポリープ（2018 年頃～2018/1/10），大腸ポリープ切除（2018/1/10）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），TELMISARTAN（20 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日），SENNOSIDE A+B（60 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日，週 4 回），CINACALCET HYDROCHLORIDE（12.5 mg/日），METOCLOPRAMIDE（5 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 2 回），RABBIT VACCINIA EXTRACT（3.6 U/日，週 3 回），BROTIZOLAM（適量，頓用），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日，週 4 回），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），ALCLOMETASONE DIPROPIONATE（適量，頓用），SENNOSIDE A+B（72 mg/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），FELBINAC（適量/日），KETOPROFEN（80 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日，週 4 回），EVOCALCET（1 mg/日），CEFPODOXIME PROXETIL（200 mg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（kikyoto）（7.5 g/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），SODIUM CHLORIDE（2 g，1 回），KETOPROFEN（40 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（45 mg/日），CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE（1 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
2018/05/15～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/07/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/08/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/09/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回
2018/10/30	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，4 週に 1 回
2018/11/27	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	50 μg，4 週に 1 回
2018/12/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，4 週に 1 回
2019/01/22～2019/03/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/03/29	同意取得
2018/05/15	治療期間 I 期開始
2018/12/27	院内採血にて Hb:8.3 g/dl．有害事象「ヘモグロビンの低下」報告． 同日から MT-6548 錠の内服が一時休薬．被験者の安全性を考慮し， エポエチンベータ（遺伝子組換え）1500 単位/日（週 3 回火・木・ 土）で救済治療開始．
2019/01/12	エポエチンベータ（遺伝子組換え）3000 単位/日（週 2 回火・土）へ 変更．
2019/01/22	エポエチンベータ（遺伝子組換え）投与終了（最終投与 2019/01/19）し，同日から MT-6548 錠 600 mg，ダルベポエチンアル ファ（遺伝子組換え）又はプラセボ 30 μg/週へ増量し投与再開． 同日付で有害事象「ヘモグロビンの低下」は回復と判断．
2019/03/06 （SAE 発現日）	予定していた「大腸内視鏡検査」のため他院受診． 同日入院し「大腸ポリープ切除」実施．
2019/03/07	午前退院し，午後透析のため来院．
2019/03/12	経過観察・診断し，本日付で回復と判断．

治験責任医師コメント

大腸ポリープ切除のため入院となったことから，重篤な有害事象として報告する．大腸ポリープは切除しても再発を繰り返すことが多く，その性質ゆえの本事象発生と考える．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）

Neck pain（頚部痛），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Musculoskeletal pain（筋骨格痛），Back pain（背部痛），Haemoglobin decreased（ヘモグロビン減少），Bronchitis（気管支炎），Stomatitis（口内炎），Haemorrhoids（痔核），Periodontal disease（歯周病），Hiatus hernia（裂孔ヘルニア），Gingival abscess（歯肉膿瘍）

被験者識別コード J311608（darbepoetin群）：Cardiac valve disease（心臓弁膜疾患）

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					
Cardiac valve disease 心臓弁膜疾患	Cardiac valvulopathy	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/06/12 （373 日目）	2019/07/02 軽快	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：67 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2009/-/-～持続），高血圧（2003 年頃～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LEVOTHYROXINE SODIUM（87.5 μg/日），TEPRENONE（150 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），LANSOPRAZOLE（30 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（10 mg/日），CILOSTAZOL（100 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（1000 mg/日），SENNOSIDE A+B（160 mg/日，週 4 回），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日，週 4 回），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），KETOPROFEN（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 2 回），RABBIT VACCINIA EXTRACT（3.6 U/日，週 3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），EVOCALCET（1 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），ALENDRONATE SODIUM（35 mg/日，週 1 回），IBANDRONATE SODIUM（1 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日，週 1 回），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 3 回），CILOSTAZOL（200 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg，2 回），DEQUALINIUM CHLORIDE（1 mg/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），MAXACALCITOL（10 μg/日，週 2 回），EVOCALCET（2 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日，週 4 回），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（9 g/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（2.5 mg/日，週 2 回），EPOETIN BETA（1500 U/日，週 2 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
2018/06/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/08/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/09/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 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）	20 μg，4 週に 1 回
2018/12/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，4 週に 1 回
2019/01/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，4 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2019/02/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2019/02/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2019/03/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2019/03/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，1 週に 1 回
2019/04/16～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2019/05/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2019/05/21～2019/05/28	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/08	同意取得
2018/06/05	治療期間 I 期開始
2018/12/11	定期検査にて「弁膜症」の所見あり．有害事象として報告.
2019/01/30	他院にて，脳血管造影検査（CAG）目的で入院．治験薬は内服継続を指示.
2019/01/31	検査終了し，退院.
2019/02/02	他院からの「結果報告書」に「冠動脈有意狭窄認めない．大動脈弁圧較差測定試みたがカテーテルが大動脈弁を通過せず測定断念．明らかな自覚症状なく，心エコー図検査上肺高血圧所見認めず，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）はごく軽度の上昇のみ，冠動脈病変も認めない．経過観察のため 2019/04/22 当院で心エコー図検査予定とした.」という旨の記載あり.
2019/02/05	診察し，症状が安定していることを確認したが，有害事象「弁膜症」は回復しない事象のため，転帰は「未回復」と判断．治験継続は問題なし.
2019/04/22	経過観察のため他院受診．弁膜症の進行を認めたため手術を検討.
2019/06/12 （SAE 発現日）	治療のため他院入院となった.
2019/06/30	退院．2019/07/02 より実施医療機関にて透析再開予定.
2019/07/02	透析のため実施医療機関へ来院．事象の転帰は「軽快」と判断．回復までには時間を要し，今後は通常診療でフォローしていくため治験としての追跡調査は本日の軽快をもって終了と判断した.

治験責任医師コメント

治験参加前より，「弁膜症」の傾向あり．しかし症状はなく，合併症と判断する程度ではなかったが，顕在化したため有害事象と判断した．顕在化については，経年に伴う状態の悪化と考え，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）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Vomiting（嘔吐）

被験者識別コード J312201（darbepoetin群）：Urethral neoplasm（尿道新生物）

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					
Urethral neoplasm 尿道新生物	Urethral tumor	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/08/26 （174 日目）	2018/11/13 未回復	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：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/05/06～持続），左腎尿管全摘術後（腎盂癌）（2003/12/16），膀胱癌／経皮的膀胱腫瘍切除術後（2005/10/18～2011/03/29）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（40 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），LORATADINE（10 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），AZILSARTAN（40 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），GUANABENZ ACETATE（4 mg/日），BISACODYL（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），NIFEDIPINE（80 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），FLURBIPROFEN（適量，頓用），GUANABENZ ACETATE（2 mg/日，週 3 回），GUANABENZ ACETATE（4 mg/日，週 4 回），GUANABENZ ACETATE（2 mg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），NIFEDIPINE（適量，頓用），LIDOCAINE（10 mL，2 回），TRANEXAMIC ACID（500 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（120 mg/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE TRIHYDRATE（90 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
2018/03/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，1 週に 1 回
2018/04/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/05/08～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/05/22～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/06/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 µg，1 週に 1 回
2018/08/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/08/21	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/08/27		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/19	同意取得
2018/03/06	治療期間 I 期開始
2019/08/21	今朝から血尿あり．黒色の塊も出たとのこと．疼痛なし．
2019/08/23	血尿にて当院の泌尿器科受診．膀胱鏡検査，膀胱洗浄実施．尿道腫

日付	内容
2019/08/23（続き）	瘍．膀胱洗浄液の細胞診，尿細胞診提出．
2019/08/25	2018/08/23 の膀胱鏡後，膀胱タンポナーデあり．当院泌尿器科を再診．膀胱エコー実施．膀胱洗浄にてコアグラを排出．カテーテルフリーで経過を見る．トラネキサム酸カプセル，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物錠，ロキソプロフェンナトリウム水和物錠，セフカペンピボキシル塩酸塩水和物錠を 3 日間処方し帰宅した．
2019/08/26 （SAE 発現日）	再度膀胱タンポナーデにて，当院来院．膀胱エコー，膀胱洗浄実施．ほぼ clear になったところで持続膀胱洗浄開始し入院となった．
2018/08/27	持続膀胱洗浄中．血尿スケール 1～2．腹満感なし．発熱なし．本日治験の中止を判断．
2018/08/28	中止時検査実施．持続膀胱洗浄中．血尿スケール 1．下腹部緊満なし．発熱なし．
2018/08/29	持続膀胱洗浄中．血尿スケール 1．下腹部緊満なし．体温 38.4℃ アセトアミノフェン 400 mg 内服．バルーン抜去．バルーン抜去後，自尿あり．コアグラ少量あり．腹痛，腹部緊満なし．体温 36.7℃．
2018/08/30	自尿排尿あり．血尿あり．他，排尿障害なし．体温 37.6℃ アセトアミノフェン 400 mg 内服後解熱．セフトリアキソンナトリウム水和物点滴開始． バルーン抜去後，自尿あっており緊急転院の必要がないため退院を検討．
2018/09/03	肉眼的血尿なし．排尿時痛なし．セフトリアキソンナトリウム水和物点滴中止．
2018/09/04	大腸憩室炎発症．治療開始する．内服薬はアジルサルタン錠，ニフェジピン徐放錠，ドキサゾシンメシル酸塩錠，グアナベンズ酢酸塩錠のみ継続．
2018/09/19	肉眼的血尿なし．排尿時痛なし．症状軽快し退院となった．退院時処方から炭酸ランタン水和物以外の内服薬を開始．
2018/09/20	他院泌尿器科受診．
2018/10/09	2018/10/11 他院泌尿器科外来再診予定，2019/10/05 の検査結果より今後の治療方針を検討予定．今後，他院泌尿器科にて経過を観察していくため未回復であるが追跡不要と判断した．
2018/11/13	2018/10/26 付の他院からの情報提供書を入手．尿道腫瘍再発疑いにて 2018/12/11 入院．2018/12/12 全身麻酔下にて経尿道的手術を予定．今後，他院泌尿器科にて経過を観察してくため未回復であるが追跡不要と判断した．

治験責任医師コメント

2003/12/16左腎尿管全摘術後，2005/10/18 膀胱癌にて経皮的膀胱腫瘍切除術後．2011/03/29当院泌尿器科最終受診．膀胱鏡にて再発ないこと確認．その後，自覚症状なく経過している．治験薬投与24週目に血尿あり，尿道腫瘍あり．2011/03/29以降，検査実施はなく腫瘍がいつから発症したかは明確でないため治験薬との因果関係は明らかではない．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Procedural hypotension（処置による低血圧）, Muscle spasms（筋痙縮）, Pyrexia（発熱）, Diverticulitis（憩室炎）

被験者識別コード J312201（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	Colon diverticulitis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/04 （183 日目）	2018/10/09 回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2016/05/06～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（40 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），LORATADINE（10 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），AZILSARTAN（40 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），GUANABENZ ACETATE（4 mg/日），BISACODYL（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），NIFEDIPINE（80 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），FLURBIPROFEN（適量，頓用），GUANABENZ ACETATE（2 mg/日，週 3 回），GUANABENZ ACETATE（4 mg/日，週 4 回），GUANABENZ ACETATE（2 mg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），NIFEDIPINE（適量，頓用），LIDOCAINE（10 mL，2 回），TRANEXAMIC ACID（500 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（120 mg/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），CARBAZOCHROME SODIUM SULFONATE TRIHYDRATE（90 mg/日），LIDOCAINE（20 mL，1 回），TRANEXAMIC ACID（250 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），EPOETIN KAPPA（3000 IU/日，週 3 回），CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE（1 g/日），ALANINE; ARGININE HYDROCHLORIDE; ASPARTIC ACID; CALCIUM GLUCONATE; CYSTEINE; GLUCOSE; GLUTAMIC ACID; GLYCINE; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE HYDROCHLORIDE; MAGNESIUM SULFATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; PROLINE; SERINE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE; ZINC SULFATE（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
2018/03/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，1 週に 1 回
2018/04/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/05/08～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/05/22～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/06/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 µg，1 週に 1 回
2018/08/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/08/21	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/08/27		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/19	同意取得
2018/03/06	治療期間 I 期開始
2019/08/26	尿道腫瘍にて当院入院となった.
2019/09/04 （SAE 発現日）	透析中に下腹部痛の訴えあり．数日前より腹部不快あり．腹部～骨盤腔 CT 実施．大腸憩室炎の診断．本日より絶食. メロペネム水和物点滴，持続点滴開始．内服薬はアジルサルタン錠，ニフェジピン徐放錠，ドキサゾシンメシル酸塩錠，グアナベンズ酢酸塩錠のみ継続.
2018/09/06	腹痛なし．メイバランス開始.
2018/09/08	黒色弁あり．腹痛なし.
2018/09/11	腹部症状なし．食事開始．持続点滴中止.
2018/09/13	食事開始後も腹部症状なし．メロペネム水和物点滴中止.
2018/09/16	腹部症状なし．症状軽快し退院となる，退院時処方から炭酸ランタン水和物以外の内服薬を開始とした.

治験責任医師コメント

治験薬中止後に発現した事象のため，治験薬との因果関係は否定できると判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Procedural hypotension（処置による低血圧），Muscle spasms（筋痙縮），Pyrexia（発熱），Urethral neoplasm（尿道新生物）

被験者識別コード J312205（darbepoetin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 軽度	2018/10/11 （199 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：80 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/12/10～持続），シャント狭窄（2016/10/25～2016/11/01），シャント狭窄（2017/03/21），シャント狭窄（2017/08/19～2017/08/23），シャント狭窄（2018/01/25～2018/01/31），シャント狭窄（2018/06/05～2018/06/09）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），REPAGLINIDE（1 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），LIMAPROST ALFADEX（15 μg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），PANAX GINSENG ROOT; ZANTHOXYLUM PIPERITUM PERICARP; ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME（15 g/日），PRANOPROFEN（2 滴/日），HEPARINOID（適量，頓用），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），AMPICILLIN TRIHYDRATE; CLOXACILLIN SODIUM（750 mg/日），SODIUM CHLORIDE（500 mL，1 回），IOHEXOL（32.36 g，1 回），HEPARIN SODIUM（10000 U，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（400 mL/日），HEPARIN SODIUM（5000 U，1 回），PARACETAMOL（適量，頓用），GARENOXACIN MESILATE MONOHYDRATE（200 mg/日），FELBINAC（適量，頓用），NIFEDIPINE（適量，頓用），LIDOCAINE（10 mL，1 回），LORATADINE（10 mg/日），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量，頓用），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.1 mL，1 回），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（2.5 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
2018/03/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/05/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/05/15～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/09/11～2018/10/09	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/03/13	同意取得
2018/03/27	治療期間 I 期開始
2019/10/09	シャント狭窄あり.
2019/10/11 （SAE 発現日）	シャント狭窄のため入院．経皮的血管形成術（PTA）施行．拡張良好．血液透析施行し，問題なく終了.
2018/10/12	シャント音良好．退院となった.

治験責任医師コメント

治験開始前からシャント狭窄を繰り返しており, 今回も同事象と考えられるため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）

Pharyngitis（咽頭炎）, Arthralgia（関節痛）, Shunt occlusion（シャント閉塞）

被験者識別コード J312205（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 中等度	2019/01/09 （289 日目）	2019/01/12 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：80 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/12/10～持続），シャント狭窄（2016/10/25～2016/11/01），シャント狭窄（2017/03/21），シャント狭窄（2017/08/19～2017/08/23），シャント狭窄（2018/01/25～2018/01/31），シャント狭窄（2018/06/05～2018/06/09），シャント狭窄（2018/10/09～2018/10/11）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），REPAGLINIDE（1 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），LIMAPROST ALFADEX（15 μg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），PANAX GINSENG ROOT; ZANTHOXYLUM PIPERITUM PERICARP; ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME（15 g/日），PRANOPROFEN（2 滴/日），HEPARINOID（適量，頓用），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），AMPICILLIN TRIHYDRATE; CLOXACILLIN SODIUM（750 mg/日），SODIUM CHLORIDE（500 mL，2 回），IOHEXOL（32.36 g，2 回），HEPARIN SODIUM（10000 U，2 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（400 mL/日），HEPARIN SODIUM（5000 U，2 回），PARACETAMOL（適量，頓用），GARENOXACIN MESILATE MONOHYDRATE（200 mg/日），FELBINAC（適量，頓用），NIFEDIPINE（適量，頓用），LIDOCAINE（10 mL，1 回），LORATADINE（10 mg/日），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量，頓用），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.1 mL，1 回），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（2.5 g/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），DICLOFENAC SODIUM（適量，頓用），NIFEDIPINE（40 mg/日，週 4 回），NIFEDIPINE（40 mg/日），DIMETICONE（120 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），LIDOCAINE（100 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
2018/03/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/05/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/05/15～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/09/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回
2018/12/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/12/29	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/03/13	同意取得
2018/03/27	治療期間 I 期開始
2019/01/08	シャント問題なし.
2019/01/09 (SAE 発現日)	シャント閉塞にて来院．昨夜まで血流良好．吻合部頂上より血栓形成．入院となる．経皮的血管形成術（PTA）施行．シャント再開．シャント音良好．一部血栓残存にてヘパリン持続点滴.
2019/01/10	シャント血栓部位の血栓は消失.
2019/01/11	ヘパリン持続点滴終了.
2019/01/12	血液透析施行し問題なく終了．退院となった.

治験責任医師コメント

治験開始前からシャント狭窄を繰り返しており, 今回も同事象と考えられるため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）

Shunt stenosis（シャント狭窄），Pharyngitis（咽頭炎），Arthralgia（関節痛）

被験者識別コード J312205（darbepoetin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 軽度	2019/04/08 （378 日目）	2019/04/09 回復	該当せず	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2015/12/10～持続），シャント狭窄（2016/10/25～2016/11/01），シャント狭窄（2017/03/21），シャント狭窄（2017/08/19～2017/08/23），シャント狭窄（2018/01/25～2018/01/31），シャント狭窄（2018/06/05～2018/06/09），シャント狭窄（2018/10/09～2018/10/11），シャント狭窄（2019/01/09～2019/01/12）， 重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），REPAGLINIDE（1 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），LIMAPROST ALFADEX（15 μg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（40 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），PANAX GINSENG ROOT; ZANTHOXYLUM PIPERITUM PERICARP; ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME（15 g/日），PRANOPROFEN（2 滴/日），HEPARINOID（適量，頓用），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），AMPICILLIN TRIHYDRATE; CLOXACILLIN SODIUM（750 mg/日），SODIUM CHLORIDE（500 mL，3 回），IOHEXOL（32.36 g，3 回），HEPARIN SODIUM（10000 U，3 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（400 mL/日），HEPARIN SODIUM（5000 U，2 回），PARACETAMOL（適量，頓用），GARENOXACIN MESILATE MONOHYDRATE（200 mg/日），FELBINAC（適量，頓用），NIFEDIPINE（適量，頓用），LIDOCAINE（10 mL，1 回），LORATADINE（10 mg/日），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量，頓用），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.1 mL，2 回），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（2.5 g/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），DICLOFENAC SODIUM（適量，頓用），NIFEDIPINE（40 mg/日，週 4 回），NIFEDIPINE（40 mg/日），DIMETICONE（120 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），LIDOCAINE（100 mg，1 回），HEPARIN SODIUM（5000 U/日），AMPICILLIN SODIUM; CLOXACILLIN SODIUM（750 mg/日），UROKINASE（120000 U/日），HEPARIN SODIUM（10000 U/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），EPOETIN KAPPA（1500 IU/日，週 2 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
2018/03/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/05/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/05/15～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/08/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/09/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，2 週に 1 回
2018/12/18	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，2 週に 1 回
2018/12/29	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，2 週に 1 回
2019/01/15～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	50 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）	40 μg，2 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/03/13	同意取得
2018/03/27	治療期間 I 期開始
2019/03/26	透析困難なし．
2019/04/06	透析時吻合部付近シャント音弱め，脱血不良なし．
2019/04/08 （SAE 発現日）	シャント狭窄のため入院．経皮的血管形成術（PTA）施行．拡張良好．血液透析施行し，問題なく終了．
2019/04/09	シャント音良好．退院となった．

治験責任医師コメント

治験開始前からシャント狭窄を繰り返しており，今回も同事象と考えられる．また，治験薬投与終了後に発生したため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）

Pharyngitis（咽頭炎），Arthralgia（関節痛），Shunt occlusion（シャント閉塞）

被験者識別コード J312301（darbepoetin群）：Procedural hypotension（処置による低血圧）

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					
Procedural hypotension 処置による低血圧	After dialysis hypotension	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/02/16 （251 日目）	2019/02/16 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：55 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/08/22～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（20 mg/日），CILOSTAZOL（100 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（6.54 g/日），DESLORATADINE（5 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（3 g/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），CALCITRIOL（0.5 μg/日，週 3 回），AMEZINIUM METILSULFATE（10 mg/日，週 3 回），CALCITRIOL（1 μg/日，週 3 回），BETAMETHASONE VALERATE（適量，頓用），CEFDINIR（100 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），TROPICAMIDE（0.05 mL，1 回），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），RUPATADINE FUMARATE（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
2018/06/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/09/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/10/29	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，2 週に 1 回
2018/11/12	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，2 週に 1 回
2018/11/26～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，2 週に 1 回
2019/01/21～2019/02/04	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
2018/05/02	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2019/02/15	透析日.
2019/02/16 （SAE 発現日）	午前 1 時頃，低血圧になっていると感じ血圧計を取ろうと動いた所，その場に倒れこみ意識を失った（1～2 分）. 家族が救急車を呼び，救急車の到着時には意識は戻っていたが，念のため他院へ搬送された. 血圧も回復していたが，様子見にて入院し，L-乳酸ナトリウムリンゲル液注を点滴にて投与され，同日午前 11 時頃退院となった.

日付	内容
2019/02/18	当院来院日に被験者より，2019/02/16 に入院していた情報を入手した.

治験責任医師コメント

2019/02/15実施の透析時，被験者の体重増加が多く，いつもより除水量が多かったため透析後低血圧となったと考えられる.

したがって，治験薬及びダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）との因果関係はないと考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Arthropod sting（節足動物刺傷），Ureterolithiasis（尿管結石症），Retinal haemorrhage（網膜出血），Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患），Back pain（背部痛）

被験者識別コード J312504（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 中等度	2019/02/18 （281 日目）	2019/03/01 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：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/12/16～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： NIFEDIPINE（40 mg/日，非透析日），NIFEDIPINE（20 mg/日，透析日），FUROSEMIDE（80 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2 mg/日），AZOSEMIDE（60 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），OLMESARTAN（20 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.1 mL，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），DROXIDOPA（適量，頓用），AMEZINIUM METILSULFATE（適量，頓用），RAMELTEON（適量，頓用），OSELTAMIVIR（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
2018/05/14～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/06/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/06/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/07/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，1 週に 1 回
2018/08/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/08/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/09/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/09/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 µg，1 週に 1 回
2018/11/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2019/02/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/20	同意取得
2018/05/14	治療期間 I 期開始
2019/02/18 （SAE 発現日）	本日穿刺時にシャント音聴取できず，左シャント閉塞を確認した． 右鼠径部より穿刺し透析開始，右手より返血． 抜針後，安静目的にて入院．

日付	内容
2019/02/20	12 時頃経皮的内シャント拡張術を施行．血栓溶解を試みたが開通せず手術終了． 1%リドカイン 0.6 mL・イオパミドール 300 1 mL・ウロキナーゼ 1V 右内頚静脈よりダブルルーメン 12F 挿入し血液透析（HD）施行した． 今後については，再手術を予定し 2 週間程度の入院の見込み．
2019/02/22	15 時左内シャント設置術施行． 1%リドカイン・ヘパリン 2 mL
2019/02/27	ダブルルーメンカテーテル抜去．
2019/03/01	14 時退院

治験責任医師コメント

シャントの閉塞は，血液透析中の患者の場合によく起こる偶発症であり，治験薬との因果関係はないものと考えられる．

シャント吻合部の自然な狭窄があり血栓形成された結果突然に開塞した．またHD時に血圧が一時的に下降したことも原因の一つと考える．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Insomnia（不眠症），Pharyngitis（咽頭炎）

被験者識別コード J312703（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 軽度	2018/11/12 （183 日目）	2019/06/24 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	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（2010/09/-～持続）， 重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： MECOBALAMIN（1.5 mg/日），LANSOPRAZOLE（30 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），VERAPAMIL（80 mg/日），FLUNITRAZEPAM（2 mg/日），SENNOSIDE A+B（36 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），ASCORBIC ACID（750 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），FLURBIPROFEN（適量，頓用），FERRIC CITRATE（750 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），CALCITRIOL（0.5 μg/日，週 3 回），PREDNISOLONE VALEROACETATE（適量，頓用），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），HEPARINOID（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
2018/05/14～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/11～	MT-6548	150 mg/日
2018/08/06～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/03～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/09/17～	MT-6548	150 mg/日
2018/11/26～	MT-6548	300 mg/日
2019/01/21～	MT-6548	150 mg/日
2019/04/26～2019/05/12	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/16	同意取得
2018/05/14	治療期間 I 期開始
2018/10/29	当院透析科受診．シャント造影を実施し，屈曲部に石灰化を伴う狭窄が認められた．
2018/11/12 （SAE 発現日）	当院泌尿器科入院．シャント経皮的血管形成術（PTA）実施． 下記薬剤使用． ・セファゾリンナトリウム ・ヘパリンカルシウム ・イオヘキソール

日付	内容
2018/11/12（続き） 2018/11/13 2019/06/24	・リドカインポリアンプ 透析治療実施．術後経過良好のため，退院. 追跡調査終了．当該事象については今後一般診療にてフォローアップしていくこととした.

治験責任医師コメント

シャント狭窄は通常透析患者に起こり得る事象であり,薬理学的妥当性はないと考えられることから，治験薬及びその手技との因果関係は否定できる.

治験薬との因果関係なしと判断しており，現在透析に影響はないため安全性にも問題はない.

2019/6/24にプロトコルで規定された追跡調査期間を完了したことから，これ以上治験としての追跡は不要と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症），Myelopathy（脊髄症）

被験者識別コード J312703（MT-6548群）：Myelopathy（脊髄症）

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					
Myelopathy 脊髄症	Cervical spondylotic myelopathy	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/04/01 （323 日目）	2019/06/24 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	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（2010/09/-～持続）， 重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： MECOBALAMIN（1.5 mg/日），LANSOPRAZOLE（30 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），VERAPAMIL（80 mg/日），FLUNITRAZEPAM（2 mg/日），SENNOSIDE A+B（36 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），ASCORBIC ACID（750 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），FLURBIPROFEN（適量，頓用），FERRIC CITRATE（750 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），CALCITRIOL（0.5 μg/日，週 3 回），PREDNISOLONE VALEROACETATE（適量，頓用），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），CEFAZOLIN SODIUM（1 g，1 回），HEPARIN CALCIUM（1 mL，1 回），IOHEXOL（30 mL，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（10 mL，1 回），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），DOMPERIDONE（30 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（120 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），DEQUALINIUM CHLORIDE（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
2018/05/14～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/11～	MT-6548	150 mg/日
2018/08/06～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/03～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/09/17～	MT-6548	150 mg/日
2018/11/26～	MT-6548	300 mg/日
2019/01/21～	MT-6548	150 mg/日
2019/04/26～2019/05/12	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/16	同意取得
2018/05/14	治療期間 I 期開始
2019/02/16	両下肢のしびれを自覚.
2019/02/27	当院整形外科外来受診．腰椎 X 線実施.

日付	内容
2019/02/27（続き）	頚椎症性脊髄症疑いにて，後日精査となった.
2019/03/05	頚椎 X 線，頚椎 MRI，腰椎 MRI 実施.
2019/03/11	当院整形外科外来受診．頚椎症性脊髄症及び変形性腰椎症と診断.
2019/03/18	当院整形外科外来受診．胸部 X 線，採血実施.
2019/03/20	頚椎 CT 実施.
2019/04/01	頚椎症性脊髄症の治療のため，当院整形外科入院.
（SAE 発現日）	採血実施.
2019/04/02	頚椎椎弓形成術実施.
	頚椎 X 線，採血実施，頚椎装具装着.
	下記薬剤投与.
	・セファゾリンナトリウム注射用 1 g（2019/04/02～2019/04/04）
	・ジクロフェナクナトリウム坐剤 25 mg（2019/04/02）
	・リドカイン注射液 20 mL（2019/04/02）
	・アドレナリン注 1 mL（2019/04/02）
	・液体酸素 315 L（2019/04/02）
	・デスフルラン 98.1 mL（2019/04/02）
	・プロポフォール注 8 mL（2019/04/02）
	・フルルビプロフェンアキセチル注 5 mL（2019/04/02）
	・アセトアミノフェン静注 100 ml（2019/04/02～2019/04/03）
	・スガマデクスナトリウム静注 2 mL（2019/04/02）
	・フェニレフリン塩酸塩注 2.7 mg（2019/04/02）
	・フェンタニル注射液 0.25 mg（2019/04/02）
	・ヒドロキシエチルデンプン 130000 輸液 450 mL（2019/04/02）
	・ロクロニウム臭化物静注液 60 mg（2019/04/02）
	・レミフェンタニル塩酸塩静注用 2 mg（2019/04/02）
2019/04/03	下記薬剤投与開始.
	・セレコキシブ錠 100 mg（2019/04/03～）
	・レバミピド錠 100 mg（2019/04/03～）
2019/04/06	下記薬剤投与開始.
	・ビサコジル坐薬 10 mg（2019/04/06～2019/04/20）
2019/04/09	頚椎 CT，採血実施.
2019/04/16	頚椎 X 線実施.
2019/04/20	軽快のため退院.
2019/05/22	当院整形外科外来受診．頚椎 X 線実施．状態安定.
2019/06/24	当院整形外科外来受診．頚椎 X 線実施．状態安定．追跡調査終了.
	当該事象については，今後一般診療にてフォローアップしていくこととした.

治験責任医師コメント

頚椎狭窄による神経の圧迫が要因であり, 治験薬の薬理学的作用からも合理的な可能性はないと考えられるため，治験薬及びその手技との因果関係は否定できる.

治験薬との因果関係なしと判断しており, 症状についても診療によって安定を確認しており安全性にも問題はない.

2019/6/24にプロトコルで規定された追跡調査期間を完了したことから，これ以上治験とし

ての追跡は不要と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Shunt stenosis（シャント狭窄），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症）

被験者識別コード J313102（darbepoetin群）：Prostate cancer（前立腺癌）

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					
Prostate cancer 前立腺癌	Prostate cancer	その他医学的に重要 軽度	2019/04/08 （344 日目）	2019/06/05 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：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）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： TELMISARTAN（80 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），ISOSORBIDE MONONITRATE（40 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（3 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），MITIGLINIDE CALCIUM（10 mg/日，透析日），MITIGLINIDE CALCIUM（15 mg/日，非透析日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），UREA（適量/日），ISOSORBIDE DINITRATE（1 枚/日），NICORANDIL（15 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），FERRIC CITRATE（1500 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），GLUCOSE（適量，頓用），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（1 滴，2 回），DOXAZOSIN MESILATE（1 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），CHLORHEXIDINE GLUCONATE（適量/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（2 g/日），CEFDITOREN PIVOXIL（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，投与間隔
2018/04/30～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/07/23～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/11/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2019/01/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2019/02/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2019/03/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2019/03/25～2019/04/15	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 µg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/04/09	同意取得
2018/04/30	治療期間 I 期開始
2019/04/08 （SAE 発現日）	院内定期検査にて前立腺特異抗原（PSA）：35.127 ng/mL. 前立腺癌疑いで 2019/04/09 MRI 精査予定となった.
2019/04/09	前立腺癌疑いで MRI 実施.

日付	内容
2019/04/15	MRI の結果，前立腺癌疑いで 2019/04/24 に前立腺針生検予定となった.
2019/04/22	前立腺生検予定のため入院.
2019/04/24	前立腺生検を実施.
2019/05/08	生検結果，分担医師は前立腺癌と診断.
2019/05/13	転移巣評価目的で，2019/05/22 に造影 CT 予定となった.
2019/05/22	造影 CT を実施.
2019/05/23	検査の結集，明らかな転移巣は認めらなかった．検査結果よりビカルタミド 80 mg 投与開始.

治験責任医師コメント

2018/04/08のPSA測定時よりも以前よりPSAが基準値より高いことから, MT-6548錠及び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.

事象未回復であるが，新たな有害事象の発現もなく，悪化なく症状も安定しており，治験薬との関係もなく追跡調査期間を終了したため，治験としての追跡は終了とする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pyogenic granuloma（化膿性肉芽腫），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Nail avulsion（爪裂離）

被験者識別コード J313301（darbepoetin 群）：Breast cancer（乳癌）

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					
Breast cancer 乳癌	Breast cancer	入院又は入院期間の延長 その他医学的に重要 高度	2019/04/01 （316 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：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（2012/04/16～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），VILDAGLIPTIN（50 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（5 mg/日），TEPRENONE（100 mg/日），SERTRALINE HYDROCHLORIDE（50 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（6.54 g/日），BACILLUS MESENTERICUS; CLOSTRIDIUM BUTYRICUM; ENTEROCOCCUS FAECALIS（4 g/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），ISOSORBIDE DINITRATE（20 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），CALCIUM CARBONATE（2000 mg/日），FUROSEMIDE（160 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），NIFEDIPINE（適量，頓用），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），CALCITRIOL（1 μg/日，週 2 回），NIFEDIPINE（80 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），TELMISARTAN（20 mg/日），CALCITRIOL（0.5 μg/日，週 2 回），ALANINE; ARGININE; ASPARTIC ACID; GLUTAMIC ACID; GLYCINE; HISTIDINE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE ACETATE; METHIONINE; PHENYLALANINE; PROLINE; SERINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; TYROSINE; VALINE（200 mL，1 回），HYDROXOCOBALAMIN ACETATE; PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE; THIAMINE DISULFIDE（10 mL，1 回），DOMPERIDONE（15 mg/日），POTASSIUM ASPARTATE（900 mg/日），CILNIDIPINE（適量，頓用），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），MOSAPRIDE CITRATE（15 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日），TELMISARTAN（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
2018/05/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/06/20～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/07/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/10/22～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/11/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/12/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，1 週に 1 回
2019/01/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2019/01/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2019/01/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2019/02/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2019/03/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2019/03/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2019/04/08		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/07	同意取得
2018/05/21	治療期間 I 期開始
2019/04/01	（SAE 発現日）
2019/04/06	2019/04/01 の医療機関検査結果肝機能数値が高値，再度肝機能とウイルス抗体価測定を 2019/04/08 に指示. AST：45（10～40），ALT：52（5～45），ALP：409（104～338），γ-GTP：249（0～48）
2019/04/08	有害事象（高血圧悪化のため）治験中止と判断した.
2019/04/11	2019/04/08 採血結果. 肝酵素上昇は肝炎ウイルス性の肝炎は否定的. HBs 抗体精密測定：5.0 mU/mL，HBs 抗体（判定）(-)，HCV-3 抗体（-），Cut off index 0.8 本日他院にて腹部エコー実施.
2019/04/12	腹部エコーの結果，（転移性）肝癌疑い. 同意取得時除外基準 12）には抵触していなかったが， Bull's eye appearance を伴う占拠性病変（SOL）は多発しており，転移性が疑わしい．84 歳の透析試行中患者であるため，積極的治療は難しく，緩和治療となる可能性高い．患者自身に認知症傾向あるため，まず家族に説明し今後の診療方針を決める必要あり．CT±造影，ポジトロン断層法（PET）などが現状把握のために必要. 想定以上に筋肉や脂肪の減量が推察され，癌細胞による過剰な消耗が脂肪や筋肉量を減少させ，相対的に水分過剰状態となって高血圧状態となっている可能性がある.
2019/04/15	α-フェトプロテイン（AFP）-精密 3.l ng/mL，癌胎児性抗原（CEA）｛化学発光免疫測定法（CLIA）｝5.5 ng/mL，protein induced by vitamin K absence or antagonist-II（PIVKAⅡ） 19 mAU/mL CEA のみわずかに高値，原発性肝癌の可能性は非常に低い．転移性としても CEA の持つ意義は高くないと思われた.
2019/04/17	2019/04/16 胸腹部 CT 検査結果. 左乳腺の結節は増大，乳腺へと進展，乳癌 most likely 皮膚の肥厚があり皮膚浸潤が示唆される．左腋窩に転移再発なしリンパ腫大（+） 左乳癌の多発肝転移の可能性大．皮膚浸潤，近隣リンパ節転移あり．治療は困難と思われた.
2019/05/06	責任医師紹介にて他院へ家族が相談 2019/04/26 付

日付	内容
2019/05/06（続き）	他院 A からの紹介患者報告書 紹介状の内容からは，左乳癌 Stage iv（多発肝転移）であり，延命治療として薬物療法が検討される．全身状態，年齢，既往症などを考慮すると，薬物治療の選択肢はホルモン療法以外は困難と考える． ホルモン治療は，本来生検でのレセプターの確認が必要であるが，検査であっても侵襲性は避けたいようで，投与後の効果，副作用にて判断することも検討される．ただし，ホルモン感受性乳癌であっても効果が必ず約束されるわけではない．CT 上は，肝転移がかなりシビアで，全身状態も悪いので，ホルモン治療か，ベストサポーティブケア（BSC）かは，患者や家族の希望も方針の決定には考慮が必要と考える． 状況的には通院は難しいが，入院でのホルモン治療を受け入れている施設は少ない．当院の関連施設が対応できるのであれば家族は検討されるようであった．
2019/05/07	2019/05/06 来院時血圧 200 mmHg 台．2019/05/05 より複数回嘔吐あり，食事摂取できていないとのこと．透析中傾眠傾向，C 反応性蛋白（CRP）l.6，WBC 5900，顆粒球（Gr） 77.5，単球（Mono）6.4，リンパ球（LC）16.1，RBC 293，Hb 9.1，Ht 26.0，血小板（PLT）9.6. 乳癌+多発肝転移．治療の可能性は極めて乏しい．他院 A での治療はまず不可能．他院 B または他院 C での治療の可能性を探るが，可能性は非常に低い．BSC とならざるを得ないか．その場合，他院 B での看取りとなるか，自宅での看取りとなるか，家族の選択に依存する． 他院 B に問い合わせた結果，同院にて乳癌（MMK）のホルモン療法は可能とのこと，現状では告知しておらず，生検なしでのホルモン療法としてお願いすることを説明ずみ．BSC も対応可能とのこと．家族に意志確認いるので，午後から受診していただくこととなった． 2019/05/07 17 時頃 明日（2019/05/08）から他院 B に入院することを確認した． 【他院 B 受診結果】 現在，当院にて維持透析中，2019.4 月上旬に左進行乳癌，多発肝転移が見つかり，急速に弱っている．よく眠る．食欲低下．スープを嘔吐したり．会話も進まない時がある． 認知症，せん妄，あり． 【家族と相談】 家族は仕事に行かなければならず，在宅は困難．入院して透析． 緩和とホルモン療法． 侵襲的な治療はしない方針，また Do Not Attempt Resuscitation（DNAR）を確認した． 明日（2019/05/08)から入院．
2019/05/08	他院 B に入院．
2019/05/10	2019/05/08 実施の腹部 CT 結果入手 所見：左乳腺の tumor，乳腺への進展，皮膚浸潤示唆する皮膚の肥厚に著変なく，左腋窩に転移疑うリンパ節腫大あり．

日付	内容
2019/05/10（続き）	右会陰部に腫瘤性病変あり. 左肺舌区の結節像，右上葉に微細な結節あり. 2019/05/10 透析中肝性脳症改善アミノ酸注射液点滴. 低血糖のため，ビルダグリプチンは 2019/05/09 より中止.
2019/05/20	本日，治験の追跡調査終了. 血圧上昇，乳癌の有害事象について未回復であることを確認した.
2019/06/24	午前 2 時 2 分 死亡確認. 死因：左乳癌

治験責任医師コメント

治験薬（MT-6548錠又はDA注）の因果関係はなし.

肝酵素上昇は緩徐であり，臨床症状はなく，ウイルス性肝炎の可能性は低い．サイトメガロウイルスとEBウイルス抗体価は高いが，不顕性感染の可能性が高く，確診はpaired血清検査が必要であるが，これらのウイルスによる肝機能障害の可能性は低いと考えている．肝臓の画像診断は，3年前の2016年8月27日にCTで施行しているが，異常は認めていない．2019年4月11日施行の腹部超音波では転移性肝癌と思われる腫瘤陰影が多発しており，治験開始後の癌発生と考えると成長が早すぎる印象がある．癌は原発性とは考え難く，他所の原発癌の転移と考えるのが妥当である．薬効的に癌転移を加速させるとは考え難く，これらの点を総合的に勘案すると，本治験薬と多発転移性肝癌に因果関係はなしと考える.

2019/5/8追記

事象名を「Multipleliver metastases_多発肝転移」から原発巣である「Breast cancer_乳癌」に変更した.

2019/5/10追記

乳癌は，患者自身からの申告なく，定期血液検査の肝酵素上昇を契機に精査の上で発見された．発見時既に乳癌ステージ4かつ多発肝転移状態にあり，治験開始後の乳癌発生と考えると成長が早く，相応の時間が経過していることが推察され，治験薬服薬以前に乳癌が発現していたと考えられるため，本治験薬と乳癌に因果関係はなしと考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Blood pressure inreased（血圧上昇），Vomiting/（嘔吐），Contusion（挫傷）

被験者識別コード J313401（darbepoetin群）：Atrial fibrillation（心房細動）

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					
Atrial fibrillation 心房細動	Atrial fibrillation	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/02/26 （317 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：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/05/30～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AZOSEMIDE（60 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（600 mg/日），MECOBALAMIN（1000 μg/日），CILOSTAZOL（100 mg/日），CARVEDILOL（5 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（1500 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），BIFIDOBACTERIUM NOS（36 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），VIDARABINE（適量/日），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 1 回），ESCHERICHIA COLI; HYDROCORTISONE（適量/日），LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE（1 mg，1 回），LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），CYANOCOBALAMIN（適量/日），EVOCALCET（2 mg/日），EVOCALCET（3 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），EVOCALCET（4 mg/日），NIFEDIPINE（10 mg，1 回），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（2 錠/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（30 mg/日），DIMEMORFAN PHOSPHATE（20 mg/日），REBAMIPIDE（200 mg/日），AZITHROMYCIN DIHYDRATE（500 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），VERAPAMIL HYDROCHLORIDE（適量，頓用），NIFEDIPINE（適量，頓用），WARFARIN POTASSIUM（1 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（3 mg/日），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（2 mg/日，週 3 回），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（4 mg/日，週 3 回），WARFARIN POTASSIUM（5 mg/日），OSELTAMIVIR PHOSPHATE（75 mg，1 回），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），REBAMIPIDE（100 mg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE（1 g，2 回），WARFARIN POTASSIUM（4.5 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
2018/04/16～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/07/16～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/08/20～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，1 週に 1 回
2018/12/10～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2019/03/04～	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
2018/03/26	同意取得
2018/04/16	治療期間 I 期開始
2018/12/17	透析中に胸部症状あり．心電図（ECG）にて心房細動あり．
2019/01/08	他院受診にて被験者本人よりアブレーション手術をご希望された．
2019/02/26	アブレーション手術のため，他院へ入院．
（SAE 発現日）	
2019/02/28	アブレーション手術施行．
2019/03/04	他院入院中のため，医師判断により MT-6548：1 日 1 回 3 錠休薬，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注：休薬 他院にて救済治療｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）30 μg｝実施．
2019/03/05	手術後は経過良好のため，自宅へ退院となった．

治験責任医師コメント

本事象により入院に至ったことから，重篤な有害事象と判断した．

本事象は治験薬投与開始日から8ケ月以上経過しており，透析患者に多くみられる事象であることから治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した．

2019年2月28日手術を施行し，経過良好のため自宅へ退院となったことから，転帰は回復としている．

キーオープンは不要であり，治験は継続と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diarrhoea（下痢），Folliculitis（毛包炎），Mucosal hyperaemia（粘膜充血），Shunt stenosis（シャント狭窄），Nasopharyngitis/（上咽頭炎），Hiccups（しゃっくり），Pyelonephritis（腎盂腎炎），Tachycardia（頻脈），Angular cheilitis（口角口唇炎）

被験者識別コード J313402（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	Large intestine polyp	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/04/02 （317 日目）	2019/04/03 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2017/01/16～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LEVOCARNITINE（250 mg/日，週 3 回），PRASUGREL HYDROCHLORIDE（3.75 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），CILOSTAZOL（100 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; RHEUM SPP. RHIZOME（4 錠/日），BISOPROLOL FUMARATE（2.5 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），PRAVASTATIN SODIUM（5 mg/日），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（4 mg/日），RAMELTEON（8 mg/日），EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（900 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（5 mg/日），INSULIN ASPART; INSULIN DEGLUDEC（6 U/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），DICLOFENAC SODIUM（15 mg/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），PARACETAMOL（200 mg，1 回），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（1 包/日），BIFIDOBACTERIUM NOS（36 mg/日），EVOCALCET（1 mg/日），ALUMINIUM SILICATE（0.66 g，2 回），ALBUMIN TANNATE（0.66 g，2 回），CODEINE PHOSPHATE HEMIHYDRATE（0.33 g，2 回），BIFIDOBACTERIUM NOS（24 mg/日），CITRUS RETICULATA PEEL; CREOSOTE; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PHELLODENDRON SPP. BARK; UNCARIA GAMBIR LEAF WITH TWIG（3 錠，1 回），NIFEDIPINE（10 mg，3 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），NIFEDIPINE（適量，頓用），FLURBIPROFEN（60 mg/日），FLURBIPROFEN（40 mg/日），UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE（ninjinyoeito）（1 包/日），CASANTHRANOL; DOCUSATE SODIUM（2 錠/日），SENNOSIDE A+B（24 mg/日），TRIMEBUTINE MALEATE（300 mg/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），DICLOFENAC SODIUM（適量/日），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（6 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
2018/05/21～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/09～2019/04/03	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/02	同意取得
2018/05/21	治療期間 I 期開始
2019/04/02 (SAE 発現日)	他院にて下部内視鏡検査施行した結果，大腸ポリープが認められた．大腸ポリープ切除術を施行するため，入院となった．
2019/04/03	経過良好のため，退院となった．

治験責任医師コメント

本事象により入院に至ったことから，重篤な有害事象と判断した．

本事象は加齢によるものであり，治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した．

2019年4月2日に手術を施行し，2019年4月3日に経過良好で退院しているため，転帰は回復と判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎），Myalgia（筋肉痛），Headache（頭痛），Diarrhoea（下痢）Decreased appetite（食欲減退），Musculoskeletal pain（筋骨格痛）Back pain（背部痛），Eczema（湿疹），Haemorrhage subcutaneous（皮下出血），Spinal osteoarthritis（変形性脊椎症），Periarthritis（関節周囲炎），Neuralgia（神経痛），Abdominal pain lower（下腹部痛），Haemorrhoids（痔核），Chronic gastritis（慢性胃炎），Wound（創傷）

被験者識別コード J313410（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	Lumbar spinal stenosis	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/01/09（234 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：48 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2012/11/16～持続），椎間板ヘルニア（スクリーニング期間前～持続），末梢神経障害（スクリーニング期間前～持続），腰部脊柱管狭窄症（2018/11/27～2019/01/18）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（120 mg/日），CARVEDILOL（5 mg/日），PYRIDOXAL PHOSPHATE（90 mg/日），MECOBALAMIN（1500 μg/日），BIXALOMER（3000 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（75 mg/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），FLUNITRAZEPAM（1 mg/日），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 3 回），PREGABALIN（150 mg/日），PARACETAMOL; TRAMADOL HYDROCHLORIDE（3 錠/日），CELECOXIB（適量，頓用），REBAMIPIDE（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），EVOCALCET（6 mg/日），BACILLUS MESENTERICUS; CLOSTRIDIUM BUTYRICUM; ENTEROCOCCUS FAECALIS（3 錠/日），DOMPERIDONE（20 mg/日），BIFIDOBACTERIUM NOS（36 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），UREA（適量，頓用），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（2 錠/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 2 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
2018/05/21～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/25～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/21～	MT-6548	600 mg/日
2018/11/19～	MT-6548	450 mg/日
2018/12/03～2019/01/18	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/02	同意取得
2018/05/21	治療期間 I 期開始
2018/11/27	腰部脊柱管狭窄症と診断された.

日付	内容
2019/01/09 （SAE 発現日）	腰部脊柱管狭窄症の手術のため入院となった.
2019/01/10	腰部脊柱管狭窄症の手術施行.
2019/01/14	他院入院中のため，医師判断により MT-6548：1 日 1 回 2 錠継続, ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注：休薬
2019/01/18	手術後は経過良好のため，自宅へ退院となった.

治験責任医師コメント

本事象により入院に至ったことから，重篤な有害事象と判断した.

被験者は椎間板ヘルニアを合併しており，治験参加前から腰痛があったため，治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した.

2019/1/10手術を施行し，経過良好のため自宅へ退院となったことから，転帰は回復としている.

キーオープンは不要であり，治験は継続と判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Gastroenteritis viral（ウイルス性胃腸炎），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Pyelonephritis（腎盂腎炎）
Diarrhoea（下痢），Myalgia（筋肉痛）

被験者識別コード J313418（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	Femoral neck fracture	入院又は入院期間の延長 高度	2019/03/19（282 日目）	2019/06/03 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：78 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/04/07～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（50 µg/日），LUBIPROSTONE（24 µg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（4 mg/日），CIMETIDINE（200 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 µg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（7.5 g/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），MONTELUKAST SODIUM（10 mg/日），VALSARTAN（20 mg/日），CASANTHRANOL; DOCUSATE SODIUM（1 錠/日），MAGNESIUM OXIDE（660 mg/日），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（2 mg/日，週 3 回），ZOLPIDEM TARTRATE（10 mg/日），BROTIZOLAM（0.25 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 µg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（24 mg/日），MAXACALCITOL（5 µg/日，週 3 回），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（2 錠/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（30 mg/日），EVOCALCET（2 mg/日），CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE（1 g，1 回），PARACETAMOL（適量，頓用），AZITHROMYCIN DIHYDRATE（500 mg/日），REBAMIPIDE（100 mg/日），CEFAZOLIN SODIUM PENTAHYDRATE（1 g，1 回），CEFALEXIN（250 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（60 mg，1 回），EVOCALCET（1 mg/日），DIMEMORFAN PHOSPHATE（20 mg/日），NAFAMOSTAT MESILATE（120 mg/日，週 2 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），NAFAMOSTAT MESILATE（120 mg，2 回），SULPIRIDE（50 mg/日，週 3 回），OSELTAMIVIR PHOSPHATE（75 mg，1 回），TULOBUTEROL（2 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
2018/06/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/18～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/16～	MT-6548	600 mg/日
2019/03/25～	MT-6548	0 mg/日（休薬）

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2019/04/15		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/14	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2019/03/19 （SAE 発現日）	家の前の段差を踏み外し転倒され，他院へ受診．大腿骨骨折のため入院となった．
2019/03/25	他院入院中であるため，医師判断により治験薬休薬． 治験薬減量 MT-6548：1 日 1 回 0 錠，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注：1 週 l 回 0 μg へ変更． 人工骨置換術を施行．
2019/03/26	リハビリ開始．
2019/03/29	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え） 60 μg/週投与開始．
2019/04/15	他院にて長期入院中であり，退院の見込みが立たないため，医師判断により治験中止とした．
2019/06/01	経過良好なため，退院となった．
2019/06/03	治験実施施設に透析治療のため来院．

治験責任医師コメント

本事象により入院に至ったことから，重篤な有害事象と判断した．

本事象は段差を踏み外し転倒したことが原因であり，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），Shunt stenosis（シャント狭窄），Haemorrhage subcutaneous（皮下出血），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Wound（創傷），Influenza（インフルエンザ），Pain in extremity（四肢痛），Bronchitis（気管支炎），Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎），Hypercalcaemia（高カルシウム血症）

被験者識別コード J313501（darbepoetin群）：Angina pectoris（狭心症）

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					
Angina pectoris 狭心症	Aggravation of Angina pectoris	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/02/27 （324 日目）	2019/04/11 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2015/-/-～持続），慢性腎不全（2013/08/30 以前～持続），狭心症（2015/09/11 以前～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），SAXAGLIPTIN MONOHYDRATE（2.5 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），FOLIC ACID（5 mg/日），AZILSARTAN（40 mg/日），PANTETHINE（300 mg/日），URSODEOXYCHOLIC ACID（600 mg/日），METHYLDOPA SESQUIHYDRATE（250 mg/日，非透析日），FERRIC CITRATE（1500 mg/日），VOGLIBOSE（0.6 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（適量，頓用），LULICONAZOLE（適量，頓用），NIFEDIPINE（80 mg/日，非透析日），NIFEDIPINE（40 mg/日，透析日），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 1 回），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 2 回），LATANOPROST（適量/日），DARBEPOETIN ALFA（10 μg，1 回），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 3 回），ETILEFRINE HYDROCHLORIDE（1 mg，1 回），EVOCALCET（1 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.4 mL，1 回），LANTHANUM CARBONATE（500 mg/日），METHYLDOPA SESQUIHYDRATE（125 mg/日，週 3 回，透析日），METHYLDOPA SESQUIHYDRATE（375 mg/日，週 4 回，非透析日），AMOXICILLIN TRIHYDRATE（250 mg，1 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（60 mg，1 回），EPINEPHRINE BITARTRATE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（1.8 mL，1 回），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），METHYLDOPA SESQUIHYDRATE（500 mg/日，週 4 回，非透析日），METHYLDOPA SESQUIHYDRATE（250 mg/日，週 3 回，透析日），BISOPROLOL FUMARATE（0.625 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），ACETIC ACID; CALCIUM CHLORIDE; GLUCOSE; MAGNESIUM CHLORIDE; POTASSIUM; SODIUM ACETATE; SODIUM BICARBONATE; SODIUM CHLORIDE（100 mL，2 回），BISOPROLOL FUMARATE（0.3125 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日，透析日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 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～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/07/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/11/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/11/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2019/02/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2019/03/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2019/03/18～2019/04/02	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2015/03/19	慢性腎不全のため血液透析（3 回/週）導入.
2018/03/20	同意取得
2018/04/10	治療期間 I 期開始
2019/01/24	被験者が透析後の倦怠感を訴えた.
2019/01/31	当院にて心電図を施行.
2019/02/04	虚血性心疾患疑いのため他院受診.
2019/02/08	他院にて負荷心筋シンチ施行.
2019/02/15	他院で心臓カテーテル検査施行のため入院となった（2019/02/16 退院）. 無症候性心筋虚血と診断された.
2019/02/27 （SAE 発現日）	他院で経皮的冠動脈形成術施行のため入院となった（2019/3/4 退院）. 他院にて経皮的冠動脈形成術施行. #2（右室枝から鋭縁枝）及び＃3（鋭縁枝から後下行枝）にステント留置.
2019/03/05	他院より情報提供録を入手する. 当院にて透析再開. 退院後も倦怠感・息苦しさの自覚症状があり，引き続き経過観察とした.
2019/04/09	被験者より胸部症状等ないことを確認.
2019/04/11	当院にて 52 週のため心電図を施行.
2019/04/17	心電図結果にて異常がないことを確認し，2019/04/11 をもって転帰回復と判断した.

治験責任医師コメント

治験薬（MT-6548錠・DA注）との因果関係：なし

糖尿病･高血圧など, 狭心症を発症させる危険因子を合併しており, 偶発的な発症と考える.

透析後の倦怠感や検査結果は当該AEに付随する症状であると考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Heat illness（熱中症），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Artery dissection（動脈解離）

被験者識別コード J313503（darbepoetin群）：Catheter site infection（カテーテル留置部位感染）

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					
Catheter site infection カテーテル留置部位感染	PD Catheter infection	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/01/07（246 日目）	2019/01/17 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：57 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2015/06/-～持続），慢性腎不全（2010/07/14 以前～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： WARFARIN POTASSIUM（3 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），FAMOTIDINE（10 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（3000 mg/日），FALECALCITRIOL（0.15 μg/日，週 3 回），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），EVOCALCET（1 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），EVOCALCET（1 mg/日，週 4 回），FALECALCITRIOL（0.15 μg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（0.4 mL，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），LANTHANUM CARBONATE（1000 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（適量，頓用），WARFARIN POTASSIUM（2.75 mg/日），CEFPODOXIME PROXETIL（100 mg/日），DAPTOMYCIN（350 mg，1 回），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
2018/05/07～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/06/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/07/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，1 週に 1 回
2018/07/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	50 μg，1 週に 1 回
2018/07/30～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，1 週に 1 回
2018/08/13～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	80 μg，1 週に 1 回
2018/08/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	100 μg，1 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，1 週に 1 回
2018/09/24～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	140 μg，1 週に 1 回
2018/12/17～2019/01/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2010/07/14	慢性腎不全のため腹膜透析導入.
2014/11/20	血液透析（1 回/週）導入し，腹膜透析と併用開始.

日付	内容
2017/04/04	血液透析を週 1 回から週 2 回へ変更.
2018/01/15	腹膜透析を離脱し，血液透析（3 回/週）へ移行. （腹膜透析チューブは抜去せず留置した状態.）
2018/04/16	同意取得
2018/05/07	治療期間 I 期開始
2018/12/31	右腹部痛あり（腹膜透析チューブを固定部位辺り）
2019/01/04	他院受診．腹膜透析（PD）カテーテル感染と診断.
2019/01/07 （SAE 発現日）	腹膜透析用チューブ抜去目的のため他院入院.
2019/01/11	PD チューブ出口部培養でメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 （MSSA）検出. PD カテーテル抜去術施行. 他院医師判断により 2019/01/11 のみ治験薬 MT-6548 錠休薬.
2019/01/14	WBC：41×10^2 /μL（$33\sim86\times10^2$ /μL) C 反応性蛋白（CRP）：0.34 mg/dL（0.00～0.14 mg/dL）
2019/01/17	術後創部トラブルなく経過良好，退院となった.
2019/01/18	透析及び治験のため当院来院. 入院先他院より診療情報を入手した.

治験責任医師コメント

腹膜透析用のチューブの感染によるものと考えられ治験薬（MT-6548錠・DA注）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）

Haemorrhage subcutaneous（皮下出血），Electrocardiogram QT prolonged（心電図QT延長），Urticaria（蕁麻疹），Nasopharyngitis（上咽頭炎）

被験者識別コード J314709（darbepoetin群）：Supraventricular tachyarrhythmia（上室性頻脈性不整脈）

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					
Supraventricular tachyarrhythmia 上室性頻脈性不整脈	supraventricular tachyarrhythmia	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/04/17（331 日目）	2019/04/23 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（1990/09/-～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），FEBUXOSTAT（20 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（330 mg/日，週 4 回），NICORANDIL（10 mg/日），ZINC ACETATE DIHYDRATE（50 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），OLOPATADINE HYDROCHLORIDE（5 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 µg/日），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（500 mg/日），TRIAZOLAM（0.25 mg/日），CYSTEINE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID（20 mL/日，週 3 回），IBANDRONATE SODIUM（1 mg/日，月 1 回），LIDOCAINE（50 mg，3 回），HEPARIN SODIUM（2 mL，3 回），VERAPAMIL HYDROCHLORIDE（5 mg，1 回），KETOPROFEN（40 mg，2 回），VERAPAMIL HYDROCHLORIDE（適量，頓用），FELBINAC（適量，頓用），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，頓用），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），DIFLUPREDNATE（適量，頓用），WHITE SOFT PARAFFIN（適量，頓用），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，週 3 回），INDOMETACIN（70 mg，1 回），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），ROMOSOZUMAB（210 mg/日，月 1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 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
2018/05/22～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/06/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/07/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/07/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 µg，1 週に 1 回
2018/11/06～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 µg，1 週に 1 回
2018/11/27～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回
2018/12/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 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，1 週に 1 回
2019/03/05～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2019/03/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 µg，1 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2019/04/02～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2019/04/16～2019/04/23	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/08	同意取得
2018/05/22	治療期間 I 期開始
2018/07/17	透析中に動悸訴えあり．心拍数（HR）150 台．有害事象（AE）：Supraventricular tachyarrhythmia 追跡開始．ベラパミル塩酸塩静脈内投与，治験薬は継続.
2018/08/02	動悸発現時ベラパミル塩酸塩服用の指示.
2018/11/13	動悸出現なく経過していたので 2018/11/06 付で AE 回復転帰判断.
2018/11/20	2018/11/14 動悸自覚しベラパミル塩酸塩服用. 本有害事象で重症度は軽度として追跡開始，治験薬は継続.
2019/03/25	自宅で動悸自覚しベラパミル塩酸塩服用後来院．安静で HR150→70 台．洞調律（SR）確認して帰宅.
2019/04/05	発作時ベラパミル塩酸塩内服にて経過観察していたが，症状出現の頻度が増していることから他院循環器内科受診. アブレーション目的にて入院予定となる．重症度・重篤度変更なしで治験薬継続の判断.
2019/04/17 （SAE 発現日）	本日予定通り他院へ入院となったため，重篤な有害事象として報告．治験薬の服用は継続.
2019/04/18	局所麻酔下にて処置実施. 電気生理学的検査（EPS）の結果，房室結節リエントリー性頻拍（AVNRT）（Slow-Fast 型）であることを確認し，slow pathway をターゲットとしたアブレーション施行．冠動脈造影検査（CAG）にて冠動脈病変がないことを確認して終了.
2019/04/21	治験コーディネーター（CRC）から被験者へ連絡し，他院を退院された報告を受けた.
2019/04/22	第 2 報報告後に他院からの診療情報を FAX で受領し，治療経過を確認した.
2019/04/23	本日被験者来院され問題ないことを確認．本事象回復と判断した.

治験責任医師コメント

被験者は本治験開始以前に同様の既往がある.

電気回路の異常により発作的に生じる事象で治験薬との合理的な因果関係はない.

したがって本事象は偶発的に生じたもので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）

Shunt stenosis（シャント狭窄），Dermatitis（皮膚炎），Hypocarnitinaemia（低カルニチン血症），Amyloid arthropathy（アミロイド関節症）

被験者識別コード J315203（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	Cerebral arterial aneurysm(Left)	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/03/17 （293 日目）	2019/07/09 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：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/-/-～持続），高血圧症（1997/-/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： BIFIDOBACTERIUM NOS（36 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），FERRIC CITRATE（1500 mg/日），AMLODIPINE BESILATE; IRBESARTAN（1 錠/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），VERAPAMIL HYDROCHLORIDE（40 mg/日），FLURBIPROFEN（40 mg/日），SODIUM CHLORIDE（200 mL，3 回），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（75 g/日），SODIUM CHLORIDE（100 mL，5 回），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，3 回），DOXAZOSIN MESILATE（0.5 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），FLUORESCEIN（2.5 mL，1 回），DOXAZOSIN MESILATE（1 mg/日），IOHEXOL（130 mL，1 回），KETOTIFEN FUMARATE（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
2018/05/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/26～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/31～	MT-6548	600 mg/日
2018/09/11～	MT-6548	450 mg/日
2018/10/08～	MT-6548	300 mg/日
2018/11/13～	MT-6548	450 mg/日
2019/01/08～	MT-6548	600 mg/日
2019/03/19～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/03/28～2019/05/27	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/17	同意取得
2018/05/29	治療期間 I 期開始
2018/12/17	他院の MRI 検査にて脳動脈瘤が大きくなっているとの指摘．検査入院を打診された．
2019/02/07	脳動脈瘤カテーテル検査のため他院へ検査入院．

日付	内容
2019/02/07（続き）	MRI 検査結果と同様，脳動脈瘤が大きくなっているため手術が必要と担当医により診断された.
2019/03/17 （SAE 発現日）	左脳動脈瘤手術のため他院入院.
2019/03/18	被験者が他院に入院した情報を治験責任医師が入院先スタッフより入手. 開頭による左脳動脈瘤血管クリッピング術施行.
2019/03/20	頭部造影 CT（CTA）検査施行.
2019/03/25	頭部 MRI 検査にて左基底核にラクナ梗塞あり. アスピリン（100）1 日 1 錠，ボノプラザンフマル酸塩（10）1 日 1 錠内服開始. 術後経過良好，運動，神経障害なし．創部半抜鉤.
2019/03/26	創部全抜鉤.
2019/03/27	他院退院.
2019/03/28	当院にて透析再開．HemoCue 測定を実施したところ，Hb 値は 8.9 g/dl であった.
2019/04/08	他院再診にて著変なし.
2019/06/21	他院再診にて著変なし.

治験責任医師コメント

脳動脈瘤は治験薬投与前から出現していたため，因果関係はなしと判断した.

脳動脈瘤に対する手術が必要となり入院したため，当事象を重篤な有害事象と判断した.

クリッピング術は完了し被験者は退院しているが, 脳動脈瘤は切除されておらず当被験者の脳内に残っているため，未回復と判断する.

処置後，状態は安定しているため，これ以上の治験としての追跡は不要と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Palpitations（動悸），Pain in extremity（四肢痛），Dizziness（浮動性めまい），Procedural hypotension（処置による低血圧），Retinal haemorrhage（網膜出血），Osteoarthritis（変形性関節症），Conjunctivitis allergic（アレルギー性結膜炎），Lacunar infarction（ラクナ梗塞）

被験者識別コード J315602（darbepoetin群）：Angina pectoris（狭心症）

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					
Angina pectoris 狭心症	Angina on exercise aggravated	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/12/05 （199 日目）	2018/12/15 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：58 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（1990/04/23～持続），慢性腎不全（1989/08/09～持続），高血圧（1989/08/09～持続），脂質異常症（1998/01/02～持続），慢性心不全(2013/01/16～持続)，労作性狭心症（2013/02/25～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID（3 錠/日），ACETYLSALICYLIC ACID（200 mg/日），DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（2 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（25 µg/日），CERNITIN GBX; CERNITIN T60（126 g/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），ALLOPURINOL（100 mg/日，週 3 回），MECOBALAMIN（1500 µg/日），EICOSAPENTAENOIC ACID ETHYL ESTER（1800 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（2000 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），FERRIC CITRATE（750 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），VALSARTAN（20 mg/日），SENNOSIDE A+B（12 mg/日），NIFEDIPINE（10 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（60 mg/日），REBAMIPIDE（100 mg/日），KETOPROFEN（適量，頓用），CINACALCET HYDROCHLORIDE（12.5 mg/日），MAXACALCITOL（2.5 µg/日，週 3 回），EFINACONAZOLE（適量/日），NIFEDIPINE（5 mg/日，週 3 回），LEVOFLOXACIN（適量/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（1 滴，1 回），CARVEDILOL（2.5 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），VALSARTAN（40 mg/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），LEVOFLOXACIN（500 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（10 mL，1 回），LEVOFLOXACIN（250 mg/日，週 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
2018/05/21～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 µg，1 週に 1 回
2018/06/04～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 µg，1 週に 1 回
2018/06/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 µg，1 週に 1 回
2018/09/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 µg，2 週に 1 回
2018/09/24	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	50 µg，2 週に 1 回
2018/10/08	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 µg，2 週に 1 回
2018/10/22～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	80 µg，2 週に 1 回
2018/11/19	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	100 µg，2 週に 1 回

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2018/12/03	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
2018/05/02	同意取得
2018/05/21	治療期間 I 期開始
2018/12/04	冠動脈心臓カテーテル検査の定期検査のため他院にて入院.
2018/12/05 （SAE 発現日）	冠動脈心臓カテーテル検査を実施.
2018/12/07	他院を退院. 10:20 被験者より担当コーディネーターへ電話連絡.「検査の結果，心臓の血管が細くなっていた．2018/12/12 入院して 2018/12/13 に治療予定」との旨の報告を受けた. 同日担当コーディネーターより報告を受けた. 他院での情報はなく詳細は不明.
2018/12/10	入院先からレターの返信あり，診断名「労作性狭心症」との情報を入手.
2018/12/12	労作性狭心症の治療目的にて他院へ再入院. 16：20 被験者より担当コーディネーターへ電話連絡あり，入院の報告を受けた. 同日担当コーディネーターより報告を受けた.
2018/12/13	他院にて経皮的冠動脈形成術を施行. #2 90%，#3 90%に対して薬剤溶出性ステントを留置.
2018/12/15	10：00 他院を退院. 次回 2019/01/21 に他院で外来フォロー. 被験者より担当コーディネーターへ電話連絡あり，他院にて治療したことを確認. 同日担当コーディネーターより報告を受けた. 治療していることから本日，回復と判断した.

治験責任医師コメント

入院が必要な治療のためSAEと判断した.

被験者はもともと労作性狭心症を合併しており,本事象は治験薬や治験手順により発症したとは考えにくい．よって因果関係は関連なしとした.

盲検解除なし.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Conjunctivitis（結膜炎），Internal haemorrhage（内出血），Dermal cyst（皮膚嚢腫），Blood pressure decreased（血圧低下），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Blood pressure increased（血圧上昇），Hypothyroidism（甲状腺機能低下症），Hyperparathyroidism secondary（続発性副甲状腺機能亢進症），Closed globe injury（閉鎖性眼球損傷），Infected dermal cyst（感染性皮膚嚢腫），Epicondylitis（上顆炎），Periarthritis（関節周囲炎）

被験者識別コード J315802（darbepoetin群）：Arteriovenous fistula thrombosis（動静脈瘻血栓症）

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					
Arteriovenous fistula thrombosis 動静脈瘻血栓症	Thrombotic embolism of AV fistula	入院又は入院期間の延長 軽度	2019/02/25 （260 日目）	2019/04/05 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：64 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/12/06～持続），慢性腎不全（1995/04/-～持続），血栓性静脈炎（2019/02/24～2019/03/13）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），LEVOCARNITINE（1500 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），CALCIUM CARBONATE（750 mg/日），HISTIDINE HYDROCHLORIDE; ISOLEUCINE; LEUCINE; LYSINE HYDROCHLORIDE; METHIONINE; PHENYLALANINE; THREONINE; TRYPTOPHAN, L-; VALINE（7.5 g/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），FOLIC ACID（5 mg/日），ALCLOMETASONE DIPROPIONATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，月 1 回），GUAIAZULENE（適量/日），CHLORHEXIDINE GLUCONATE（適量/日），KETOCONAZOLE（適量/日），LIDOCAINE（36 mg/日，週 3 回），UREA（適量/日），DIFLUPREDNATE（適量/日），BIXALOMER（1.5 g/日），CEFDINIR（100 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），CLOBETASOL PROPIONATE（適量，頓用），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），BETAMETHASONE VALERATE（適量/日），ZINC OXIDE（適量/日），MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE（0.5 mL，1 回），TRIAMCINOLONE ACETONIDE（6 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）		

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
2018/06/11	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/06/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/09/03～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/09/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/11/26～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2019/01/07～2019/04/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回

経過

日付	内容
2018/05/14	同意取得
2018/06/11	治療期間 I 期開始
2019/02/24	左腕シャント部の発赤あり.
2019/02/25 （SAE 発現日）	当院受診し，シャント閉塞，血栓性静脈炎と診断された. シャントへの処置のため他院紹介. 他院にて入院になると被験者より連絡あり. 広範な血栓性静脈炎を来していたため，早期のシャント再建は断念し，カフ型カテーテルを挿入．静脈炎改善後にシャント再建予定. ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注の投与は 2019/02/27 に投与日変更.
2019/02/26	他院退院.
2019/03/13	血栓性静脈炎が落ち着いたため，他院へシャント再建について依頼.
2019/04/01	他院にてシャント再建のため入院. ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）注の投与は 2019/04/03 に投与日変更.
2019/04/02	他院退院.
2019/04/03	シャント再建部の腫脹あり，カフ型カテーテルより透析.
2019/04/05	再建したシャントより透析.
2019/04/08	被験者の状態確認．5 日再建後のシャント使用をもって回復と判断.
2019/04/09	他院外来にてカフ型カテーテル抜去.
2019/04/15	シャント再建部，抜糸.
2019/04/24	カフ型カテーテル抜去部，抜糸.
2019/04/29	被験者の状態確認，追跡終了とした.

治験責任医師コメント

治験薬，赤血球造血刺激因子（ESA）製剤共に血栓症誘発リスクを潜在的に有するため，「関連あり」と判断する.

2019年3月4日

治験薬との因果関係について再考.

シャント閉塞は透析患者では通常よくみられる合併症であり，その多くはESA製剤を投与しているため，当初の判断を行ったが，薬剤との直接的，合理的な因果関係はないと判断する.

本治験の規定検査実施内容，穿刺手技は通常診療で行うものと相違ないため，本事象と治験参加との因果関係は「関連なし」と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Thermal burn（熱傷），Tinea cruris（股部白癬），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Trigger finger（弾発指），Eczema（湿疹），Gamma-glutamyltransferase increased（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加），Steal syndrome（スチール症候群），Thrombophlebitis（血栓性静脈炎），Catheter site infection（カテーテル留置部位感染），Sleep disorder（睡眠障害） Arteriovenous fistula site complication（動静脈瘻部位合併症），Zinc deficiency（亜鉛欠乏）

被験者識別コード J316008（darbepoetin群）：Pericarditis（心膜炎）

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					
Pericarditis 心膜炎	Acute Pericarditis	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/03/04 （253 日目）	2019/03/18 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：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（1982/12/21～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（10 g/日，週 3 回），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（1500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日，週 3 回），FERRIC CITRATE（1500 mg/日），CALCIUM CARBONATE（2000 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT（20 mL/日，週 3 回），LIDOCAINE（36 mg/日，週 3 回），OTHER ANTIVIRALS（MAVIRET）（3 錠/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），FERRIC CITRATE（1000 mg/日），POVIDONE-IODINE（2 mL/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（6 滴，1 回），NIFEDIPINE（40 mg/日），DEQUALINIUM CHLORIDE（適量，頓用），NIFEDIPINE（20 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（6 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
2018/06/25～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/09/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	15 μg，1 週に 1 回
2018/10/01～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/10/22～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	5 μg，1 週に 1 回
2018/11/19～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	10 μg，1 週に 1 回
2018/12/03	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/12/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/12/17～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	40 μg，1 週に 1 回
2019/02/20～2019/02/25	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2019/03/04		治験中止

経過

日付	内容
2018/06/04	同意取得
2018/06/25	治療期間 I 期開始
2019/03/04 （SAE 発現日）	家族より電話にて，激しい胸痛と呼吸苦ありとの連絡． 救急搬送にて当院受診．胸部レントゲン，心電図（ECG）実施，採

日付	内容
2019/03/04（続き）	血実施．ニトログリセリン投与も症状変化なし．胸痛の精査及び加療のため，他院へ搬送． 家族より電話にて，被験者が搬送先病院へ入院となったとの連絡があった． 本事象は重篤，治験の継続は困難であると判断し，本日治験を中止．
2019/03/05	他院からの報告書を確認．（2019 年 3 月 4 日付） 心エコーでは新たな壁運動低下認めず心筋逸脱酵素の上昇もなく急性冠症候群は否定的で，造影 CT 撮像も明らかな大動脈解離などは認められなかった．WBC 上昇，CT にて縦隔の腫瘍，肺炎像あり．とのことであった．現時点では強い胸痛の原因は不明である．
2019/03/15	他院からの報告書を確認．（2019 年 3 月 15 日付） 精査の結果，胸腺腫などの悪性腫瘍も疑われており，今後診断と治療を兼ねた手術を考慮も，2019/03/16 に退院予定とのことであった．2019/03/18 より当院にて透析治療を予定している．
2019/03/16	被験者より架電にて，2019/03/15 透析後に他院より退院されたとの情報を得た．
2019/03/18	被験者は当院へ来院し，透析治療及び治験中止時検査を実施した． 他院からの診療情報提供書を確認．（2019 年 3 月 15 日付） 【診療情報提供書内容】 心電図：明らかな ST 変化認めず 血液検査：心筋逸脱酵素の上昇なし 心臓超音波検査：明らかな壁運動異常は認めず 胸腹部造影 CT：軽度の肺炎像，前縦隔に軽度の造影効果のある腫瘤性病変を認める 急性冠症候群は否定的，大動脈解離等の胸痛の原因となるような所見は認めず 胸部造影 CT 検査にて前縦隔腫瘍を認めるも，これにより胸痛を来した可能性は低く，今後，診断及び治療目的にて切除する方針 症状は呼気時に出現し，心嚢液の貯留があり，入院後経過で広範囲に ST 上昇を認めたことにより心外膜炎を疑い，セレコキシブ 100 mg 2 錠の内服を開始したところ，速やかに胸痛症状は改善．肺炎に対しては，抗生剤投与なしで経過観察も経過で炎症反応上昇．プロカルシトニン弱陽性となり，セフトリアキソンナトリウム水和物（CTRX）1 g/日で治療．退院時内服レボフロキサシン水和物（LVFX）処方．

治験責任医師コメント

盲検解除は不要と考える．因果関係ありとする合理的な根拠がないと判断したため，因果関係を「関連あり」から「関連なし」へ変更した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Pharyngitis（咽頭炎），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Pneumonia（肺炎），Thymoma（胸腺腫）

被験者識別コード J316201（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	2019/03/05 （282 日目）	2019/04/05 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：73 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（1995/-/-～持続），膀胱癌（1975/-/-～年月日不明），S 状結腸癌（1992/-/-～年月日不明），慢性胃炎（2002/10/29～持続），逆流性食道炎（2011/07/18～持続），葉酸欠乏（2016/10/05～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LAFUTIDINE（10 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），FOLIC ACID（10 mg/日），MAXACALCITOL（10 μg/日，週 3 回），ALPROSTADIL（10 μg/日，週 3 回），KETOPROFEN（適量，頓用），DROXIDOPA（200 mg/日，週 3 回），HEPARIN SODIUM（20000 IU，2 回），IOHEXOL（50 mL，2 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（5 mL，2 回），AMEZINIUM METILSULFATE（10 mg/日，週 3 回），PREGABALIN（適量，頓用），LANTHANUM CARBONATE（250 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（1 滴，2 回），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），MUCOPOLYSACCHARIDE POLYSULFURIC ACID ESTER（適量，頓用），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），AMEZINIUM METILSULFATE（10 mg，1 回），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 2 回），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 1 回），CEFACLOR（750 mg/日），EPINEPHRINE BITARTRATE; LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（1.8 mL，1 回），METOCLOPRAMIDE（15 mg/日），BENIDIPINE HYDROCHLORIDE（2 mg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），CALCIUM CARBONATE（500 mg/日），ALENDRONATE SODIUM（35 mg/日，週 1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 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
2018/05/28～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/06/11～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	20 μg，1 週に 1 回
2018/07/09～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	30 μg，1 週に 1 回
2018/11/12～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	60 μg，2 週に 1 回
2018/12/10	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	80 μg，2 週に 1 回
2018/12/24	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	100 μg，2 週に 1 回
2019/01/07	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	120 μg，2 週に 1 回
2019/01/21	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	140 μg，2 週に 1 回
2019/02/04	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	160 μg，2 週に 1 回
2019/02/18～	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）	0 μg（休薬）
2019/02/22		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/07	同意取得
2018/05/28	治療期間 I 期開始
2019/02/18	Hb 値：6.9 g/dL と低値．MT-6548 最高用量投与しダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）も増量して経過観察していたが Hb 値上昇せず． 治験薬休薬し救済処置として院内ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）40 μg 投与した．
2019/02/22	院内ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）使用後も Hb 値上昇せず治験薬の再開が見込めないため治験中止と判断．
2019/03/05 （SAE 発現日）	Hb 値低値の原因探索のため上部消化管内視鏡（GF）実施． 前庭部大彎前壁に IIc 病変あり生検．
2019/03/11	病理結果にて中分化管状腺癌と診断．
2019/04/05	追跡調査期間終了．
2019/04/09	内視鏡的胃粘膜剥離術前精査として GF 実施． 2019/05/23 内視鏡的胃粘膜剥離術実施予定となった．
2019/05/19	咳症状あり当院受診．心不全の診断にて当院入院となったため 2019/05/23 予定の内視鏡的胃粘膜剥離術は延期となった．
2019/05/24	心不全症状改善のため，退院．
2019/06/13	内視鏡的胃粘膜剥離術目的にて当院入院となった． 治験薬との因果関係はないと判断しており，2019/04/05 にプロトコルで規定された追跡調査期間を完了したことから，これ以上の追跡は不要と判断．

治験責任医師コメント

本事象とMT-6548の関連性を積極的に示すことはできないためMT-6548との因果関係は「関連なし」と判断する．

ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）については添付文書に癌の発現報告はないため「関連なし」と判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Blood pressure decreased（血圧低下），Neck pain（頚部痛），Procedural hypotension（処置による低血圧），Faeces soft（軟便），Decreased appetite（食欲減退），Shunt stenosis（シャント狭窄），Pruritus（そう痒症），Dental caries（齲歯），Abdominal discomfort（腹部不快感），Musculoskeletal pain（筋骨格痛），Hypertension（高血圧），Femur fracture（大腿骨骨折），Haemoglobin decreased（ヘモグロビン減少）

被験者識別コード J316304（MT-6548群）：Influenza（インフルエンザ）

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					
Influenza インフルエンザ	Influenza	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/01/15 （233 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：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（2014/04/-～持続），慢性腎不全（2014/11/13～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FLUVOXAMINE MALEATE（25 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 µg/日，透析日），CALCIUM CARBONATE（1000 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（60 mg/日），ZOLPIDEM TARTRATE（10 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日，非透析日），DIMETICONE（240 mg/日），TELMISARTAN（40 mg/日，非透析日），OXATOMIDE（30 mg/日），HYDROCORTISONE（適量，頓用），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; RHEUM SPP. RHIZOME（適量，頓用），KETOPROFEN（40 mg/日），TELMISARTAN（20 mg/日，非透析日），SODIUM PICOSULFATE（5 mg/日，透析日），FELBINAC（2 枚/日），LIMAPROST ALFADEX（15 µg/日），PREGABALIN（25 mg/日），PREGABALIN（50 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE（25 g/日，非透析日），GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，4 週に 1 回），CARBOCISTEINE（500 mg/日），SODIUM PICOSULFATE（7.5 mg/日），PREGABALIN（75 mg/日），POVIDONE-IODINE（適量，頓用），BUPRENORPHINE（5 mg/日，週 1 回），METOCLOPRAMIDE（7.5 mg/日），BUPRENORPHINE（10 mg/日，週 1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（4 滴，1 回），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE（4 滴，1 回），OXATOMIDE（適量，頓用），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（4 錠/日），FELBINAC（適量/日），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），AMLODIPINE BESILATE（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
2018/05/28～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/13～	MT-6548	150 mg/日
2018/08/20～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/10/10～	MT-6548	150 mg/日
2018/10/29～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/11/12～	MT-6548	150 mg/日
2018/11/26～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2019/01/21		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/14	同意取得
2018/05/28	治療期間 I 期開始
2019/01/15	（SAE 発現日）
2019/01/16	朝，被験者の家族からの当院へ以下の連絡を受けた． 2019/01/15 夕刻救急車で A 病院を受診し，脳梗塞疑いのため精査目的で入院． 2019/01/16 は，A 病院にて透析施行．
2019/01/17	A 病院から当院へ以下の連絡を受けた． 2019/01/15 インフルエンザ検査で A 型陽性． 2019/01/16 頭部 MRI 上，広範な虚血病変を認めるが，明らかな急性期脳梗塞像は認められず，退院可能の判断にて同日退院となった．
2019/01/18	透析のため被験者来院． 体温 37.7℃ あり発熱持続するも，自力歩行可能な状態であり，症状は軽快傾向であった．
2019/01/21	透析のため被験者来院．2019/01/19～2019/01/20 と発熱なく経過．来院時 36.1℃．インフルエンザ転帰回復と判断．

治験責任医師コメント

2018/11/26 Hb値高値のため治験薬の服用を休薬．事象発生時点では，体薬開始から7週間が経過．時間的関連から勘案すると治験楽との因果関係は否定される．インフルエンザが流行しており，偶発的に感染したと考える．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Limb injury（四肢損傷），Lumbar spinal stenosis（腰部脊柱管狭窄症），Pharyngitis（咽頭炎），Internal haemorrhage（内出血），Somnolence（傾眠），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Periarthritis（関節周囲炎）

被験者識別コード J316504（MT-6548群）：Bacterial infection（細菌感染）

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					
Bacterial infection 細菌感染	Bactrial infectious disorders	入院又は入院期間の延長 中等度	2019/06/10 （358 日目）	2019/07/09 軽快	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：42 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/02/19～持続），慢性腎不全（2016/05/-～持続），常染色体優性多発性のう胞腎（2015/04/-～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： TOLVAPTAN（15 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），BETAMETHASONE; DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（3 錠/日），PANAX GINSENG ROOT; ZANTHOXYLUM PIPERITUM PERICARP; ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME（22.5 g/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（22.5 g/日），BUDESONIDE; FORMOTEROL FUMARATE（2 吸入/日），APRONAL; CAFFEINE; PARACETAMOL; PROPYPHENAZONE（適量，頓用），MAXACALCITOL（10 μg/日，週 3 回），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日，週 3 回），SODIUM PICOSULFATE（適量，頓用），DIFLUCORTOLONE VALERATE（適量，頓用），GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），KETOPROFEN（適量/日），PARACETAMOL（適量，頓用），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日，週 2 回），LEVOCABASTINE HYDROCHLORIDE（適量/日），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（2.5 mg/日，週 1 回），BETAMETHASONE; DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（3 錠/日，週 1 回），CLARITHROMYCIN（400 mg/日），MONTELUKAST SODIUM（10 mg/日），AZITHROMYCIN DIHYDRATE（500 mg/日），AMBROXOL HYDROCHLORIDE（45 mg/日），CAFFEINE; PARACETAMOL; PROMETHAZINE METHYLENE DISALICYLATE; SALICYLAMIDE（3 g/日），BETAMETHASONE VALERATE（適量，頓用），DIMETICONE（4 mL，1 回），INFLUENZA VACCINE（0.5 mL，1 回），PARACETAMOL（400 mg，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），HEPARINOID（適量，頓用），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（3 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
2018/06/18～	MT-6548	300 mg/日
2019/01/28～	MT-6548	450 mg/日
2019/02/25～	MT-6548	600 mg/日
2019/04/08～	MT-6548	450 mg/日
2019/04/22～	MT-6548	300 mg/日
2019/05/13～	MT-6548	150 mg/日

投与日	治験薬	用量，投与間隔
2019/05/27～	MT-6548	0 mg/日（休薬）

経過

日付	内容
2015/01/-	常染色体優性多発性嚢胞腎と診断.
2016/10/18	血液透析導入.
2018/05/28	同意取得
2018/06/18	治療期間 I 期開始
2019/06/05	数日前より，右側腹部痛と背部痛など出現した.
2019/06/10 （SAE 発現日）	2019/06/09 の夜間帯より右側腹部痛著明にて，眠れなかったと訴えた．背部痛も持続．少しの体位変換でも苦痛あると．左肋骨付近は重苦感あり．本日の院内定期採血にて，炎症反応が上昇．腎のう胞感染や肝のう胞の感染が考えられるため，入院しての加療となった. シプロフロキサシン注の抗菌剤点滴開始.
2019/06/18	肝のう胞とか腎のう胞かの確定診断は難しいが，のう胞感染を起こしていることは明らかである．尿検査の結果では腎のう胞感染が疑わしい．スルファメトキサゾール・トリメトプリムの抗菌剤内服開始した.
2019/07/03	シプロフロキサシンより，メロペネム水和物注へ抗菌剤変更．スルファメトキサゾール・トリメトプリムは継続中.
2019/07/09	2019/07/08 採血. 臨床検査結果にて，炎症反応低下．発熱も 2019/07/02 以降は認められず.

治験責任医師コメント

嚢胞感染はあるが，確定診断が難しいため，事象名変更．治験薬は5月26日より中断しており，治験薬との因果関係はなしと考える.

原疾患の悪化にて入院・加療，事象については治験薬との因果関係は否定されるため，追跡は不要と判断．通常診療にて，経過観察をする.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Upper respiratory tract infection（上気道感染），Pneumonia（肺炎），Vomiting（嘔吐），Nasopharyngitis（上咽頭炎），Gastroenteritis（胃腸炎），Epistaxis（鼻出血）

被験者識別コード J316601（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	Cardiac failure congestive	入院又は入院期間の延長 高度	2018/12/19 （185 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：男性	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（2016/10/22～持続），高血圧症（2016/10/22～持続），高尿酸血症（2016/10/22～持続），高リン血症（2017/05/22～持続），便秘症（2016/12/21～持続），慢性腎不全（2016/10/22～持続），大動脈弁閉鎖不全症（2018/03/05～持続），カルニチン減少（2018/06/18～持続），うっ血性心不全(2016/10/22～2016/10/29)		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），CASANTHRANOL; DOCUSATE SODIUM（3 錠/日），BIXALOMER（750 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（100 mg，1 回），PAPAVERINE HYDROCHLORIDE（40 mg，1 回），HEPARIN SODIUM（10000 U，1 回），POVIDONE-IODINE（適量，1 回），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，週 1 回），CILOSTAZOL（100 mg/日），IOHEXOL（67.941 g，1 回），HEPARIN SODIUM（9000 U，1 回），PROCAINE HYDROCHLORIDE（150 mg，1 回），ISOSORBIDE DINITRATE（5 mg，1 回），PROTAMINE SULFATE（5 mL，1 回），BROTIZOLAM（0.25 mg，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（200 mL，1 回），FURSULTIAMINE HYDROCHLORIDE（75 mg/日），ADENOSINE TRIPHOSPHATE, DISODIUM SALT（60 mg/日），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），SOFALCONE（150 mg/日），DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE MONOHYDRATE（90 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（180 mg/日），TULOBUTEROL（2 mg/日），TELMISARTAN（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
2018/06/18～	MT-6548	300 mg/日
2018/09/19～2019/12/26	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/05/11	同意取得
2018/06/18	治療期間 I 期開始
2018/12/19 （SAE 発現日）	2018/12/18 夕方より全身倦怠感出現し，2018/12/19 未明に安静時呼吸困難となり，救急にて当院受診. 末梢動脈血酸素飽和度（SpO_2）:80 台酸素マスクでは SpO_2 上昇なく

日付	内容
2018/12/19（続き）	二相性気道陽圧（BiPAP）開始．収縮期血圧 190，心拍数（HR）110. 心電図：同調律，波形変わりなし．胸部 X-p：肺うっ血あり． うっ血性心不全のため入院となる．カルベジロール錠 10 mg l 回/日開始.
2018/12/26	内服コントロールで症状なく推移可能となり退院となる． 心不全の原因は高血圧性心疾患が主と考えられるが大動脈弁閉鎖不全症が以前より増悪しておりまた僧房弁狭窄兼閉鎖不全症もみられ弁膜症の関与も考えられるので今後経食道エコー検査にて精査の予定.

治験責任医師コメント

治験薬開始前にうつ血性心不全のために入院した病歴があるため, 治験薬との因果関係はないものと考える．

入院したため重篤と判断した．重症度は高度．盲検は解除していない.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Eustachian tube stenosis（耳管狭窄），Haemorrhage subcutaneous（皮下出血），Sinusitis（副鼻腔炎），Bronchitis（気管支炎），Hypertension（高血圧），Infected dermal cyst（感染性皮膚嚢腫），Aortic valve incompetence（大動脈弁閉鎖不全症），Mitral valve incompetence（僧帽弁閉鎖不全症），Vertigo positional（頭位性回転性めまい）

2.7.6.27　国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J02 試験）

添付資料：5.3.5.2—1　評価資料

2.7.6.27.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.27－1 に示した.

表 2.7.6.27－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	MT-6548 の腹膜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 相臨床試験
試験番号	MT-6548-J02
試験実施国，実施施設数	日本，25 施設
試験実施期間	2018 年 1 月 3 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 12 月 6 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 III 相
目的	腹膜透析を実施中の慢性腎臓病（以下，PD-CKD）に伴う貧血患者を対象とし，MT-6548 の有効性及び安全性を検討する.
試験デザイン	多施設共同，非対照，非盲検  スクリーニング期間開始日以降，治療期間終了日の血液学的検査の採血終了まで，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，治療期間終了日の血液学的検査の採血終了まで，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 2.7.6.27－1　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 40 名 ［解析時］ 有効性解析対象集団｛最大の解析対象集団（以下，FAS)｝：42 名 安全性解析対象集団：42 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．血圧測定又は臨床検査がスクリーニング期間に複数回行われた場合は，最新の検査結果を用いて判断した． (1) 同意取得日に 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 4 週以上腹膜透析治療を受けている患者．ただし，血液透析治療と併用している患者を除く (4) 治療期間中に血液透析治療を開始しないと想定される患者 (5) Correction 集団：スクリーニング期間開始日前 8 週以降，赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤の投与を受けていない患者．ただし，同意取得時に ESA 製剤を使用している場合は，同意取得後に使用を中止し，8 週間以上の Wash-out を実施する Conversion 集団：スクリーニング期間開始日前 8 週以降，同一の ESA 製剤を同一の経路，同一の間隔（該当する ESA 製剤の添付文書に従った投与間隔であること），以下の用量で投与を受けている患者 （用量） ✓ エポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータ（遺伝子組換え）：2 週あたり 12000 国際単位以下 ✓ ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）：2 週あたり 120 μg 以下 ✓ エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）：4 週あたり 250 μg 以下 (6) スクリーニング期間の平均 Hb 値（最新 2 回の平均値）が下記に該当する患者 ✓ Correction 集団：8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満 ✓ Conversion 集団：9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下 (7) スクリーニング期間の最新 2 回の Hb 値の差が 1.5 g/dL 未満の患者 (8) スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上，又は TSAT が 20%以上の患者 (9) スクリーニング期間の葉酸及びビタミン B_{12} が基準値下限以上の患者

表 2.7.6.27－1　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．血圧測定又は臨床検査がスクリーニング期間に複数回行われた場合は，最新の検査結果を用いて判断した． (1) 同意取得日以降に CKD 以外（鎌状赤血球症，骨髄異形成症候群，骨髄線維症，造血器悪性腫瘍，骨髄腫，溶血性貧血，サラセミア及び赤芽球癆等）が主因の貧血を有する患者 (2) スクリーニング期間開始日前 8 週以降に活動性の出血又は失血があった患者 (3) スクリーニング期間開始日前 8 週以降に赤血球輸血を受けた患者 (4) スクリーニング期間開始日前 8 週以降に，テストステロンエナント酸エステル又はメピチオスタンの投与を受けた患者 (5) 治療期間開始日以降，すぐに救済治療や治験薬の休薬等の処置が必要になる可能性があると治験責任（分担）医師が判断した患者 (6) 治験期間中に腎機能が回復し，腹膜透析治療を必要としなくなることが予想される患者 (7) スクリーニング期間開始前 4 週以内に，腹膜炎を有する患者 (8) 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 (9) スクリーニング期間及び治療期間開始日にコントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 180 mmHg 超又は拡張期血圧が 110 mmHg 超と定義する）を有する患者 (10)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 (11)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 (12)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 (13)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 (14)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 (15)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

表 2.7.6.27－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(16)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 (17)治験薬に対するアレルギーを有する患者 (18)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 (19)過去に MT-6548 の服用歴がある患者 (20)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 (21)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 (22)妊娠中，授乳中，妊娠している可能性のある女性患者 (23)その他，治験責任（分担）医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者
被験薬及び対照薬（ロット番号）	被験薬：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号：[redacted]） 対照薬：該当しない
用量及び投与方法	［投与方法］ 1 日 1 回経口投与．食事の前後は問わないが，治療期間を通して可能な限り統一した．また，可能な限り治療期間を通して同じ時刻に服用した． ［用量］ (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． 用量調節ガイドライン 【MT-6548 錠の用量調節ガイドライン】 治験責任（分担）医師は，治療期間中 Hb 値をモニターし，必要に応じて治験薬の用量を調節するか投与を中断するか判断する．用量を調節するタイミングは，原則規定来院日とするが，Hb 値の推移より Hb 値の過剰な上昇や低下が懸念される場合等，必要な場合は規定外の来院日を設け，用量調節を行うこととする． 規定来院日には，HemoCue® Hb201 DM アナライザを用いて Hb 値を測定し，用量調節のための Hb 値は，原則当該測定結果を用いる．用量調節の判断に用いた Hb 値を症例報告書に記録する．なお，HemoCue® Hb201 DM アナライザの測定結果は，治験薬の用量調節のためのみに使用し，有効性及び安全性の解析には用いない． Hb 値を本治験中 11.0～13.0 g/dL に改善・維持することを目標とし，以下の用量調節アルゴリズムに従う．なお，用量段階は下記のとおりとする．

表 2.7.6.27－1　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>
<table>
<tr><th>段階</th><th>錠数</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>1</td><td>1 錠</td><td>150 mg</td></tr>
<tr><td>2</td><td>2 錠</td><td>300 mg</td></tr>
<tr><td>3</td><td>3 錠</td><td>450 mg</td></tr>
<tr><td>4</td><td>4 錠</td><td>600 mg</td></tr>
</table>

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

<u>MT-6548 錠の用量調節アルゴリズム</u>
✓ 増量の間隔は原則 4 週間以上とする．減量の間隔には規定を設けないが，頻繁な用量調節は避ける．
✓ Hb 値が急速に上昇した場合（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*），MT-6548 錠を 1 錠減量する．
✓ Hb 値が 11.0 g/dL 未満の場合，MT-6548 錠を 1 錠増量する．ただし，Hb 値の急速な上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*）を伴っている場合は増量せず，1 錠減量する．
✓ Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合，MT-6548 錠を 1 錠減量する．
✓ Hb 値が 13.0 g/dL を超え 13.5 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，MT-6548 錠の投与を中断し，13.0 g/dL 以下になった後に 1 錠減量した上で MT-6548 錠の投与を再開する．
✓ Hb 値が 13.5 g/dL を超えた場合は，MT-6548 錠の投与を中断し，13.0 g/dL 以下になった後に 1 錠減量した上で MT-6548 錠の投与を再開する．
*当該用量調節日の 3～5 週前に測定された Hb 値のうち，4 週前に最も近い Hb 値より Hb 値上昇速度を算出し，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．</td></tr>
<tr><td>試験期間</td><td>スクリーニング期間　最長 6 週間
治療期間　24 週間
後観察期間　2 週間</td></tr>
</table>

表 2.7.6.27－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	［有効性］ (1) 主要な評価項目 1) 治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値 2) 治療期間各時点の Hb 値 3) 治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL），11.0 g/dL 未満及び 13.0 g/dL 以上の被験者の割合 4) Correction 集団のみ：目標 Hb 値（11.0～13.0 g/dL）に到達するまでに要した治療期間開始日からの日数 5) Correction 集団のみ：Hb 値の上昇速度 (2) その他の評価項目 1) Correction 集団のみ：治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量 2) Correction 集団のみ：治療期間各時点の Hb 値がベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合 3) ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合 4) 赤血球輸血による救済治療を受けた被験者の割合 5) 治験薬の投与量 6) 用量調節の累計回数 7) 鉄剤の投与量 8) 鉄剤の静脈投与を受けた被験者の割合 9) 血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上の被験者の割合 10) 鉄関連指標｛血清鉄，総鉄結合能（以下，TIBC），TSAT 及び血清フェリチン値｝及びヘプシジンのベースラインからの変化量 11) ヘマトクリット，赤血球数，網状赤血球（数・率）及びエリスロポエチン（以下，EPO）のベースラインからの変化量 12) 生活の質（以下，QOL）指標（EQ-5D-5L，KDQOL） ［安全性］ (1) 有害事象及び副作用 (2) 臨床検査値 (3) 安静時標準 12 誘導心電図 (4) 体重（透析液重量を除いた体重） (5) バイタルサイン (6) 眼底検査 (7) 胸部 X 線検査 (8) Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合 (9) Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者の割合
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.27－2 に示した．

表 2.7.6.27－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法	信頼区間は両側信頼区間とし，信頼係数は 95%とした． なお，Correction 集団に対して実施する予定であった解析については被験者数が 2 名と少なかったため実施せず，Hb 値の個人ごとの推移図のみを作成した． 有効性：FAS を対象として，以下の解析を実施した． (1)　主要な評価項目 1)　治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値 治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値に対して，その記述統計量を算出した．反復測定混合モデル（以下，MMRM）を用いて各評価時期の平均 Hb 値をモデル化した上で，治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値を求め，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，その記述統計量を算出した． 3)　治療期間各時点の Hb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）の被験者の割合 治療期間各評価時期の Hb 値における目標範囲内（11.0～13.0 g/dL），の被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を示した． (2)　その他の評価項目 1)　治験薬の投与量 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間における，1 日平均服用量の記述統計量を算出した．治療期間開始日以降，治療期間 20 週までの治療期間各評価時期における処方に基づく 1 日投与量ごとの各被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を示した． 2)　用量調節の累計回数 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間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用量調節の累計回数を算出し，被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を示した． 3)　鉄関連指標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，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，LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した．

表 2.7.6.27－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	4) ヘマトクリット，赤血球数，網状赤血球（数・率），平均赤血球容積，平均赤血球ヘモグロビン量及び EPO のベースラインからの変化量 治療期間各評価時期の測定値，ベースラインからの変化量を求め，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について，MMRM を用いて，LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した． 安全性：安全性解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した． (1) 有害事象及び副作用 有害事象，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）及び発現割合を算出した．また，国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） version: 20.1（以下，同様）の器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）で分類される個別の有害事象の発現被験者数及び発現割合を算出した． 有害事象及び副作用について，程度別，発現時期（12 週間隔）別，有害事象発現時までの累積投与量別及び休薬前後別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現被験者数及び発現割合を算出した． 有害事象及び副作用について，発現直前の投与量別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現件数及び各投与量の総曝露期間に対する発現率を算出した． (2) 臨床検査値，安静時標準 12 誘導心電図，体重（透析液重量を除いた体重），バイタルサイン，眼底検査，胸部 X 線検査 計量値は治療期間各評価時期について記述統計量を算出し，計数値は治療期間各評価時期における判定結果ごとの頻度集計を行った． (3) Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間及び治療期間開始日から治療期間 24 週までの全期間における Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者数とその割合を示した． (4) Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満であることが確認された被験者の割合 Hb 値が 9.0 g/dL 未満又は 8.0 g/dL 未満であることが確認された被験者について，「Hb 値が 13.0 g/dL 以上又は 14.0 g/dL 以上であることが確認された被験者の割合」と同様の解析を行った．

表 2.7.6.27－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(5) Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者の割合 治療期間開始日以降，治療期間 24 週までの各規定来院間及び全期間における Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であることが確認された被験者数とその割合を示した． (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，記述統計量を算出した．

表 2.7.6.27－2　検査，観察スケジュール

VISIT / 項目	同意取得日	スクリーニング期間[a]		治療期間											後観察期間終了日[b]
		開始日	来院2	開始日[c]	2週	4週	6週	8週	10週	12週	16週	20週	24週	中止日	
Visit番号	IC	SV1	SV2	TV1	TV2	TV3	TV4	TV5	TV6	TV7	TV8	TV9	TV10	TV11	FU
許容範囲（日）	-	-	-	-	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±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											
患者背景及び病型	X			X											
身長				X											
体重（透析液重量を除いた体重）				X						X			X	X	
葉酸及びビタミン B_{12}		X													
妊娠検査 [e]		X											X	X	
血液学的検査		X	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液生化学検査		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C反応性蛋白		X		X									X	X	
鉄関連指標		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ヘプシジン				X	X	X	X			X			X	X	
エリスロポエチン				X	X	X	X			X			X	X	
VEGF				X						X			X	X	
尿検査（定性）		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン [g]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12誘導心電図 [h]				X									X	X	
眼底検査 [d]		X											X	X	
胸部X線検査 [d]		X											X	X	
QOL指標（EQ-5D-5L，KDQOL）				X						X			X	X	
有害事象調査				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
遺伝子解析用採血 [i]					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										
薬剤の評価/手順															
併用薬調査				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MIT-6548錠処方 [j]				用量調節ガイドラインに従い投与する											
鉄剤投与		血清フェリチン値100 ng/mL以上またはTSAT 20%以上を目安とし，これを維持できるよう，鉄剤を投与する													

[a] スクリーニング期間は最長 6 週間とした．スクリーニング期間開始日からスクリーニング期間来院 2 及びスクリーニング期間来院 2 から治療期間開始日は検査結果を確認してから移行することとした．必要に応じて再検査を可能とした．
[b] 治療期間前中止の場合は実施しなかった．
[c] 治験薬投与前に実施した（ただし，有害事象調査は治験薬投与後より開始した）．
[d] 眼底検査及び胸部 X 線検査はスクリーニング期間中に 1 回実施した．また，治療期間 20 週～24 週の間に 1 回実施した．治療期間中止の場合は可能な限り中止後 14 日以内に実施した．
[e] 妊娠可能な女性のみ行った．
[f] Hb 値のみ測定した．
[g] 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．
[h] 可能な限り採血前に測定した．また，5 分間安静にした後，臥位にて測定した．
[i] 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．
[j] 被験者手持ちの薬剤残数に応じ，MT-6548 錠を処方した．1 つのボトルを使い切ってから次のボトルを開封するよう指導した．

2.7.6.27.2　結果の要約

2.7.6.27.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.27－1 に示した.

同意登録被験者数は 54 名，そのうち 12 名が治療期間移行前に脱落し，42 名が治療期間へ移行した．治療期間に移行した被験者のうち，Correction 集団は 2 名，Conversion 集団は 40 名であった．Conversion 集団のうち，スクリーニング期間の最新 2 回の Hb 値の平均が 11.0 g/dL 以上の患者｛以下，Conversion（Hb≥11.0）集団｝は 22 名及びスクリーニング期間の最新 2 回の Hb 値の平均が 11.0 g/dL 未満の患者｛以下，Conversion（Hb<11.0）集団｝は 18 名であった．治療期間中に中止した被験者は 6 名であり，Conversion（Hb≥11.0）集団が 2 名及び Conversion（Hb<11.0）集団が 4 名であった．36 名は治療期間を完了した.

治療期間中に中止した被験者の割合及び理由を表 2.7.6.27－3，休薬に至った理由を表 2.7.6.27－4 に示した.

治療期間中に中止した被験者の割合は，14.3%（6／42 名）であった．中止理由は，「有害事象」が 3 名，「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」が 2 名及び「その他，治験責任（分担）医師の判断」が 1 名であった．「過粘稠度症候群又は Hb 値のコントロール困難」により中止した 2 名の中止日の Hb 値は 7.5 g/dL 及び 10.2 g/dL であった．中止日の Hb 値が 10.2 g/dL の被験者は中止日までに救済治療として ESA 製剤の投与及び赤血球輸血が実施された．なお，有害事象として過粘稠度症候群は報告されなかった．また，「その他，治験責任（分担）医師の判断」により中止した 1 名の中止理由の詳細は，「The subject could not visit, because Long-Term hospitalization in another hospital.」と報告された.

休薬に至った被験者は 11 名であり，休薬理由は，「用量調節アルゴリズムに準じた休薬」が 7 名，「有害事象」が 2 名，「Hb 値の推移」及び「その他」が各 1 名であった.

有効性の解析対象集団は FAS とした．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 2.7.6.27－5 に示した．治療期間に移行した 42 名すべてを FAS 及び安全性解析対象集団とした.

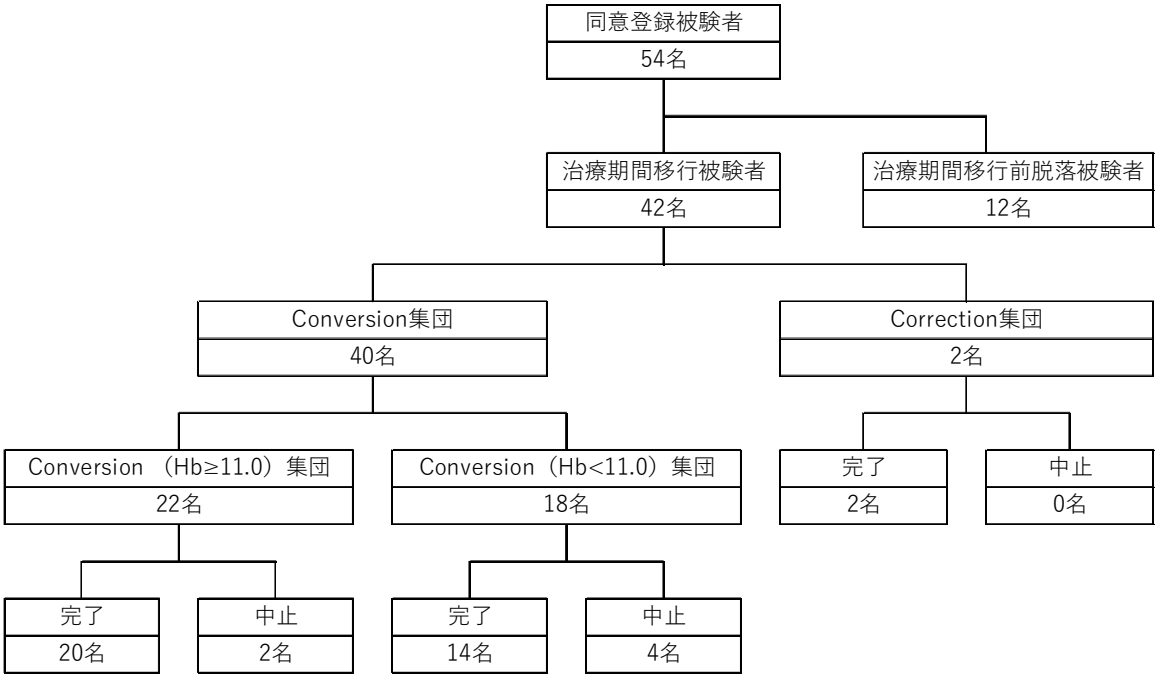


図 2.7.6.27－1　被験者の内訳

5.3.5.2—1 図 10.1—1 より引用

表 2.7.6.27－3　治療期間中に中止した被験者の割合及び理由（治療期間移行例）

	Statistic	MT-6548 (N=42)
Subject discontinued during treatment period	n (%)	6 (14.3)
Primary reason for discontinuation		
Subject withdrawal of consent	n (%)	0 (0.0)
Inappropriate for participating in the study	n (%)	0 (0.0)
Adverse Events	n (%)	3 (7.1)
Hyperviscosity syndrome, difficult to control of Hb within target range	n (%)	2 (4.8)
Initiation of chronic hemodialysis or a renal transplant	n (%)	0 (0.0)
Discontinuation of peritoneal dialysis	n (%)	0 (0.0)
Proven to be pregnant	n (%)	0 (0.0)
Other, Investigator discretion	n (%)	1 (2.4)

Data Source: Listing 16.2.1.4
Source: t_14_1_2_1.sas

5.3.5.2—1 表 10.1—1 より引用

表 2.7.6.27－4　休薬に至った理由（治療期間移行例）

	Statistic	MT-6548 (N=42)
Number of study drug interruption during treatment period	N*	11
Based on dose adjustment algorithm	n (%)	7 (63.6)
Not based on dose adjustment algorithm	n (%)	4 (36.4)
Adverse events	n (%)	2 (18.2)
Decreased body fluid volume	n (%)	0 (0.0)
Increased body fluid volume	n (%)	0 (0.0)
Change of Hb	n (%)	1 (9.1)
Other	n (%)	1 (9.1)

Note(s): N*: total number of interruption of study drug.
Note(s): Percentages are based on the total number of interruption of study drug.
Note(s): When there were plural reasons for one interruption, all reasons were counted.
Data Source: Listing 16.2.3.3
Source: t_14_1_2_2.sas

5.3.5.2—1 表 10.1—2 より引用

表 2.7.6.27－5　各解析対象集団に含まれる被験者の内訳

	Statistic	MT-6548
Subjects enrolled in Treatment Period	N	42
Subjects completed	n (%)	36 (85.7)
Subjects withdrawn	n (%)	6 (14.3)
Subjects received rescue therapy	n (%)	2 (4.8)
Subject Group:		
Correction Group	n (%)	2 (4.8)
Subjects completed	n (%)	2 (4.8)
Subjects withdrawn	n (%)	0 (0.0)
Subjects received rescue therapy	n (%)	0 (0.0)
Conversion Group	n (%)	40 (95.2)
Subjects completed	n (%)	34 (81.0)
Subjects withdrawn	n (%)	6 (14.3)
Subjects received rescue therapy	n (%)	2 (4.8)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	22 (52.4)
Subjects completed	n (%)	20 (47.6)
Subjects withdrawn	n (%)	2 (4.8)
Subjects received rescue therapy	n (%)	0 (0.0)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	18 (42.9)
Subjects completed	n (%)	14 (33.3)
Subjects withdrawn	n (%)	4 (9.5)
Subjects received rescue therapy	n (%)	2 (4.8)
Subjects in FAS	n (%)	42 (100.0)
Subject Group: Correction Group	n (%)	2 (4.8)
Conversion Group	n (%)	40 (95.2)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	22 (52.4)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	18 (42.9)
Subjects excluded from FAS	n (%)	0 (0.0)
Subject Group: Correction Group	n (%)	0 (0.0)
Conversion Group	n (%)	0 (0.0)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	0 (0.0)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	0 (0.0)
Subjects in Safety Analysis Set	n (%)	42 (100.0)
Subject Group: Correction Group	n (%)	2 (4.8)
Conversion Group	n (%)	40 (95.2)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	22 (52.4)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	18 (42.9)
Subjects excluded from Safety Analysis Set	n (%)	0 (0.0)
Subject Group: Correction Group	n (%)	0 (0.0)
Conversion Group	n (%)	0 (0.0)
Conversion (Hb >=11.0 g/dL) Group	n (%)	0 (0.0)
Conversion (Hb <11.0 g/dL) Group	n (%)	0 (0.0)

Data Source: Listing 16.2.1.1, Listing 16.2.2.1, Listing 16.2.2.7, Listing 16.2.2.8, Listing 16.2.2.9
Source: t_14_1_1_1.sas

5.3.5.2—1 表 14.1.1.1 より引用

2.7.6.27.2.2　被験者背景

FAS に対する全集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.27－6 に示した.

全集団において, 被験者の性別は, 男性 71.4%であった. 同意取得時の年齢の平均値±SD は, 63.0±12.6 歳，体重の平均値±SD は 64.68±12.93 kg であった．ベースラインの Hb 値の平均値±SD は 10.90±1.10 g/dL であった．Conversion 集団における，ベースライン前に使用していた ESA 製剤の種類は，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）52.5%，エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）47.5%であった.

表 2.7.6.27－6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=42)
Sex	Male	n (%)	30 (71.4)
	Female	n (%)	12 (28.6)
Age at Informed Consent (years)		N	42
		Mean	68.0
		SD	12.6
		Median	66.0
		Minimum, Maximum	(25, 92)
	<65	n (%)	19 (45.2)
	>=65	n (%)	23 (54.8)
	<75	n (%)	36 (85.7)
	>=75	n (%)	6 (14.3)
Duration of Anemia from CKD (years)		N	42
		Mean	4.16
		SD	3.43
		Median	3.25
		Minimum, Maximum	(0.6, 16.0)
	<1	n (%)	2 (4.8)
	1<= to <5	n (%)	29 (69.0)
	>=5	n (%)	11 (26.2)
Height (cm)		N	42
		Mean	161.97
		SD	9.16
		Median	161.45
		Minimum, Maximum	(141.2, 185.2)
Weight (without dialysate) (kg)		N	42
		Mean	64.68
		SD	12.93
		Median	65.30
		Minimum, Maximum	(35.7, 90.6)

表 2.7.6.27－6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=42)
BMI (kg/m²)		N	42
		Mean	24.51
		SD	3.93
		Median	24.45
		Minimum, Maximum	(17.9, 33.8)
	<25	n (%)	24 (57.1)
	>=25	n (%)	18 (42.9)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	n (%)	42 (100.0)
	Hispanic or Latino	n (%)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	0 (0.0)
Race	Asian (Japanese)	n (%)	42 (100.0)
	Asian (Other)	n (%)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)
Smoking Status	Never Smoked	n (%)	18 (42.9)
	Ex-Smoker	n (%)	23 (54.8)
	Current Smoker	n (%)	1 (2.4)
Etiology of CKD		N1	42
	Diabetes	n (%)	8 (19.0)
	Hypertension	n (%)	11 (26.2)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	n (%)	15 (35.7)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	n (%)	0 (0.0)
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	n (%)	3 (7.1)
	Neoplasms/Tumors	n (%)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	3 (7.1)
	Other	n (%)	4 (9.5)
Complications	Yes	n (%)	42 (100.0)
	No	n (%)	0 (0.0)
Hypertension	Yes	n (%)	40 (95.2)
	No	n (%)	2 (4.8)
Diabetes	Yes	n (%)	8 (19.0)
	No	n (%)	34 (81.0)
Dyslipidaemia	Yes	n (%)	26 (61.9)
	No	n (%)	16 (38.1)

表 2.7.6.27－6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=42)
Concomitant Medications of Iron at Baseline	Yes	n (%)	8 (19.0)
	No	n (%)	34 (81.0)
Route of Iron	Oral	n (%)	8 (100.0)
	Intravenous	n (%)	0 (0.0)
Concomitant Medications of Iron-containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	n (%)	11 (26.2)
	No	n (%)	31 (73.8)
Prior ESA Treatment: Medication		N1	40
	Epoetin	n (%)	0 (0.0)
	Darbepoetin alfa	n (%)	21 (52.5)
	Epoetin beta pegol	n (%)	19 (47.5)
	Other	n (%)	0 (0.0)

表 2.7.6.27－6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=42)
Baseline Hb (g/dL)		N	42
		Mean	10.90
		SD	1.10
		Median	11.10
		Minimum, Maximum	(8.6, 13.0)
	<9	n (%)	2 (4.8)
	9<= to <11	n (%)	15 (35.7)
	>=11	n (%)	25 (59.5)
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	n (%)	40 (95.2)
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	n (%)	2 (4.8)
	AST >80 or ALT >90	n (%)	0 (0.0)
Baseline CRP (mg/dL)		N	42
		Mean	0.274
		SD	0.453
		Median	0.075
		Minimum, Maximum	(0.01, 2.28)
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)		N	42
		Mean	198.94
		SD	192.68
		Median	153.50
		Minimum, Maximum	(24.8, 1120.0)
	<100	n (%)	12 (28.6)
	>=100	n (%)	30 (71.4)
Baseline TSAT (%)		N	42
		Mean	33.8
		SD	11.1
		Median	32.0
		Minimum, Maximum	(10, 58)
	<20	n (%)	2 (4.8)
	>=20	n (%)	40 (95.2)

表 2.7.6.27－6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=42)
Prior ESA Treatment: Frequency	Epoetin	N1	0
	One time per week	n (%)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	0 (0.0)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)
	Darbepoetin alfa	N1	21
	One time per week	n (%)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	10 (47.6)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	11 (52.4)
	Other	n (%)	0 (0.0)
	Epoetin beta pegol	N1	19
	One time per week	n (%)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	1 (5.3)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	18 (94.7)
	Other	n (%)	0 (0.0)
	Other ESA	N1	0
	One time per week	n (%)	0 (0.0)
	Two times per week	n (%)	0 (0.0)
	Three times per week	n (%)	0 (0.0)
	Every 2 weeks	n (%)	0 (0.0)
	Every 3 weeks	n (%)	0 (0.0)
	Every 4 weeks	n (%)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)

表 2.7.6.27－6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=42)
Prior ESA Treatment: Weekly Dose (unit)	Epoetin (IU)	N1	0
		Mean	
		SD	
		Median	
		Minimum, Maximum	
	Darbepoetin alfa (ug)	N1	21
		Mean	21.905
		SD	14.206
		Median	20.000
		Minimum, Maximum	(5.00, 45.00)
	Epoetin beta pegol (ug)	N1	19
		Mean	27.105
		SD	20.397
		Median	18.750
		Minimum, Maximum	(5.63, 62.50)
Duration of Peritoneal Dialysis (year)		N	42
		Mean	3.04
		SD	3.19
		Median	1.83
		Minimum, Maximum	(0.2, 16.0)
Cycler	Yes	n (%)	21 (50.0)
	No	n (%)	21 (50.0)

Note(s): N1: number of subjects who had the data of the characteristic; Epoetin means Epoetin alfa or Epoetin beta.
Note(s): The total percentages about Etiology of CKD add to more than 100 because subjects could have more than one etiology.
Note(s): Subjects only in conversion group are included in analysis of 'Prior ESA Treatment'.
Data Source: Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.2.2, Listing 16.2.2.3, Listing 16.2.2.4, Listing 16.2.2.5, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.4.4, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.4
Source: t_14_1_3_1_1.sas

5.3.5.2—1 表 11.2—1 より引用

2.7.6.27.2.3　有効性

(1)　服用遵守割合

全集団の FAS の治験薬の服用遵守割合を表 2.7.6.27－7 に示した．全集団の治験薬の服用遵守割合の平均値±SD は 98.40±3.44%であった．

表 2.7.6.27－7　治験薬の服用遵守割合（FAS）

	Statistic	MT-6548 (N=42)
Compliance (%)	Mean	98.40
	SD	3.44
	Median	100.00
	Minimum, Maximum	(80.5, 100.0)
Category		
<80%	n (%)	0 (0.0)
>=80%	n (%)	42 (100.0)

Data Source: Listing 16.2.3.2
Source: t_14_1_4_1_1.sas

5.3.5.2—1 表 11.3—1 より引用

(2)　貧血治療効果

1)　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値

全集団の MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.7.6.27－8 に示した.

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，11.35 g/dL 及び 10.99～11.70 g/dL であり，LSMean は目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった.

表 2.7.6.27－8　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	41	10.89 (1.12)	11.35	0.17	(10.99, 11.70)

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 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

5.3.5.2—1 表 11.4.1—1 より引用

2)　Hb 値の推移

全集団の MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.27－9 に示した.

表 2.7.6.27－9　各評価時点の Hb 値（MMRM，FAS）

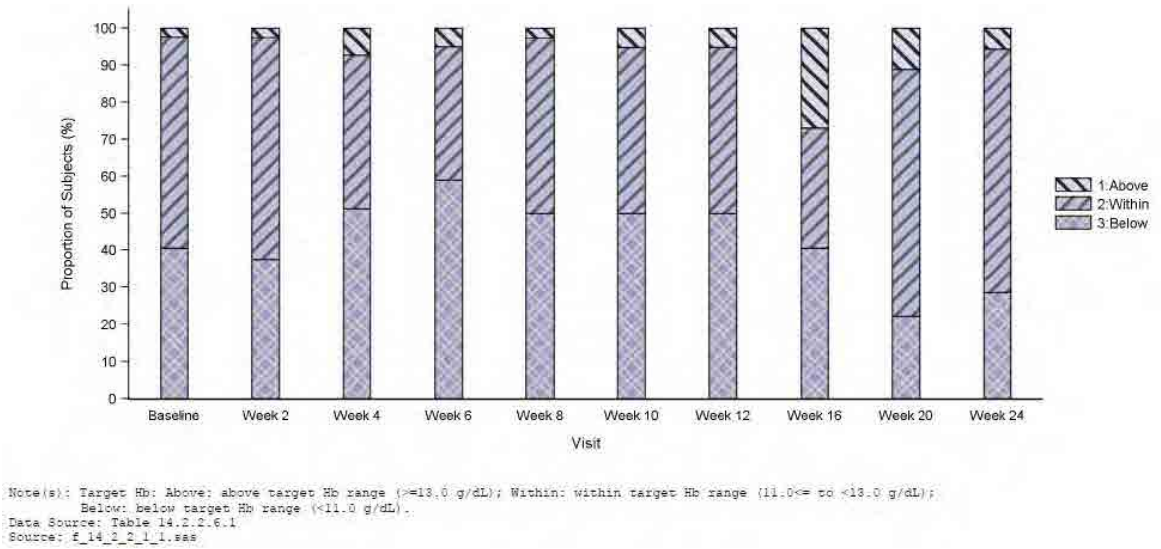
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	40	10.87 (1.12)	11.01	0.17	(10.67, 11.35)
	Week 4	41	10.89 (1.12)	10.79	0.17	(10.45, 11.13)
	Week 6	39	10.94 (1.10)	10.62	0.17	(10.28, 10.97)
	Week 8	38	10.93 (1.12)	10.84	0.17	(10.49, 11.18)
	Week 10	38	10.93 (1.12)	10.86	0.17	(10.51, 11.20)
	Week 12	38	10.93 (1.12)	11.07	0.17	(10.73, 11.42)
	Week 16	37	10.99 (1.06)	11.47	0.18	(11.12, 11.82)
	Week 20	36	11.03 (1.06)	11.54	0.18	(11.19, 11.89)
	Week 24	35	11.08 (1.03)	11.23	0.18	(10.88, 11.58)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes 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

5.3.5.2—1 表 14.2.2.2.1 より引用

3)　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合

全集団の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合を図 2.7.6.27－2 及び表 2.7.6.27－10 に示した.



Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Data Source: Table 14.2.2.6.1
Source: f_14_2_2_1_1.sas

図 2.7.6.27－2　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）

5.3.5.2—1 図 14.2.2.1.1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.27－10　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）

		MT-6548(N=42)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		42			
	Above		1 (2.4)	(0.06, 12.57)	
	Within		24 (57.1)	(40.96, 72.28)	
	Below		17 (40.5)	(25.63, 56.72)	
Week 2		40			
	Above		1 (2.5)	(0.06, 13.16)	
	Within		24 (60.0)	(43.33, 75.14)	0.564
	Below		15 (37.5)	(22.73, 54.20)	
Week 4		41			
	Above		3 (7.3)	(1.54, 19.92)	
	Within		17 (41.5)	(26.32, 57.89)	0.083
	Below		21 (51.2)	(35.13, 67.12)	
Week 6		39			
	Above		2 (5.1)	(0.63, 17.32)	
	Within		14 (35.9)	(21.20, 52.82)	0.033
	Below		23 (59.0)	(42.10, 74.43)	
Week 8		38			
	Above		1 (2.6)	(0.07, 13.81)	
	Within		18 (47.4)	(30.98, 64.18)	0.366
	Below		19 (50.0)	(33.38, 66.62)	

表 2.7.6.27－10　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（続き）

		MT-6548(N=42)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		38			
	Above		2 (5.3)	(0.64, 17.75)	
	Within		17 (44.7)	(28.62, 61.70)	0.248
	Below		19 (50.0)	(33.38, 66.62)	
Week 12		38			
	Above		2 (5.3)	(0.64, 17.75)	
	Within		17 (44.7)	(28.62, 61.70)	0.317
	Below		19 (50.0)	(33.38, 66.62)	
Week 16		37			
	Above		10 (27.0)	(13.79, 44.12)	
	Within		12 (32.4)	(18.01, 49.79)	0.020
	Below		15 (40.5)	(24.75, 57.90)	
Week 20		36			
	Above		4 (11.1)	(3.11, 26.06)	
	Within		24 (66.7)	(49.03, 81.44)	0.366
	Below		8 (22.2)	(10.12, 39.15)	
Week 24		35			
	Above		2 (5.7)	(0.70, 19.16)	
	Within		23 (65.7)	(47.79, 80.87)	0.593
	Below		10 (28.6)	(14.64, 46.30)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_6_1.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.2.6.1 より引用

(3)　貧血治療効果（切替え維持効果）

貧血治療効果（切替え維持効果）は，特に明記しない限り Conversion 集団について記載した．

1)　Hb 値の推移

Hb 値の平均値の推移を図 2.7.6.27－3，Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.27－11 に示した．また，MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.27－12 に示した．

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，24 週後までおおむね目標範囲内を維持した．

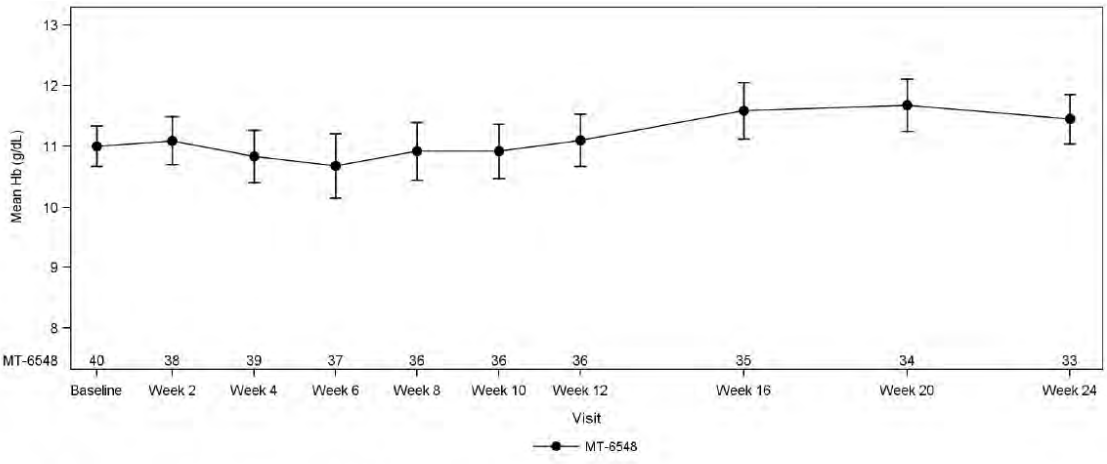
MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，11.27 g/dL 及び 10.92～11.63 g/dL であった．

Conversion（Hb≥11.0）集団における，Hb 値の平均値の推移を図 2.7.6.27－4，Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.27－13 に示した．また，MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.27－14 に示した．

MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，11.76 g/dL 及び 11.37～12.14 g/dL であった．

Conversion（Hb<11.0）集団における，Hb 値の平均値の推移を図 2.7.6.27－5，Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.27－15 に示した．また，MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.27－16 に示した．

MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，10.68 g/dL 及び 10.04～11.32 g/dL であった．



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.2.1.2
Source: f_14_2_1_1_2.sas

図 2.7.6.27－3　Hb 値の推移（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—1 より引用

表 2.7.6.27－11　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）

		Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	40	11.01	1.03	11.15	(8.6, 13.0)	(10.68, 11.33)							
	Week 2	38	11.10	1.20	11.25	(8.5, 13.1)	(10.70, 11.49)	38	0.12	0.65	0.10	(-1.2, 1.6)	(-0.09, 0.33)	0.257
	Week 4	39	10.84	1.33	11.10	(7.7, 13.1)	(10.40, 11.27)	39	-0.16	0.84	-0.20	(-2.3, 2.2)	(-0.43, 0.11)	0.243
	Week 6	37	10.68	1.58	10.60	(7.1, 13.9)	(10.16, 11.21)	37	-0.36	1.16	-0.40	(-4.0, 1.8)	(-0.75, 0.03)	0.066
	Week 8	36	10.93	1.40	11.00	(7.6, 13.5)	(10.45, 11.40)	36	-0.12	1.09	-0.10	(-2.4, 1.7)	(-0.49, 0.25)	0.514
	Week 10	36	10.92	1.32	10.95	(7.3, 13.6)	(10.48, 11.37)	36	-0.12	1.06	-0.30	(-2.1, 3.0)	(-0.49, 0.24)	0.493
	Week 12	36	11.10	1.27	11.00	(7.5, 13.4)	(10.67, 11.53)	36	0.06	1.18	-0.15	(-1.7, 2.8)	(-0.34, 0.46)	0.769
	Week 16	35	11.59	1.35	11.50	(8.4, 13.5)	(11.13, 12.05)	35	0.47	1.26	0.10	(-1.0, 4.3)	(0.04, 0.91)	0.033
	Week 20	34	11.68	1.23	11.85	(9.2, 14.9)	(11.25, 12.11)	34	0.58	1.04	0.30	(-1.0, 3.1)	(0.17, 0.89)	0.005
	Week 24	33	11.45	1.15	11.70	(8.4, 13.7)	(11.04, 11.86)	33	0.24	0.99	0.30	(-1.8, 2.1)	(-0.11, 0.59)	0.169
	Week 24 (LOCF)	39	11.04	1.50	11.60	(7.1, 13.7)	(10.55, 11.53)	39	0.04	1.17	0.10	(-4.0, 2.1)	(-0.33, 0.42)	0.817

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

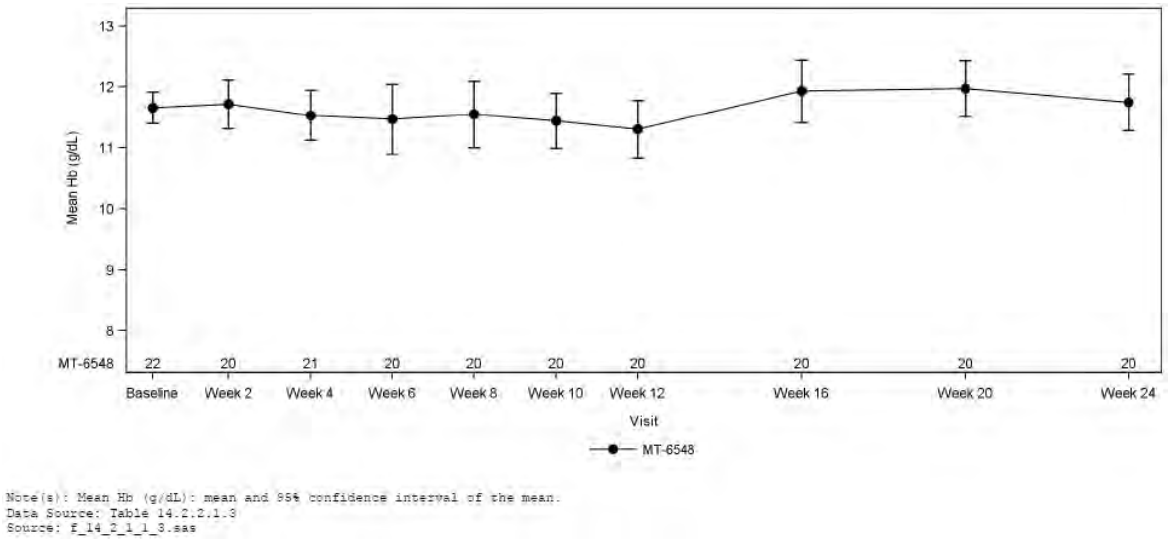
5.3.5.2—1 表 14.2.2.1.2 より引用

表 2.7.6.27－12　各評価時点の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	38	10.98 (1.05)	11.16	0.17	(10.82, 11.50)
	Week 4	39	10.99 (1.04)	10.90	0.17	(10.56, 11.23)
	Week 6	37	11.05 (1.02)	10.70	0.17	(10.36, 11.04)
	Week 8	36	11.04 (1.03)	10.90	0.17	(10.55, 11.24)
	Week 10	36	11.04 (1.03)	10.89	0.17	(10.55, 11.24)
	Week 12	36	11.04 (1.03)	11.07	0.17	(10.73, 11.42)
	Week 16	35	11.11 (0.95)	11.47	0.17	(11.12, 11.82)
	Week 20	34	11.15 (0.95)	11.58	0.18	(11.18, 11.96)
	Week 24	33	11.21 (0.89)	11.27	0.18	(10.92, 11.63)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes 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_2.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.2.2.2 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.2.1.3
Source: f_14_2_1_1_3.sas

図 2.7.6.27－4　Hb 値の推移（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—2 より引用

表 2.7.6.27－13　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）

		Absolute						Change from Baseline					
Treatment Group	Visit	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	22	11.66	0.57	11.55	(10.7, 13.0)	(11.41, 11.92)							
	Week 2	20	11.72	0.85	11.75	(9.9, 13.1)	(11.32, 12.11)	20	0.04	0.57	0.15	(-1.2, 0.9)	(-0.23, 0.31)	0.757
	Week 4	21	11.53	0.89	11.40	(9.9, 13.1)	(11.13, 11.94)	21	-0.14	0.65	-0.20	(-1.3, 1.0)	(-0.44, 0.15)	0.324
	Week 6	20	11.47	1.22	11.30	(9.2, 13.9)	(10.90, 12.04)	20	-0.24	0.94	-0.15	(-1.9, 1.1)	(-0.67, 0.20)	0.277
	Week 8	20	11.55	1.16	11.70	(9.2, 13.5)	(11.01, 12.09)	20	-0.16	1.01	-0.30	(-2.3, 1.5)	(-0.63, 0.32)	0.500
	Week 10	20	11.45	0.97	11.40	(9.7, 13.0)	(10.99, 11.90)	20	-0.26	0.83	-0.35	(-1.8, 1.8)	(-0.65, 0.13)	0.179
	Week 12	20	11.31	1.02	11.25	(9.8, 12.9)	(10.83, 11.78)	20	-0.40	0.88	-0.60	(-1.7, 1.6)	(-0.81, 0.01)	0.057
	Week 16	20	11.93	1.09	11.65	(10.3, 13.3)	(11.42, 12.44)	20	0.23	1.00	-0.05	(-0.9, 2.1)	(-0.24, 0.69)	0.326
	Week 20	20	11.98	0.98	12.00	(10.6, 14.9)	(11.52, 12.43)	20	0.27	0.87	0.25	(-1.0, 2.2)	(-0.14, 0.68)	0.181
	Week 24	20	11.75	0.93	11.85	(9.3, 13.7)	(11.29, 12.21)	20	0.05	0.95	0.05	(-1.8, 2.1)	(-0.40, 0.49)	0.834
	Week 24 (LOCF)	21	11.66	1.04	11.80	(9.3, 13.7)	(11.19, 12.14)	21	-0.01	0.96	0.00	(-1.8, 2.1)	(-0.45, 0.42)	0.946

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

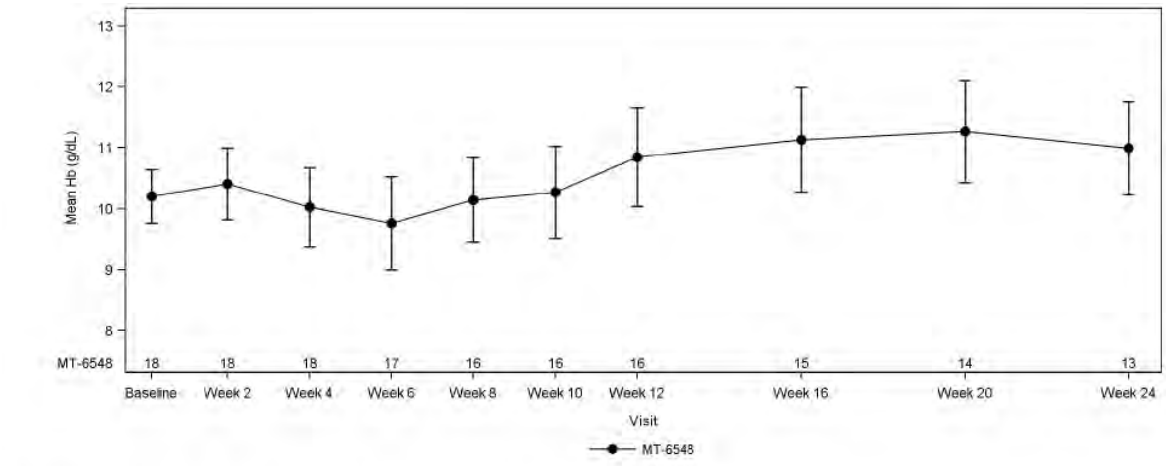
5.3.5.2—1 表 14.2.2.1.3 より引用

表 2.7.6.27－14　各評価時点の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	20	11.68 (0.60)	11.71	0.19	(11.33, 12.10)
	Week 4	21	11.69 (0.58)	11.55	0.19	(11.17, 11.93)
	Week 6	20	11.71 (0.58)	11.48	0.19	(11.09, 11.86)
	Week 8	20	11.71 (0.58)	11.56	0.19	(11.17, 11.94)
	Week 10	20	11.71 (0.58)	11.45	0.19	(11.06, 11.84)
	Week 12	20	11.71 (0.58)	11.31	0.19	(10.92, 11.70)
	Week 16	20	11.71 (0.58)	11.94	0.19	(11.56, 12.32)
	Week 20	20	11.71 (0.58)	11.98	0.19	(11.59, 12.37)
	Week 24	20	11.71 (0.58)	11.76	0.19	(11.37, 12.14)

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

5.3.5.2—1 表 14.2.2.2.3 より引用



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

図 2.7.6.27－5　Hb 値の推移（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—3 より引用

表 2.7.6.27－15　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

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	18	10.20	0.88	10.30	(8.6, 11.8)	(9.76, 10.64)							
	Week 2	18	10.41	1.18	10.80	(8.5, 12.2)	(9.82, 11.00)	18	0.21	0.73	0.05	(-1.1, 1.6)	(-0.15, 0.57)	0.237
	Week 4	18	10.02	1.32	9.85	(7.7, 12.8)	(9.37, 10.68)	18	-0.18	1.03	-0.15	(-2.3, 2.2)	(-0.69, 0.34)	0.476
	Week 6	17	9.76	1.48	9.80	(7.1, 12.4)	(9.00, 10.52)	17	-0.51	1.40	-0.70	(-4.0, 1.8)	(-1.23, 0.21)	0.151
	Week 8	16	10.14	1.30	10.00	(7.6, 12.3)	(9.45, 10.84)	16	-0.08	1.21	0.00	(-2.4, 1.7)	(-0.72, 0.57)	0.808
	Week 10	16	10.27	1.42	10.10	(7.3, 13.6)	(9.51, 11.03)	16	0.05	1.29	-0.05	(-2.1, 3.0)	(-0.64, 0.74)	0.879
	Week 12	16	10.85	1.52	10.80	(7.5, 13.4)	(10.04, 11.66)	16	0.63	1.28	0.65	(-1.4, 2.8)	(-0.05, 1.31)	0.068
	Week 16	15	11.13	1.55	10.80	(8.4, 13.5)	(10.27, 11.99)	15	0.81	1.52	0.30	(-1.0, 4.3)	(-0.03, 1.65)	0.059
	Week 20	14	11.26	1.45	11.45	(9.2, 14.4)	(10.43, 12.10)	14	0.91	1.17	0.60	(-0.4, 3.1)	(0.23, 1.58)	0.012
	Week 24	13	10.99	1.26	11.20	(8.4, 12.6)	(10.23, 11.75)	13	0.55	1.01	0.70	(-1.2, 2.0)	(-0.06, 1.16)	0.075
	Week 24 (LOCF)	18	10.81	1.65	10.60	(7.1, 12.6)	(9.49, 11.13)	18	0.11	1.40	0.10	(-4.0, 2.0)	(-0.58, 0.81)	0.740

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

5.3.5.2—1 表 14.2.2.1.4 より引用

表 2.7.6.27－16　各評価時点の Hb 値（MMRM，FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 2	18	10.20 (0.88)	10.47	0.30	(9.86, 11.07)
	Week 4	18	10.20 (0.88)	10.08	0.30	(9.47, 10.68)
	Week 6	17	10.27 (0.86)	9.74	0.30	(9.13, 10.35)
	Week 8	16	10.22 (0.86)	10.06	0.30	(9.44, 10.67)
	Week 10	16	10.22 (0.86)	10.18	0.30	(9.56, 10.80)
	Week 12	16	10.22 (0.86)	10.76	0.30	(10.14, 11.38)
	Week 16	15	10.83 (0.77)	10.88	0.31	(10.25, 11.50)
	Week 20	14	10.96 (0.79)	10.97	0.31	(10.34, 11.60)
	Week 24	13	10.45 (0.74)	10.66	0.32	(10.04, 11.32)

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

5.3.5.2—1 表 14.2.2.2.4 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を図 2.7.6.27－6 及び表 2.7.6.27－17 に示した．

ベースラインの Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 60.0%であり，24 週後は 66.7%であった．

Conversion（Hb≥11.0）集団における，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合を表 2.7.6.27－18 に示した．また，Conversion（Hb<11.0）集団における，Hb 値が目標範囲内の被験者の割合を表 2.7.6.27－19 に示した．

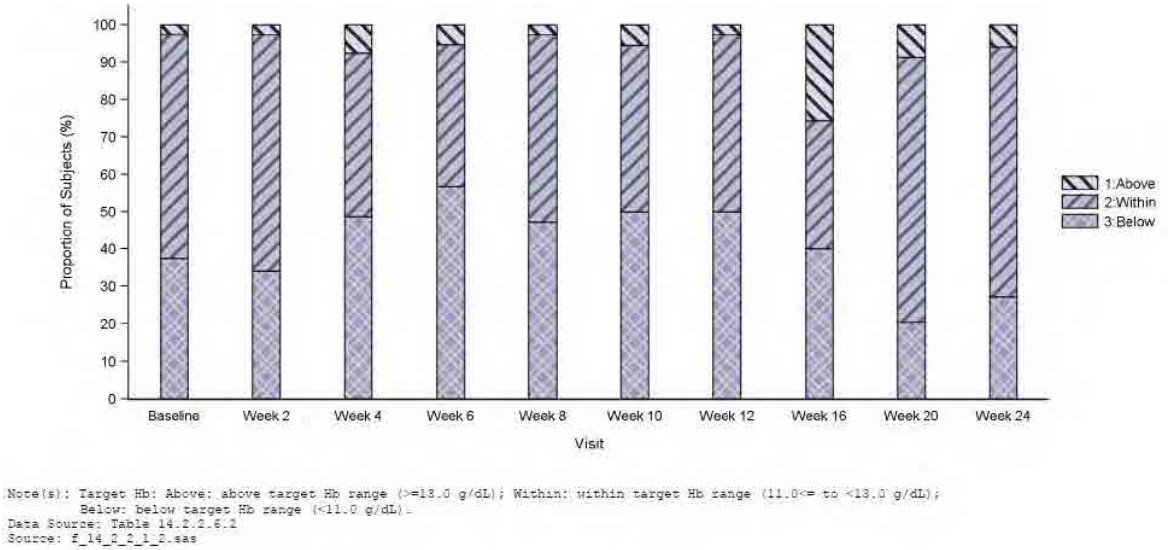


図 2.7.6.27－6　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.27－17　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（Conversion 集団）

		MT-6548(N=40)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		40			
	Above		1 (2.5)	(0.06, 13.16)	
	Within		24 (60.0)	(43.33, 75.14)	
	Below		15 (37.5)	(22.73, 54.20)	
Week 2		38			
	Above		1 (2.6)	(0.07, 13.81)	
	Within		24 (63.2)	(46.99, 78.19)	0.564
	Below		13 (34.2)	(19.63, 51.35)	
Week 4		39			
	Above		3 (7.7)	(1.62, 20.87)	
	Within		17 (43.6)	(27.81, 60.38)	0.083
	Below		19 (48.7)	(32.42, 65.22)	
Week 6		37			
	Above		2 (5.4)	(0.66, 18.19)	
	Within		14 (37.8)	(22.46, 55.24)	0.033
	Below		21 (56.8)	(39.49, 72.90)	
Week 8		36			
	Above		1 (2.8)	(0.07, 14.53)	
	Within		18 (50.0)	(32.92, 67.08)	0.366
	Below		17 (47.2)	(30.41, 64.61)	

表 2.7.6.27－17　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（Conversion 集団）（続き）

		MT-6548(N=40)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		36			
	Above		2 (5.6)	(0.68, 18.66)	
	Within		16 (44.4)	(27.94, 61.90)	0.132
	Below		18 (50.0)	(32.92, 67.08)	
Week 12		36			
	Above		1 (2.8)	(0.07, 14.53)	
	Within		17 (47.2)	(30.41, 64.51)	0.317
	Below		18 (50.0)	(32.92, 67.08)	
Week 16		35			
	Above		9 (25.7)	(12.49, 43.26)	
	Within		12 (34.3)	(19.13, 52.21)	0.020
	Below		14 (40.0)	(23.87, 57.89)	
Week 20		34			
	Above		3 (8.8)	(1.86, 23.68)	
	Within		24 (70.6)	(52.52, 84.90)	0.966
	Below		7 (20.6)	(8.70, 37.90)	
Week 24		33			
	Above		2 (6.1)	(0.74, 20.23)	
	Within		22 (66.7)	(48.17, 82.04)	0.782
	Below		9 (27.3)	(13.30, 45.52)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analyzed by McNemar test to comparer proportion of subjects in target range (Within) and proportion of subjects out of target range (Above + Below).
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_6_2.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.2.6.2 より引用

表 2.7.6.27－18　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）

			MT-6548(N=22)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from 5
Baseline		22			
	Above		1 (4.5)	(0.12, 22.84)	
	Within		20 (90.9)	(70.84, 98.88)	
	Below		1 (4.5)	(0.12, 22.84)	
Week 2		20			
	Above		1 (5.0)	(0.13, 24.87)	
	Within		16 (80.0)	(56.34, 94.27)	0.414
	Below		3 (15.0)	(3.21, 37.89)	
Week 4		21			
	Above		3 (14.3)	(3.05, 36.34)	
	Within		13 (61.9)	(38.44, 81.89)	0.014
	Below		5 (23.8)	(8.22, 47.17)	
Week 6		20			
	Above		2 (10.0)	(1.23, 31.70)	
	Within		11 (55.0)	(31.53, 76.94)	0.009
	Below		7 (35.0)	(15.39, 59.22)	
Week 8		20			
	Above		1 (5.0)	(0.13, 24.87)	
	Within		15 (75.0)	(50.90, 91.34)	0.180
	Below		4 (20.0)	(5.73, 43.66)	

表 2.7.6.27－18　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（Conversion（Hb≥11.0）集団）（続き）

			MT-6548 (N=22)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		20			
	Above		1 (5.0)	(0.13, 24.87)	
	Within		13 (65.0)	(40.78, 84.61)	0.089
	Below		6 (30.0)	(11.89, 54.28)	
Week 12		20			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 16.84)	
	Within		11 (55.0)	(31.53, 76.94)	0.020
	Below		9 (45.0)	(23.06, 68.47)	
Week 16		20			
	Above		6 (30.0)	(11.89, 54.28)	
	Within		8 (40.0)	(19.12, 63.95)	0.002
	Below		6 (30.0)	(11.89, 54.28)	
Week 20		20			
	Above		2 (10.0)	(1.23, 31.70)	
	Within		16 (80.0)	(56.34, 94.27)	0.317
	Below		2 (10.0)	(1.23, 31.70)	
Week 24		20			
	Above		2 (10.0)	(1.23, 31.70)	
	Within		14 (70.0)	(45.72, 88.11)	0.157
	Below		4 (20.0)	(5.78, 43.66)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL);
Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analysed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analysed 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_6_3.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.2.6.3 より引用

表 2.7.6.27－19　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）

			MT-6548(N=18)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		18			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 18.53)	
	Within		4 (22.2)	(6.41, 47.64)	
	Below		14 (77.8)	(52.36, 93.59)	
Week 2		18			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 18.53)	
	Within		8 (44.4)	(21.53, 69.24)	0.102
	Below		10 (55.6)	(30.76, 78.47)	
Week 4		18			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 18.53)	
	Within		4 (22.2)	(6.41, 47.64)	1.000
	Below		14 (77.8)	(52.36, 93.59)	
Week 6		17			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 19.51)	
	Within		3 (17.6)	(3.80, 43.43)	0.705
	Below		14 (82.4)	(56.57, 96.20)	
Week 8		16			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 20.59)	
	Within		3 (18.8)	(4.05, 45.65)	1.000
	Below		13 (81.3)	(54.35, 95.95)	

表 2.7.6.27－19　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（Conversion（Hb<11.0）集団）（続き）

			MT-6548(N=18)		
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		16			
	Above		1 (6.3)	(0.16, 30.23)	
	Within		3 (18.8)	(4.05, 45.65)	1.000
	Below		12 (75.0)	(47.62, 92.73)	
Week 12		16			
	Above		1 (6.3)	(0.16, 30.23)	
	Within		6 (37.5)	(15.20, 64.57)	0.267
	Below		9 (56.3)	(29.85, 80.25)	
Week 16		15			
	Above		3 (20.0)	(4.33, 48.09)	
	Within		4 (26.7)	(7.79, 55.10)	0.655
	Below		8 (53.3)	(26.59, 78.73)	
Week 20		14			
	Above		1 (7.1)	(0.18, 33.87)	
	Within		8 (57.1)	(28.86, 82.34)	0.059
	Below		5 (35.7)	(12.76, 64.86)	
Week 24		13			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 24.71)	
	Within		8 (61.5)	(31.58, 86.14)	0.025
	Below		5 (38.5)	(13.86, 68.42)	

Note(s): Target Hb: Above: above target Hb range (>=13.0 g/dL); Within: within target Hb range (11.0<= to <13.0 g/dL); Below: below target Hb range (<11.0 g/dL).
Note(s): N*: number of subjects at each visit.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analysed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Note(s): p value from B: p value from baseline value.
Note(s): p value from B is analysed 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_6_4.sas

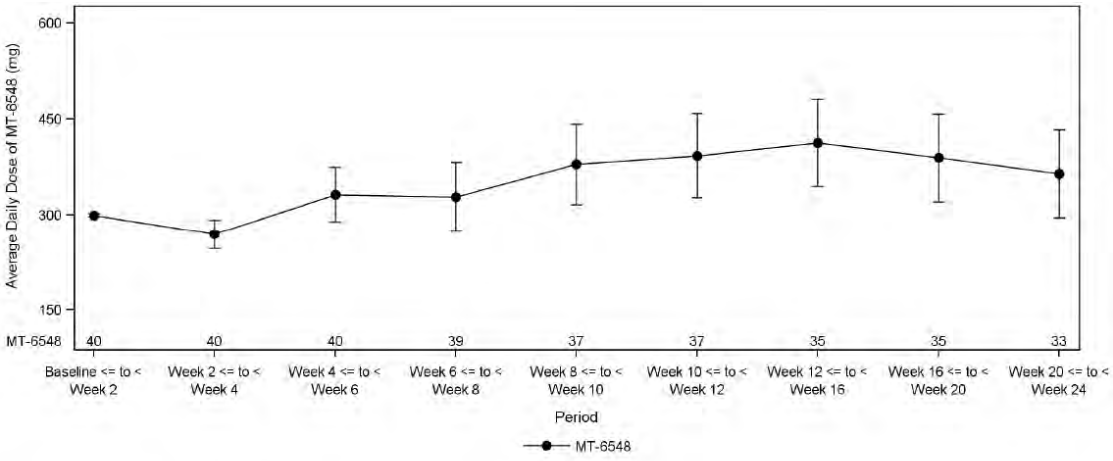
5.3.5.2—1 表 14.2.2.6.4 より引用

3)　治験薬の投与量

規定来院間の治験薬の 1 日平均投与量の推移を図 2.7.6.27－7，その記述統計量を表 2.7.6.27－20 に示した．また，規定来院日における治験薬の 1 日投与量の分布を図 2.7.6.27－8 及び表 2.7.6.27－21 に示した．

治験薬は，300 mg/日で投与を開始し，20 週～24 週後における治験薬の 1 日平均投与量の平均値及びその 95%CI は，363.87 mg/日及び 294.76～432.99 mg/日であった．

20 週後の治験薬の 1 日投与量の分布は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 3.0%，21.2%，30.3%，6.1%及び 39.4%であった．



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.3.4.1.2
Source: f_14_2_4_1_2.sas

図 2.7.6.27－7　治験薬の 1 日平均投与量の推移（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—5 より引用

表 2.7.6.27－20　治験薬の 1 日平均投与量の記述統計量（FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Baseline <= to < Week 2	40	298.93	6.78	300.00	(257.1, 300.0)	(296.76, 301.10)
	Week 2 <= to < Week 4	40	268.66	69.41	300.00	(0.0, 321.4)	(246.46, 290.86)
	Week 4 <= to < Week 6	40	331.02	133.74	352.50	(0.0, 471.4)	(288.26, 373.79)
	Week 6 <= to < Week 8	39	327.47	167.09	439.29	(0.0, 600.0)	(273.31, 381.64)
	Week 8 <= to < Week 10	37	378.47	188.29	450.00	(0.0, 600.0)	(315.70, 441.25)
	Week 10 <= to < Week 12	37	392.08	197.04	450.00	(0.0, 600.0)	(326.39, 457.78)
	Week 12 <= to < Week 16	35	412.68	198.16	450.00	(0.0, 600.0)	(344.58, 480.72)
	Week 16 <= to < Week 20	35	388.93	199.65	342.86	(0.0, 600.0)	(320.35, 457.51)
	Week 20 <= to < Week 24	33	363.87	194.92	289.66	(0.0, 600.0)	(294.76, 432.99)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Data Source: Listing 16.2.3.1
Source: t_14_2_3_4_1_2.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.4.1.2 より引用

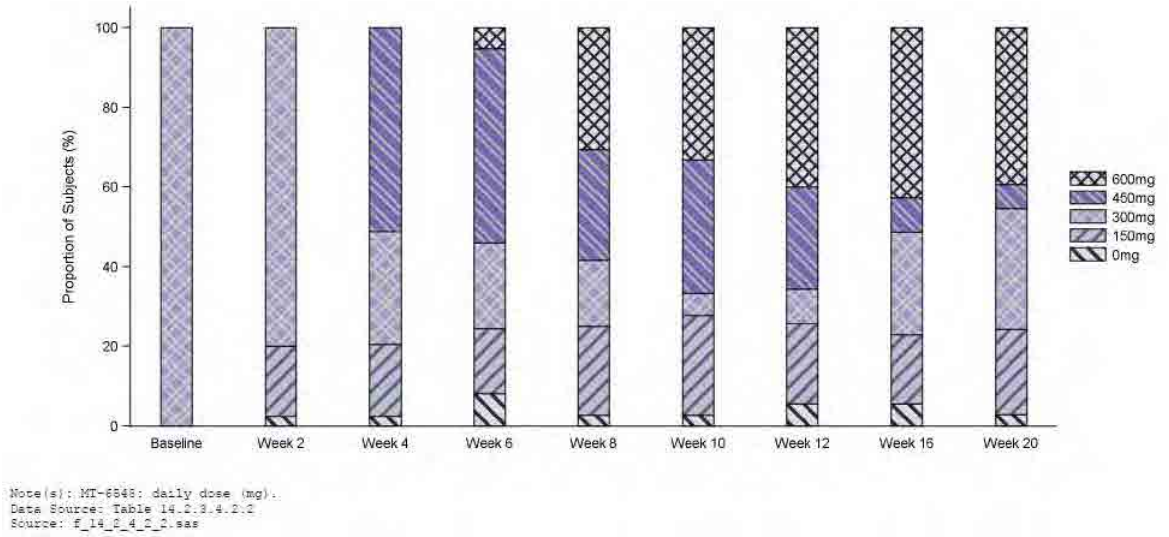


図 2.7.6.27－8　治験薬の 1 日投与量の分布（FAS）（Conversion 集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—6 より引用（一部改変）

表 2.7.6.27－21　治験薬の 1 日投与量の分布（FAS）（Conversion 集団）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		40		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		300mg		40 (100.0)	(91.19, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
	Week 2		40		
		0mg		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
		150mg		7 (17.5)	(7.34, 32.78)
		300mg		32 (80.0)	(64.35, 90.95)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
	Week 4		39		
		0mg		1 (2.6)	(0.06, 13.46)
		150mg		7 (17.9)	(7.54, 33.63)
		300mg		11 (28.2)	(15.00, 44.87)
		450mg		20 (51.3)	(34.78, 67.68)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 9.03)
	Week 6		37		
		0mg		3 (8.1)	(1.70, 21.91)
		150mg		6 (16.2)	(6.19, 32.01)
		300mg		8 (21.6)	(9.83, 38.21)
		450mg		18 (48.6)	(31.92, 65.60)
		600mg		2 (5.4)	(0.66, 18.19)
	Week 8		36		
		0mg		1 (2.8)	(0.07, 14.53)
		150mg		8 (22.2)	(10.12, 39.15)
		300mg		6 (16.7)	(6.37, 32.81)
		450mg		10 (27.8)	(14.20, 45.19)
		600mg		11 (30.6)	(16.35, 48.11)

表 2.7.6.27－21　治験薬の 1 日投与量の分布（FAS）（Conversion 集団）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		36		
		0mg		1 (2.8)	(0.07, 14.53)
		150mg		9 (25.0)	(12.12, 42.20)
		300mg		2 (5.6)	(0.68, 18.66)
		450mg		12 (33.3)	(18.56, 50.97)
		600mg		12 (33.3)	(18.56, 50.97)
	Week 12		35		
		0mg		2 (5.7)	(0.70, 19.16)
		150mg		7 (20.0)	(8.44, 36.94)
		300mg		3 (8.6)	(1.80, 23.06)
		450mg		9 (25.7)	(12.49, 43.26)
		600mg		14 (40.0)	(23.87, 57.89)
	Week 16		35		
		0mg		2 (5.7)	(0.70, 19.16)
		150mg		6 (17.1)	(6.56, 33.65)
		300mg		9 (25.7)	(12.49, 43.26)
		450mg		3 (8.6)	(1.80, 23.06)
		600mg		15 (42.9)	(26.32, 60.65)
	Week 20		33		
		0mg		1 (3.0)	(0.08, 15.76)
		150mg		7 (21.2)	(8.98, 38.91)
		300mg		10 (30.3)	(15.59, 48.71)
		450mg		2 (6.1)	(0.74, 20.23)
		600mg		13 (39.4)	(22.91, 57.86)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg).
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_2_2.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.4.2.2 より引用

4)　用量調節の累計回数

24 週後までの治験薬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 2.7.6.27－22 に示した.

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 61.5%であり，20 週～24 週後では 8.8%であった.

表 2.7.6.27－22　治験薬の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（Conversion 集団）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=40) n (%)	95% CI of proportion
Cumulative number of dose adjustment		0		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
		1		8 (20.0)	(9.05, 35.65)
		2		23 (57.5)	(40.89, 72.96)
		3		3 (7.5)	(1.57, 20.39)
		4		5 (12.5)	(4.19, 26.80)
Proportion of subjects by category of dose adjustment	Baseline <= to < Week 2		40		
		No change		39 (97.5)	(86.84, 99.94)
		Dose adjustment		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 8.81)
		Interrupt		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
	Week 2 <= to < Week 4		39		
		No change		31 (79.5)	(63.54, 90.70)
		Dose adjustment		8 (20.5)	(9.30, 36.46)
		Increase		1 (2.6)	(0.06, 13.48)
		Decrease		7 (17.9)	(7.54, 33.53)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 9.03)
	Week 4 <= to < Week 6		39		
		No change		15 (38.5)	(23.36, 55.38)
		Dose adjustment		24 (61.5)	(44.62, 76.64)
		Increase		20 (51.3)	(34.78, 67.58)
		Decrease		2 (5.1)	(0.63, 17.32)
		Interrupt		2 (5.1)	(0.63, 17.32)
	Week 6 <= to < Week 8		37		
		No change		25 (67.6)	(50.21, 81.99)
		Dose adjustment		12 (32.4)	(18.01, 49.79)
		Increase		7 (18.9)	(7.96, 35.16)
		Decrease		2 (5.4)	(0.66, 18.19)
		Interrupt		3 (8.1)	(1.70, 21.91)

表 2.7.6.27－22　治験薬の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（Conversion 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=40) n (%)	95% CI of proportion
	Week 8 <= to < Week 10		36		
		No change		25 (69.4)	(51.89, 83.65)
		Dose adjustment		11 (30.6)	(16.35, 48.11)
		Increase		10 (27.8)	(14.20, 45.19)
		Decrease		1 (2.8)	(0.07, 14.53)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 9.74)
	Week 10 <= to < Week 12		36		
		No change		32 (88.9)	(73.94, 96.89)
		Dose adjustment		4 (11.1)	(3.11, 26.06)
		Increase		3 (8.3)	(1.75, 22.47)
		Decrease		1 (2.8)	(0.07, 14.53)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 9.74)
	Week 12 <= to < Week 16		35		
		No change		27 (77.1)	(59.86, 89.58)
		Dose adjustment		8 (22.9)	(10.42, 40.14)
		Increase		6 (17.1)	(6.56, 33.65)
		Decrease		1 (2.9)	(0.07, 14.92)
		Interrupt		1 (2.9)	(0.07, 14.92)
	Week 16 <= to < Week 20		35		
		No change		24 (68.6)	(50.71, 83.15)
		Dose adjustment		11 (31.4)	(16.85, 49.29)
		Increase		3 (8.6)	(1.80, 23.06)
		Decrease		7 (20.0)	(8.44, 36.94)
		Interrupt		1 (2.9)	(0.07, 14.92)
	Week 20 <= to < Week 24		34		
		No change		31 (91.2)	(76.32, 98.14)
		Dose adjustment		3 (8.8)	(1.86, 23.68)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 10.28)
		Decrease		1 (2.9)	(0.07, 15.33)
		Interrupt		2 (5.9)	(0.72, 19.68)

表 2.7.6.27－22　治験薬の用量調節の累計回数及び用量調節を行った被験者の割合（FAS）（Conversion 集団）（続き）

Parameter	Period	Category	N*	MT-6548(N=40) n (%)	95% CI of proportion
	Baseline <= to < Week 24		40		
		No change		1 (2.5)	(0.06, 13.16)
		Dose adjustment		39 (97.5)	(86.84, 99.94)
		Increase		30 (75.0)	(58.80, 87.31)
		Decrease		20 (50.0)	(33.80, 66.20)
		Interrupt		9 (22.5)	(10.84, 38.45)

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

5.3.5.2—1 表 11.4.1—2 より引用

(4)　貧血治療効果（改善維持効果）

Correction 集団の被験者は 2 名のみであったため，有効性評価項目に関する集計は実施しなかった．

Correction 集団の 2 名の Hb 値の推移を図 2.7.6.27－9，治験薬の投与量及び用量調節の一覧を表 2.7.6.27－23 に示した．

いずれの被験者も，Hb 値はベースライン以降上昇し，治験薬の投与量は Hb 値の変動に応じて調節された．

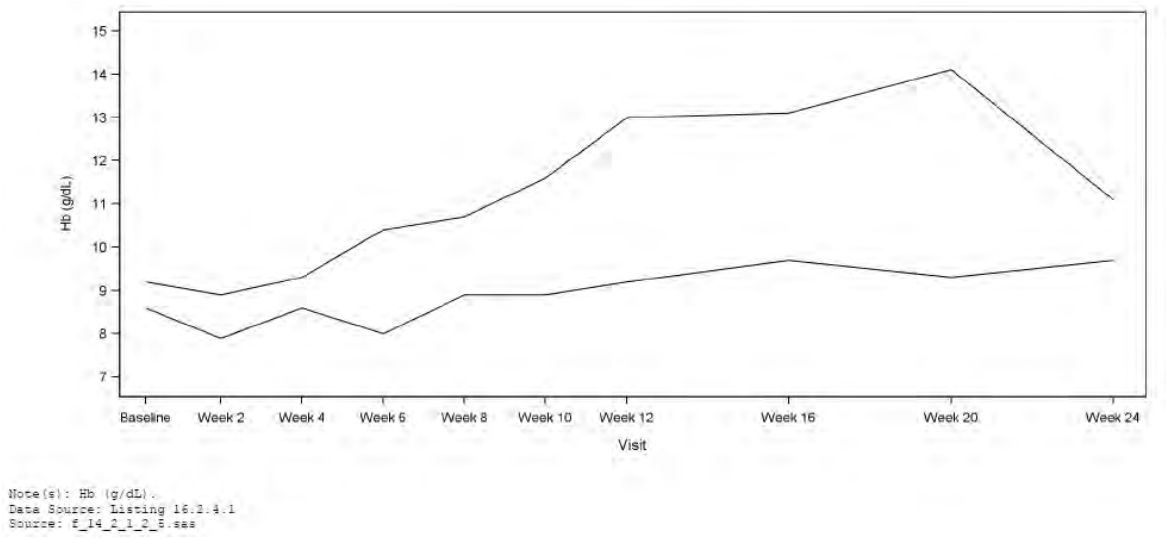


図 2.7.6.27－9　Hb 値の推移（Correction 集団）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—7 より引用（一部改変）

表 2.7.6.27－23　Hb 値及び治験薬の投与量の一覧（Correction 集団）

Subject Number	Treatment Group	Correction /Conversion	Date (Study Day)	Visit	Hb (Labo)	Hb (HemoCue)	Adjusted Daily Dose (mg)
J204802	MT-6548	Correction	2018-05-25 (1)	Baseline	9.2	9.9	300
			2018-06-08 (15)	Week 2	8.9	9.0	300
			2018-06-22 (29)	Week 4	9.3	9.1	450
			2018-07-06 (43)	Week 6	10.4	10.3	450
			2018-07-20 (57)	Week 8	10.7	10.9	600
			2018-08-03 (71)	Week 10	11.6	11.5	600
			2018-08-17 (85)	Week 12	13.0	12.8	450
			2018-09-21 (120)	Week 16	13.1	13.4	300
			2018-10-05 (134)	Week 20	14.1	14.1	0
			2018-11-09 (169)	Week 24	-	-	-
J204901	MT-6548	Correction	2018-02-15 (1)	Baseline	8.6	8.5	300
			2018-03-01 (15)	Week 2	7.9	7.6	450
			2018-03-15 (29)	Week 4	8.6	8.5	600
			2018-03-31 (45)	Week 6	8.0	7.6	600
			2018-04-12 (57)	Week 8	8.9	9.0	600
			2018-04-28 (73)	Week 10	8.9	8.7	600
			2018-05-09 (84)	Week 12	9.2	9.4	600
			2018-06-14 (120)	Week 16	9.7	9.7	600
			2018-07-12 (148)	Week 20	9.3	9.3	600
			2018-08-09 (176)	Week 24	-	-	-

Note(s): Visit: Visit corresponds on the visit of Hb measurement (Labo).
Note(s): Starting date of treatment period is defined as Day 1.
Source: l_16_2_3_1.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—3 より引用

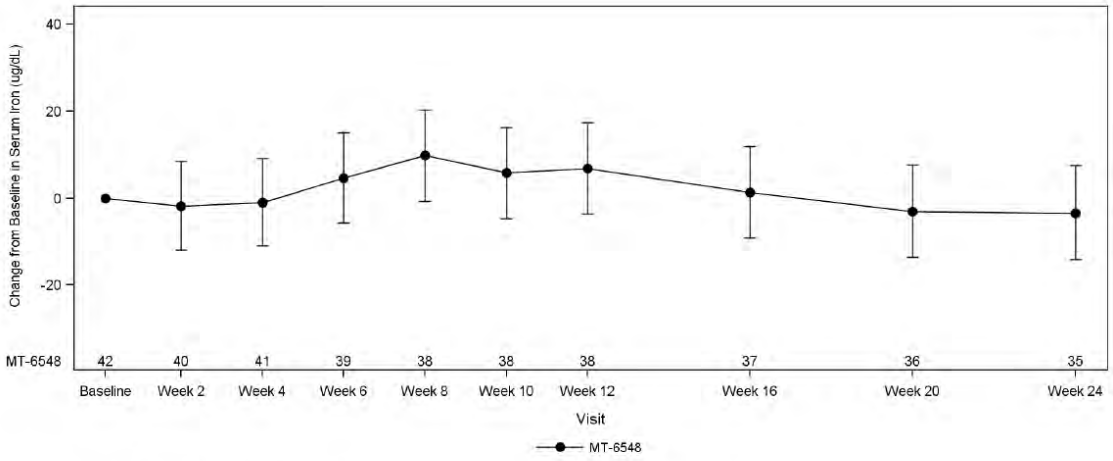
(5)　鉄関連指標（血清鉄，TIBC，TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジン

鉄関連指標（血清鉄，TIBC，TSAT 及び血清フェリチン値）及びヘプシジンは全集団について記載した．

1)　血清鉄

MMRM を用いた血清鉄のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.27－10 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 2.7.6.27－24 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，-3.3 μg/dL 及び -14.2～7.5 μg/dL であった．



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

図 2.7.6.27－10　血清鉄のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—8 より引用

表 2.7.6.27－24　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	89.5 (26.8)	-1.8	5.2	(-12.0, 8.5)	40	9.4	8.0	(-12.4, 19.1)
	Week 4	41	88.8 (26.8)	-1.0	5.1	(-11.1, 9.1)	41	8.7	7.9	(-6.9, 24.4)
	Week 6	39	89.7 (26.9)	4.7	5.3	(-5.6, 15.1)	39	12.3	8.1	(-3.6, 28.3)
	Week 8	38	89.8 (27.3)	9.9	5.3	(-0.6, 20.3)	38	23.4	8.2	(7.2, 39.5)
	Week 10	38	89.8 (27.3)	6.9	5.3	(-4.6, 16.4)	38	12.8	8.2	(-3.3, 29.0)
	Week 12	38	89.8 (27.3)	6.9	5.3	(-3.6, 17.4)	38	15.8	8.2	(-0.3, 32.0)
	Week 16	37	87.8 (24.7)	1.3	5.4	(-9.2, 11.9)	37	9.8	8.3	(-6.6, 26.1)
	Week 20	36	88.1 (25.0)	-3.0	5.4	(-13.7, 7.7)	36	1.2	8.4	(-15.4, 17.7)
	Week 24	35	89.3 (24.3)	-3.3	5.5	(-14.2, 7.5)	35	2.3	8.5	(-14.4, 19.0)

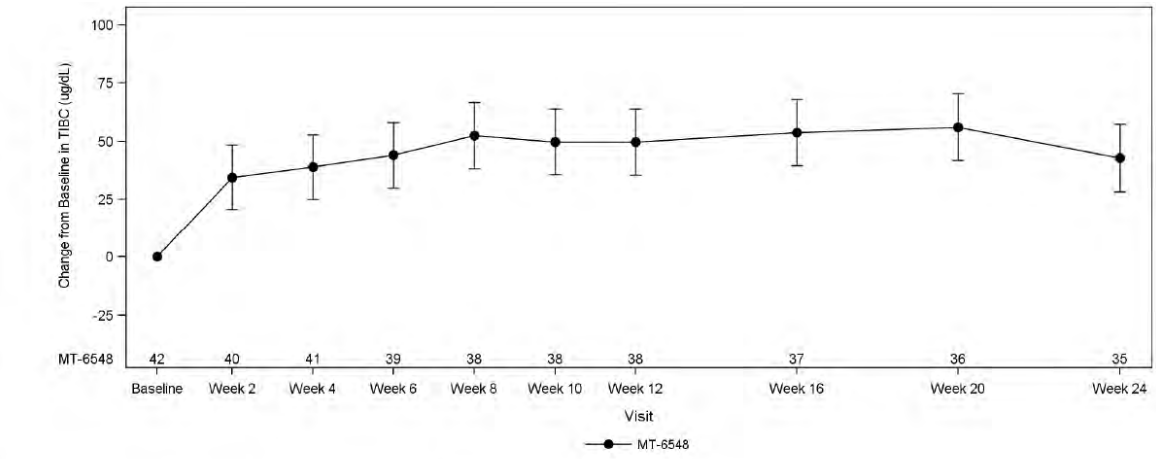
Note(s): Serum Iron (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_1.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.9.2.1 より引用

2)　TIBC

MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.27－11 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 2.7.6.27－25 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，42.8 μg/dL 及び 28.3～57.4 μg/dL であった．



Note(s): Change from baseline in TIBC (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.5
Source: f_14_2_5_2_1.sas

図 2.7.6.27－11　TIBC のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—9 より引用

表 2.7.6.27－25　TIBC のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline				Percent Change from Baseline		
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	272.5 (41.7)	34.5	7.0	(20.6, 48.4)	40	13.5	2.6	(8.3, 18.7)
	Week 4	41	271.2 (42.0)	38.9	7.0	(25.1, 52.6)	41	15.8	2.6	(10.2, 20.4)
	Week 6	39	271.3 (43.1)	43.9	7.1	(29.9, 58.0)	39	17.0	2.6	(11.8, 22.3)
	Week 8	38	270.6 (43.5)	52.4	7.2	(38.3, 66.6)	38	20.2	2.7	(14.9, 25.5)
	Week 10	38	270.6 (43.5)	49.8	7.2	(35.6, 63.9)	38	19.1	2.7	(13.8, 24.4)
	Week 12	38	270.6 (43.5)	49.7	7.2	(35.5, 63.8)	38	19.2	2.7	(13.9, 24.5)
	Week 16	37	269.8 (43.8)	53.7	7.2	(39.5, 68.0)	37	20.6	2.7	(15.3, 25.9)
	Week 20	36	268.3 (43.4)	56.1	7.3	(41.7, 70.5)	36	21.7	2.7	(16.3, 27.1)
	Week 24	35	269.9 (42.8)	42.8	7.4	(28.3, 57.4)	35	16.7	2.7	(11.3, 22.1)

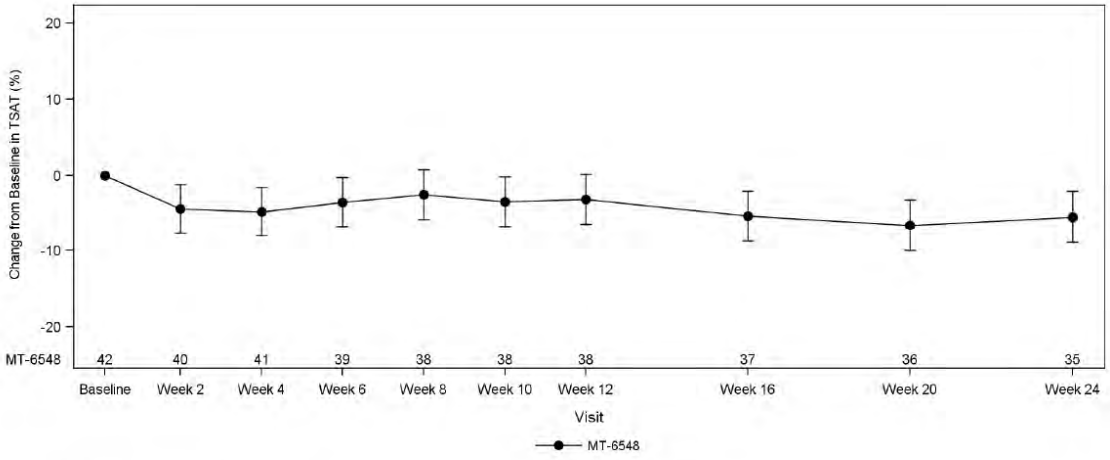
Note(s): TIBC (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_5.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.9.2.5 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 2.7.6.27－12 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 2.7.6.27－26 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，-5.5%及び -8.9%～ -2.1%であった．



Note(s): Change from baseline in TSAT (%): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.9
Source: f_14_2_5_3_1.sas

図 2.7.6.27－12　TSAT のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—10 より引用

表 2.7.6.27－26　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	33.5 (10.8)	-4.4	1.6	(-7.7, -1.2)	40	-7.2	6.5	(-20.1, 5.7)
	Week 4	41	33.3 (10.7)	-4.8	1.6	(-8.0, -1.6)	41	-6.4	6.5	(-19.1, 6.4)
	Week 6	39	33.7 (10.7)	-3.5	1.7	(-6.8, -0.3)	39	-2.3	6.6	(-15.3, 10.8)
	Week 8	38	33.8 (10.8)	-2.5	1.7	(-5.8, 0.8)	38	3.1	6.7	(-10.1, 16.3)
	Week 10	38	33.8 (10.8)	-3.5	1.7	(-6.8, -0.2)	38	-3.7	6.7	(-16.9, 9.5)
	Week 12	38	33.8 (10.8)	-3.2	1.7	(-6.5, 0.1)	38	-1.3	6.7	(-14.6, 11.9)
	Week 16	37	33.3 (10.5)	-5.4	1.7	(-8.7, -2.0)	37	-7.4	6.8	(-20.7, 6.0)
	Week 20	36	33.6 (10.5)	-6.6	1.7	(-10.0, -3.2)	36	-15.2	6.9	(-28.7, -1.7)
	Week 24	35	33.9 (10.4)	-5.5	1.7	(-8.9, -2.1)	35	-10.2	6.9	(-23.9, 3.4)

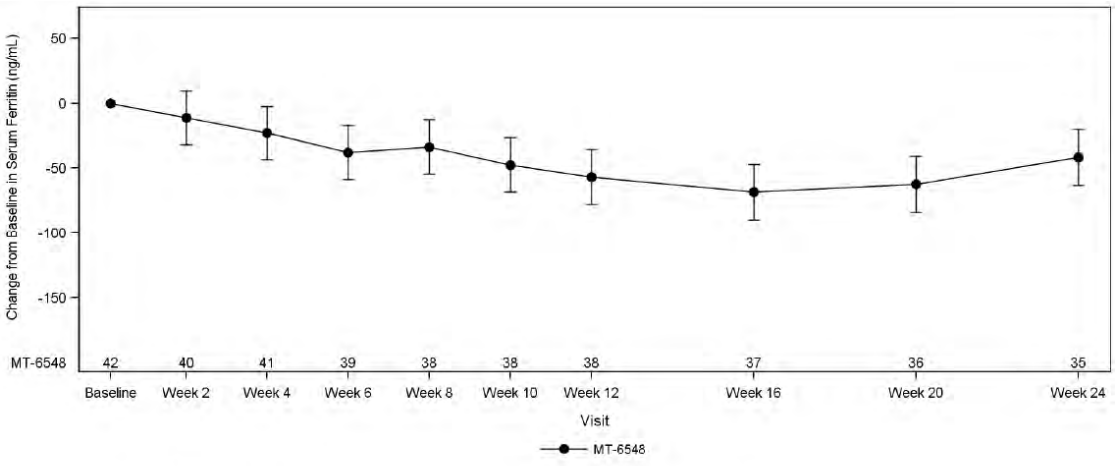
Note(s): TSAT (%).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_9.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.9.2.9 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 2.7.6.27－13 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 2.7.6.27－27 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，-41.64 ng/mL 及び -63.34～ -19.93 ng/mL であった．



Note(s): Change from baseline in Serum Ferritin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.13
Source: f_14_2_5_5_1.sas

図 2.7.6.27－13　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）

5.3.5.2—1 図 11.4.1—11 より引用

表 2.7.6.27－27　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	171.59 (112.05)	-11.09	10.46	(-31.76, 9.58)	40	-8.45	8.54	(-25.34, 8.44)
	Week 4	41	171.35 (110.65)	-22.93	10.37	(-43.43, -2.43)	41	-8.01	8.47	(-24.76, 8.75)
	Week 6	39	174.30 (112.49)	-37.91	10.58	(-58.81, -17.01)	39	-13.88	8.64	(-30.96, 3.19)
	Week 8	38	177.09 (112.62)	-33.56	10.68	(-54.66, -12.46)	38	-4.15	8.72	(-21.39, 13.09)
	Week 10	38	177.09 (112.62)	-47.37	10.68	(-68.47, -26.27)	38	-13.86	8.72	(-31.10, 3.38)
	Week 12	38	177.09 (112.62)	-56.77	10.68	(-77.87, -35.67)	38	-18.93	8.72	(-36.16, -1.69)
	Week 16	37	170.50 (106.48)	-68.39	10.79	(-89.69, -47.10)	37	-21.50	8.80	(-38.89, -4.10)
	Week 20	36	178.38 (106.52)	-62.35	10.89	(-83.84, -40.85)	36	-19.00	8.89	(-36.55, -1.44)
	Week 24	35	168.62 (104.11)	-41.64	11.00	(-63.34, -19.93)	35	-0.96	8.97	(-18.69, 16.76)

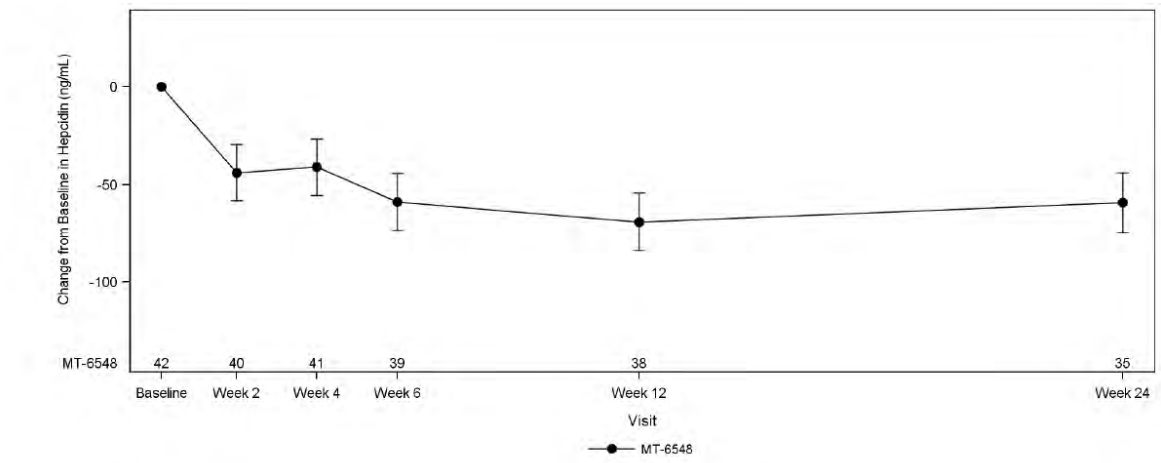
Note(s): Serum Ferritin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_13.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.9.2.13 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 2.7.6.27－14 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 2.7.6.27－28 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，-59.154 ng/mL 及び -74.445～ -43.863 ng/mL であった．



Note(s): Change from baseline in Hepcidin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.17
Source: f_14_2_5_7_1.sas

図 2.7.6.27－14　ヘプシジンのベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）
5.3.5.2—1 図 11.4.1—12 より引用

表 2.7.6.27－28　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	118.509 (82.432)	-43.885	7.321	(-58.373, -29.397)	40	-20.057	21.202	(-62.089, 21.975)
	Week 4	41	116.974 (81.987)	-41.069	7.261	(-55.421, -26.717)	41	10.975	21.031	(-30.728, 52.679)
	Week 6	39	117.439 (83.060)	-58.876	7.406	(-73.529, -44.223)	39	-23.300	21.417	(-65.749, 19.149)
	Week 12	38	116.992 (84.127)	-69.102	7.484	(-83.908, -54.296)	38	-37.934	21.610	(-80.755, 4.887)
	Week 24	35	115.093 (84.566)	-59.154	7.734	(-74.445, -43.863)	35	-28.678	22.218	(-72.674, 15.319)

Note(s): Hepcidin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_17.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.9.2.17 より引用

(6)　鉄剤の投与量

鉄剤の投与量は全集団について記載した. 経口鉄剤の月あたりの平均投与量の記述統計量を表 2.7.6.27－29 に示した.

経口投与した鉄剤における，月あたりの平均投与量の 20 週～24 週後の投与前値（スクリーニング期間の鉄剤の平均投与量）からの変化量の平均値及びその 95%CI は，837.03 mg/月及び -320.29～1994.35 mg/月であった. なお, 鉄剤の静脈投与を受けた被験者はいなかった.

表 2.7.6.27－29　経口鉄剤の月あたりの平均投与量の記述統計量（FAS）

			Absolute						Change from Screening Period						
Treatment Group	Iron Route	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Oral	Screening period	12	1235.62	1279.08	1141.41	(0.0, 3195.9)	(422.93, 2048.30)								
		Baseline <= to < Week 2	12	1208.44	1275.90	978.35	(0.0, 3195.9)	(397.77, 2019.11)	12	-27.18	1235.62 (1279.08)	94.14	0.00	(-326.1, 0.0)	(-86.99, 32.64)	0.339
		Week 2 <= to < Week 4	12	1108.79	1322.82	489.17	(0.0, 3195.9)	(268.32, 1949.27)	12	-126.82	1235.62 (1279.08)	439.33	0.00	(-1521.9, 0.0)	(-405.96, 152.31)	0.339
		Week 4 <= to < Week 6	12	1335.81	1345.45	1141.41	(0.0, 3043.8)	(480.95, 2190.66)	12	100.19	1235.62 (1279.08)	1025.24	0.00	(-1521.9, 3043.8)	(-551.21, 751.59)	0.741
		Week 6 <= to < Week 8	11	1195.76	1316.19	760.94	(0.0, 3043.8)	(311.53, 2079.99)	11	138.35	1235.62 (1279.08)	1066.30	0.00	(-1521.9, 3043.8)	(-578.00, 854.70)	0.676
		Week 8 <= to < Week 10	10	1010.96	1227.78	489.17	(0.0, 3043.8)	(132.66, 1889.26)	10	152.19	1235.62 (1279.08)	1122.94	0.00	(-1521.9, 3043.8)	(-651.11, 955.49)	0.678
		Week 10 <= to < Week 12	10	1163.15	1182.01	1141.41	(0.0, 3043.8)	(317.59, 2008.71)	10	304.38	1235.62 (1279.08)	1200.47	0.00	(-1521.9, 3043.8)	(-554.39, 1163.14)	0.443
		Week 12 <= to < Week 16	10	1482.74	1261.93	1521.88	(0.0, 3195.9)	(580.01, 2385.47)	10	623.97	1235.62 (1279.08)	1498.79	0.00	(-1521.9, 3195.9)	(-448.20, 1696.14)	0.221
		Week 16 <= to < Week 20	10	1726.24	1176.04	1521.88	(0.0, 3195.9)	(884.95, 2567.53)	10	867.47	1235.62 (1279.08)	1706.87	0.00	(-1521.9, 3195.9)	(-353.55, 2088.49)	0.142
		Week 20 <= to < Week 24	9	1453.03	1058.33	1521.88	(0.0, 3043.8)	(639.52, 2266.53)	9	837.03	1235.62 (1279.08)	1505.62	380.47	(-1521.9, 3043.8)	(-320.29, 1994.35)	0.134
		Baseline <= to < Week 24	12	1591.95	1079.85	1386.23	(99.6, 3111.8)	(905.85, 2278.05)	12	356.34	1235.62 (1279.08)	981.88	0.00	(-1422.2, 2556.8)	(-267.52, 980.19)	0.235

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

5.3.5.2—1 表 11.4.1—4 より引用

(7)　鉄剤の投与を受けた被験者の割合

鉄剤の投与を受けた被験者の割合は全集団について記載した. 経口鉄剤の投与を受けた被験者の割合及び静脈鉄剤の投与を受けた被験者の割合を表 2.7.6.27－30 に示した.

経口鉄剤の投与を受けた被験者の割合は，スクリーニング期間の 19.0%に対し，20 週～24 週後では 22.2%であった．なお，鉄剤の静脈投与を受けた被験者はいなかった.

表 2.7.6.27－30　鉄剤投与を受けた被験者の割合（FAS）

		MT-6548(N=42)			
Iron Route	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from S
Oral	Screening period	42	8(19.0)	(8.60, 34.12)	
	Baseline <= to < Week 2	42	8(19.0)	(8.60, 34.12)	-
	Week 2 <= to < Week 4	42	7(16.7)	(6.97, 31.36)	0.317
	Week 4 <= to < Week 6	42	8(19.0)	(8.60, 34.12)	1.000
	Week 6 <= to < Week 8	41	7(17.1)	(7.15, 32.06)	1.000
	Week 8 <= to < Week 10	40	6(15.0)	(5.71, 29.84)	1.000
	Week 10 <= to < Week 12	39	7(17.9)	(7.54, 33.53)	0.564
	Week 12 <= to < Week 16	37	8(21.6)	(9.83, 38.21)	0.317
	Week 16 <= to < Week 20	37	9(24.3)	(11.77, 41.20)	0.180
	Week 20 <= to < Week 24	36	8(22.2)	(10.12, 39.15)	0.180
	Baseline <= to < Week 24	42	12(28.6)	(15.72, 44.58)	0.046
Intravenous	Screening period	42	0(0.0)	(0.00, 8.41)	
	Baseline <= to < Week 2	42	0(0.0)	(0.00, 8.41)	-
	Week 2 <= to < Week 4	42	0(0.0)	(0.00, 8.41)	-
	Week 4 <= to < Week 6	42	0(0.0)	(0.00, 8.41)	-
	Week 6 <= to < Week 8	41	0(0.0)	(0.00, 8.60)	-
	Week 8 <= to < Week 10	40	0(0.0)	(0.00, 8.81)	-
	Week 10 <= to < Week 12	39	0(0.0)	(0.00, 9.03)	-
	Week 12 <= to < Week 16	37	0(0.0)	(0.00, 9.49)	-
	Week 16 <= to < Week 20	37	0(0.0)	(0.00, 9.49)	-
	Week 20 <= to < Week 24	36	0(0.0)	(0.00, 9.74)	-
	Baseline <= to < Week 24	42	0(0.0)	(0.00, 8.41)	-

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): p value from S: p value from screening period.
Note(s): p value from S is analyzed by McNemar test.
Data Source: Listing 16.2.4.3
Source: t_14_2_3_7_1.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—5 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 2.7.6.27－31 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，ベースラインの 97.6%に対し，24 週後では 85.7%であった.

表 2.7.6.27－31　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=42)			
Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline	42	41(97.6)	(87.43, 99.94)	
Week 2	40	36(90.0)	(76.34, 97.21)	0.180
Week 4	41	37(90.2)	(76.87, 97.28)	0.180
Week 6	39	38(97.4)	(86.52, 99.94)	1.000
Week 8	38	35(92.1)	(78.62, 98.34)	0.187
Week 10	38	37(97.4)	(86.19, 99.93)	-
Week 12	38	37(97.4)	(86.19, 99.93)	1.000
Week 16	37	32(86.5)	(71.23, 95.46)	0.102
Week 20	36	28(77.8)	(60.85, 89.89)	0.008
Week 24	35	30(85.7)	(69.74, 95.19)	0.102

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.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_8_8_1.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.8.1 より引用

(9)　血球関連評価項目

血球関連評価項目は全集団について記載した．

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 2.7.6.27－32，表 2.7.6.27－33，表 2.7.6.27－34，表 2.7.6.27－35，表 2.7.6.27－36 及び表 2.7.6.27－37 に示した．

MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，3.8 fL 及び 2.9～4.7 fL であった．

MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，1.30 pg 及び 0.93～1.68 pg であった．

MMRM を用いたヘマトクリットの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，0.75%及び -0.37%～1.87%であった．

MMRM を用いた RBC の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，$-6.1\times10^4/\mu L$ 及び $-18.1\times10^4/\mu L$～$5.9\times10^4/\mu L$ であった．

MMRM を用いた網状赤血球数の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，$2.55\times10^4/\mu L$ 及び $1.84\times10^4/\mu L$～$3.27\times10^4/\mu L$ であった．

MMRM を用いた網状赤血球率の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，7.4‰及び 5.5‰～9.3‰であった．

表 2.7.6.27－32　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
MT-6548	Week 2	40	92.2 (5.8)	0.2	0.5	(-0.7, 1.1)
	Week 4	41	92.2 (5.7)	0.6	0.5	(-0.3, 1.5)
	Week 6	39	92.3 (5.5)	1.3	0.5	(0.4, 2.2)
	Week 8	38	92.3 (5.6)	2.1	0.5	(1.2, 3.0)
	Week 10	38	92.3 (5.6)	2.8	0.5	(1.9, 3.8)
	Week 12	38	92.3 (5.6)	3.5	0.5	(2.6, 4.4)
	Week 16	37	92.2 (5.6)	4.3	0.5	(3.3, 5.2)
	Week 20	36	92.5 (5.3)	4.1	0.5	(3.2, 5.1)
	Week 24	35	92.6 (5.4)	3.8	0.5	(2.9, 4.7)

Note(s): Mean Corpuscular Volume (fL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_17.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—6 より引用

表 2.7.6.27－33　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
MT-6548	Week 2	40	30.70 (2.19)	0.16	0.18	(-0.20, 0.51)
	Week 4	41	30.66 (2.17)	0.21	0.18	(-0.15, 0.57)
	Week 6	39	30.69 (2.10)	0.48	0.18	(0.12, 0.84)
	Week 8	38	30.72 (2.13)	0.78	0.18	(0.42, 1.15)
	Week 10	38	30.72 (2.13)	1.06	0.18	(0.70, 1.42)
	Week 12	38	30.72 (2.13)	1.30	0.18	(0.94, 1.67)
	Week 16	37	30.65 (2.10)	1.52	0.18	(1.15, 1.88)
	Week 20	36	30.76 (2.02)	1.50	0.19	(1.13, 1.87)
	Week 24	35	30.78 (2.04)	1.30	0.19	(0.93, 1.68)

Note(s): Mean Corpuscular Hemoglobin (pg).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_21.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—7 より引用

表 2.7.6.27－34　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
MT-6548	Week 2	40	32.68 (3.48)	0.14	0.54	(-0.95, 1.22)
	Week 4	41	32.76 (3.47)	-0.45	0.54	(-1.53, 0.62)
	Week 6	39	32.88 (3.42)	-1.03	0.55	(-2.12, 0.06)
	Week 8	38	32.86 (3.46)	-0.46	0.55	(-1.56, 0.64)
	Week 10	38	32.86 (3.46)	-0.36	0.55	(-1.46, 0.74)
	Week 12	38	32.86 (3.46)	0.25	0.55	(-0.84, 1.35)
	Week 16	37	33.07 (3.26)	1.46	0.56	(0.35, 2.56)
	Week 20	36	33.15 (3.27)	1.65	0.56	(0.53, 2.76)
	Week 24	35	33.32 (3.16)	0.75	0.56	(-0.37, 1.87)

Note(s): Hematocrit (%).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_1.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—8 より引用

表 2.7.6.27－35　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
MT-6548	Week 2	40	356.2 (47.3)	0.6	5.8	(-11.0, 12.2)
	Week 4	41	357.3 (47.2)	-7.6	5.8	(-19.2, 3.9)
	Week 6	39	358.1 (45.4)	-15.9	5.9	(-27.6, -4.2)
	Week 8	38	357.7 (46.0)	-12.6	5.9	(-24.3, -0.8)
	Week 10	38	357.7 (46.0)	-14.6	5.9	(-26.4, -2.8)
	Week 12	38	357.7 (46.0)	-10.6	5.9	(-22.4, 1.2)
	Week 16	37	360.4 (43.4)	-0.2	6.0	(-12.0, 11.7)
	Week 20	36	360.1 (44.0)	1.5	6.0	(-10.4, 13.5)
	Week 24	35	361.6 (43.7)	-6.1	6.1	(-18.1, 5.9)

Note(s): Red Blood Cell Count (10^4/uL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_5.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—9 より引用

表 2.7.6.27－36　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
MT-6548	Week 2	40	3.12 (1.91)	2.04	0.34	(1.36, 2.72)
	Week 4	41	3.14 (1.89)	1.77	0.34	(1.10, 2.44)
	Week 6	39	3.13 (1.92)	2.41	0.35	(1.72, 3.09)
	Week 8	38	3.17 (1.94)	2.01	0.35	(1.32, 2.71)
	Week 10	38	3.17 (1.94)	2.80	0.35	(2.11, 3.49)
	Week 12	38	3.17 (1.94)	2.48	0.35	(1.79, 3.17)
	Week 16	37	3.13 (1.96)	2.47	0.35	(1.77, 3.17)
	Week 20	36	3.21 (1.93)	2.36	0.36	(1.66, 3.07)
	Week 24	35	3.17 (1.94)	2.55	0.36	(1.84, 3.27)

Note(s): Reticulocyte Count (10^4/uL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_9.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—10 より引用

表 2.7.6.27－37　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
MT-6548	Week 2	40	8.8 (5.3)	5.7	0.9	(3.9, 7.6)
	Week 4	41	8.9 (5.2)	5.2	0.9	(3.4, 7.0)
	Week 6	39	8.8 (5.2)	7.5	0.9	(5.6, 9.3)
	Week 8	38	8.9 (5.2)	6.3	1.0	(4.4, 8.2)
	Week 10	38	8.9 (5.2)	8.5	1.0	(6.6, 10.4)
	Week 12	38	8.9 (5.2)	7.4	1.0	(5.5, 9.3)
	Week 16	37	8.6 (5.1)	7.0	1.0	(5.1, 8.9)
	Week 20	36	8.9 (5.0)	6.7	1.0	(4.8, 8.6)
	Week 24	35	8.7 (5.0)	7.4	1.0	(5.5, 9.3)

Note(s): Reticulocyte Ratio (%).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_13.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—11 より引用

(10)　EPO

EPO は全集団について記載した．

MMRM を用いた EPO のベースラインからの変化量を表 2.7.6.27－38，EPO の記述統計量を表 2.7.6.27－39 に示した．

MMRM を用いた EPO の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，-3.36 mIU/mL 及び -8.78～2.07 mIU/mL であった．また，2 週～24 週後における EPO の最大値は 187.0 mIU/mL であった．

表 2.7.6.27－38　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	40	18.51 (19.76)	1.22	2.58	(-3.87, 6.30)
	Week 4	41	18.78 (19.59)	-6.13	2.55	(-11.15, -1.11)
	Week 6	39	18.51 (19.58)	-6.05	2.61	(-11.19, -0.90)
	Week 12	38	18.04 (19.61)	-4.26	2.64	(-9.47, 0.96)
	Week 24	35	17.58 (19.94)	-3.36	2.75	(-8.78, 2.07)

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_25.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—12 より引用

表 2.7.6.27－39　エリスロポエチンの記述統計量（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	42	18.46	19.46	11.00	(2.3, 99.8)	(12.40, 24.53)							
	Week 2	40	19.63	29.11	12.55	(2.4, 187.0)	(10.32, 28.94)	40	1.12	31.33	-0.45	(-48.4, 173.8)	(-8.90, 11.14)	0.823
	Week 4	41	12.26	7.22	9.20	(2.6, 28.1)	(9.98, 14.53)	41	-6.52	18.15	-3.10	(-77.7, 19.8)	(-12.25, -0.79)	0.027
	Week 6	39	12.26	8.30	8.70	(0.9, 31.9)	(9.57, 14.95)	39	-6.25	18.00	-1.40	(-67.9, 16.9)	(-12.09, -0.42)	0.036
	Week 12	38	14.04	13.95	9.25	(1.7, 71.5)	(9.46, 18.63)	38	-4.00	21.60	-0.95	(-92.3, 56.6)	(-11.10, 3.10)	0.261
	Week 24	35	14.85	13.98	10.90	(1.0, 77.1)	(10.04, 19.65)	35	-2.74	23.78	-0.20	(-75.1, 68.8)	(-10.91, 5.43)	0.501
	Week 24 (LOCF)	41	14.75	13.97	10.70	(1.0, 77.1)	(10.34, 19.16)	41	-4.03	22.84	-0.70	(-75.1, 68.8)	(-11.24, 3.18)	0.266

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_10_1_25.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—13 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 2.7.6.27－40，表 2.7.6.27－41，表 2.7.6.27－42，表 2.7.6.27－43 及び表 2.7.6.27－44 に示した．脂質関連評価項目は全集団について記載した．

MMRM を用いた総コレステロールの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，2.8 mg/dL 及び -5.0～10.6 mg/dL であった．

MMRM を用いた LDL-C の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，0.5 mg/dL 及び -6.0～7.0 mg/dL であった．

MMRM を用いた HDL-C の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，-4.4 mg/dL 及び -7.0～ -1.7 mg/dL であった．

MMRM を用いた LDL-C／HDL-C 比の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，0.14 及び -0.03～0.31 であった．

MMRM を用いた中性脂肪の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，27.4 mg/dL 及び 1.7～53.1 mg/dL であった．

表 2.7.6.27－40　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	184.2 (33.6)	1.8	3.8	(-5.7, 9.3)	40	1.1	2.1	(-3.0, 5.2)
	Week 4	41	183.1 (33.8)	3.7	3.8	(-3.7, 11.2)	41	1.7	2.1	(-2.4, 5.8)
	Week 6	39	182.0 (32.8)	0.6	3.8	(-6.9, 8.2)	39	-0.1	2.1	(-4.3, 4.0)
	Week 8	38	183.7 (31.3)	1.7	3.9	(-5.9, 9.3)	38	0.9	2.1	(-3.3, 5.1)
	Week 10	38	183.7 (31.3)	1.7	3.9	(-5.9, 9.4)	38	1.3	2.1	(-2.9, 5.5)
	Week 12	38	183.7 (31.3)	-1.0	3.9	(-8.6, 6.6)	38	-0.6	2.1	(-4.8, 3.5)
	Week 16	37	183.9 (31.8)	-6.4	3.9	(-14.1, 1.3)	37	-3.4	2.1	(-7.6, 0.8)
	Week 20	36	184.2 (32.2)	3.6	3.9	(-4.2, 11.3)	36	2.1	2.1	(-2.1, 6.4)
	Week 24	35	185.8 (31.2)	2.8	3.9	(-5.0, 10.6)	35	1.0	2.2	(-3.3, 5.3)

Note(s): Total Cholesterol (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_6.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—14 より引用

表 2.7.6.27－41　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	104.0 (28.7)	-1.2	3.2	(-7.5, 5.0)	40	-0.5	3.0	(-6.5, 5.5)
	Week 4	41	103.4 (28.6)	3.6	3.1	(-2.6, 9.8)	41	3.1	3.0	(-2.9, 9.0)
	Week 6	39	102.8 (28.6)	1.5	3.2	(-4.8, 7.8)	39	0.5	3.1	(-5.6, 6.5)
	Week 8	38	104.1 (27.9)	0.0	3.2	(-6.3, 6.4)	38	0.9	3.1	(-5.2, 7.0)
	Week 10	38	104.1 (27.9)	0.5	3.2	(-5.9, 6.8)	38	1.1	3.1	(-5.0, 7.3)
	Week 12	38	104.1 (27.9)	-1.4	3.2	(-7.7, 5.0)	38	-0.8	3.1	(-6.9, 5.3)
	Week 16	37	104.7 (28.0)	-5.5	3.2	(-11.9, 1.0)	37	-4.9	3.1	(-11.1, 1.3)
	Week 20	36	104.8 (28.4)	0.2	3.3	(-6.2, 6.7)	36	0.6	3.2	(-5.6, 6.8)
	Week 24	35	105.9 (28.1)	0.5	3.3	(-6.0, 7.0)	35	-0.8	3.2	(-7.1, 5.5)

Note(s): LDL-C (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_7.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—15 より引用

表 2.7.6.27－42　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	51.5 (17.5)	-4.4	1.3	(-6.9, -1.9)	40	-7.3	2.2	(-11.6, -3.1)
	Week 4	41	51.2 (17.3)	-6.1	1.3	(-8.6, -3.6)	41	-10.3	2.1	(-14.5, -6.0)
	Week 6	39	51.3 (17.5)	-6.0	1.3	(-8.5, -3.4)	39	-9.6	2.2	(-14.0, -5.3)
	Week 8	38	51.7 (17.5)	-7.9	1.3	(-10.5, -5.4)	38	-13.2	2.2	(-17.6, -8.8)
	Week 10	38	51.7 (17.5)	-8.9	1.3	(-11.5, -6.3)	38	-14.7	2.2	(-19.1, -10.3)
	Week 12	38	51.7 (17.5)	-7.5	1.3	(-10.0, -4.9)	38	-12.2	2.2	(-16.6, -7.8)
	Week 16	37	52.1 (17.7)	-5.4	1.3	(-8.0, -2.8)	37	-8.8	2.2	(-13.3, -4.4)
	Week 20	36	51.9 (17.9)	-4.8	1.3	(-7.4, -2.1)	36	-6.8	2.3	(-11.2, -2.3)
	Week 24	35	52.4 (17.9)	-4.4	1.3	(-7.0, -1.7)	35	-6.6	2.3	(-11.1, -2.1)

Note(s): HDL-C (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_8.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—16 より引用

表 2.7.6.27－43　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	2.26 (1.07)	0.16	0.08	(0.00, 0.33)	40	8.10	3.60	(0.97, 15.24)
	Week 4	41	2.25 (1.06)	0.29	0.08	(0.12, 0.46)	41	15.04	3.58	(7.95, 22.13)
	Week 6	39	2.25 (1.08)	0.22	0.09	(0.05, 0.39)	39	12.21	3.64	(5.01, 19.42)
	Week 8	38	2.26 (1.09)	0.31	0.09	(0.14, 0.48)	38	17.90	3.67	(10.65, 25.16)
	Week 10	38	2.26 (1.09)	0.35	0.09	(0.18, 0.52)	38	20.29	3.67	(13.03, 27.55)
	Week 12	38	2.26 (1.09)	0.24	0.09	(0.07, 0.41)	38	15.55	3.67	(8.29, 22.81)
	Week 16	37	2.27 (1.11)	0.09	0.09	(-0.08, 0.26)	37	8.33	3.69	(1.02, 15.65)
	Week 20	36	2.28 (1.12)	0.16	0.09	(-0.01, 0.34)	36	10.81	3.72	(3.44, 18.18)
	Week 24	35	2.29 (1.14)	0.14	0.09	(-0.03, 0.31)	35	8.27	3.75	(0.84, 15.70)

Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_9.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—17 より引用

表 2.7.6.27－44　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	40	157.6 (80.9)	46.1	12.4	(21.7, 70.5)	40	35.9	7.2	(21.7, 50.1)
	Week 4	41	155.2 (81.3)	34.8	12.3	(10.5, 59.0)	41	28.1	7.1	(14.1, 42.2)
	Week 6	39	151.6 (81.4)	26.1	12.5	(1.4, 50.8)	39	21.6	7.3	(7.2, 36.0)
	Week 8	38	152.2 (82.4)	46.3	12.6	(21.4, 71.3)	38	42.7	7.4	(28.2, 57.2)
	Week 10	38	152.2 (82.4)	52.0	12.6	(27.0, 77.0)	38	42.7	7.4	(28.2, 57.3)
	Week 12	38	152.2 (82.4)	42.7	12.6	(17.7, 67.6)	38	39.9	7.4	(25.4, 54.4)
	Week 16	37	148.8 (81.0)	21.4	12.8	(-3.8, 46.6)	37	22.4	7.4	(7.8, 37.1)
	Week 20	36	150.6 (81.4)	48.5	12.9	(23.0, 73.9)	36	43.0	7.5	(28.2, 57.9)
	Week 24	35	151.1 (82.5)	27.4	13.0	(1.7, 53.1)	35	27.7	7.6	(12.7, 42.7)

Note(s): Triglyceride (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_10.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—18 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 2.7.6.27－45 に示した．随時血糖は全集団について記載した．

MMRM を用いた随時血糖の 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，2.6 mg/dL 及び -6.5～11.8 mg/dL であった．

表 2.7.6.27－45　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
MT-6548	Week 2	40	115.9 (30.5)	2.2	4.4	(-6.5, 11.0)
	Week 4	41	115.2 (30.4)	-2.6	4.4	(-11.3, 6.1)
	Week 6	39	115.2 (31.2)	-4.3	4.5	(-13.2, 4.5)
	Week 8	38	114.1 (30.9)	-3.1	4.5	(-12.0, 5.8)
	Week 10	38	114.1 (30.9)	2.6	4.5	(-6.4, 11.5)
	Week 12	38	114.1 (30.9)	-2.8	4.5	(-11.7, 6.1)
	Week 16	37	114.8 (31.0)	-5.4	4.6	(-14.4, 3.6)
	Week 20	36	115.0 (31.4)	2.4	4.6	(-6.7, 11.5)
	Week 24	35	115.5 (31.8)	2.6	4.6	(-6.5, 11.8)

Note(s): Blood Glucose (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_2_3.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—19 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 2.7.6.27－46 及び表 2.7.6.27－47 に示した．血圧は全集団について記載した．

MMRM を用いた収縮期血圧の 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，0.3 mmHg 及び -4.4～5.0 mmHg であった．

MMRM を用いた拡張期血圧の 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，-0.2 mmHg 及び -3.5～3.1 mmHg であった．

表 2.7.6.27－46　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
MT-6548	Week 2	40	138.5 (18.6)	0.5	2.3	(-3.9, 5.0)
	Week 4	41	138.5 (18.4)	-0.1	2.2	(-4.5, 4.3)
	Week 6	39	139.0 (18.3)	-3.6	2.3	(-8.1, 0.9)
	Week 8	38	138.6 (18.3)	-8.5	2.3	(-13.1, -4.0)
	Week 10	38	138.6 (18.3)	-5.0	2.3	(-9.6, -0.5)
	Week 12	38	138.6 (18.3)	-7.2	2.3	(-11.7, -2.6)
	Week 16	37	138.6 (18.5)	-1.9	2.3	(-6.5, 2.7)
	Week 20	36	138.4 (18.8)	-2.7	2.4	(-7.4, 1.9)
	Week 24	35	137.3 (17.7)	0.3	2.4	(-4.4, 5.0)

Note(s): Systolic Blood Pressure (mmHg).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_2_1.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—20 より引用

表 2.7.6.27－47　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
MT-6548	Week 2	40	79.9 (10.6)	-0.8	1.6	(-4.0, 2.3)
	Week 4	41	80.2 (10.7)	-2.0	1.6	(-5.1, 1.1)
	Week 6	39	80.2 (10.6)	-3.5	1.6	(-6.7, -0.3)
	Week 8	38	80.1 (10.8)	-5.5	1.6	(-8.7, -2.3)
	Week 10	38	80.1 (10.8)	-3.3	1.6	(-6.5, -0.1)
	Week 12	38	80.1 (10.8)	-2.7	1.6	(-5.9, 0.5)
	Week 16	37	80.2 (10.9)	-2.7	1.6	(-6.0, 0.5)
	Week 20	36	80.0 (11.0)	-1.1	1.7	(-4.4, 2.2)
	Week 24	35	79.6 (10.9)	-0.2	1.7	(-3.5, 3.1)

Note(s): Diastolic Blood Pressure (mmHg).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_2_2.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—21 より引用

(14)　救済治療

全集団の ESA 製剤，赤血球輸血及び瀉血による救済治療を受けた被験者数とその割合を表 2.7.6.27－48，表 2.7.6.27－50 及び表 2.7.6.27－52 に示した．Conversion 集団の ESA 製剤，赤血球輸血及び瀉血による救済治療を受けた被験者数とその割合を表 2.7.6.27－49，表 2.7.6.27－51 及び表 2.7.6.27－53 に示した．

全集団において，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 2.4%，赤血球輸血による救済治療を受けた被験者の割合は 4.8%であり，瀉血による救済治療を受けた被験者はいなかった．

表 2.7.6.27－48　ESA 製剤による救済治療を受けた被験者数とその割合（FAS）

	MT-6548(N=42)		
Period	N*	n (%)	95% CI of proportion
Baseline <= to < Week 2	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
Week 2 <= to < Week 4	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
Week 4 <= to < Week 6	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
Week 6 <= to < Week 8	41	1 (2.4)	(0.06, 12.86)
Week 8 <= to < Week 10	40	1 (2.5)	(0.06, 13.16)
Week 10 <= to < Week 12	39	0 (0.0)	(0.00, 9.03)
Week 12 <= to < Week 16	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
Week 16 <= to < Week 20	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
Week 20 <= to <= Week 24	36	0 (0.0)	(0.00, 9.74)
Baseline <= to <= Week 24	42	1 (2.4)	(0.06, 12.57)

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 16.2.2.7
Source: t_14_2_3_3_1_1.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.3.1.1 より引用

表 2.7.6.27－49　ESA 製剤による救済治療を受けた被験者数とその割合（FAS）（Conversion 集団）

	MT-6548(N=40)		
Period	N[a]	n (%)	95% CI of proportion
Baseline <= to < Week 2	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 2 <= to < Week 4	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 4 <= to < Week 6	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 6 <= to < Week 8	39	1 (2.6)	(0.06, 13.48)
Week 8 <= to < Week 10	38	1 (2.6)	(0.07, 13.81)
Week 10 <= to < Week 12	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
Week 12 <= to < Week 16	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
Week 16 <= to < Week 20	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
Week 20 <= to <= Week 24	34	0 (0.0)	(0.00, 10.29)
Baseline <= to <= Week 24	40	1 (2.5)	(0.06, 13.16)

Note(s): N[a]: 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 16.2.2.7
Source: t_14_2_8_3_1_2.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.3.1.2 より引用

表 2.7.6.27－50　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=42)		
	N*	n (%)	95% CI of proportion
Baseline <= to < Week 2	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
Week 2 <= to < Week 4	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
Week 4 <= to < Week 6	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
Week 6 <= to < Week 8	41	1 (2.4)	(0.06, 12.86)
Week 8 <= to < Week 10	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 10 <= to < Week 12	39	0 (0.0)	(0.00, 9.03)
Week 12 <= to < Week 16	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
Week 16 <= to < Week 20	37	1 (2.7)	(0.07, 14.16)
Week 20 <= to <= Week 24	36	0 (0.0)	(0.00, 9.74)
Baseline <= to <= Week 24	42	2 (4.8)	(0.58, 16.16)

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 16.2.2.8
Source: t_14_2_3_3_2_1.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.3.2.1 より引用

表 2.7.6.27－51　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）（Conversion 集団）

	MT-6548(N=40)		
Period	N*	n (%)	95% CI of proportion
Baseline <= to < Week 2	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 2 <= to < Week 4	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 4 <= to < Week 6	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 6 <= to < Week 8	39	1 (2.6)	(0.06, 13.46)
Week 8 <= to < Week 10	38	0 (0.0)	(0.00, 9.25)
Week 10 <= to < Week 12	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
Week 12 <= to < Week 16	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
Week 16 <= to < Week 20	35	1 (2.9)	(0.07, 14.92)
Week 20 <= to <= Week 24	34	0 (0.0)	(0.00, 10.28)
Baseline <= to <= Week 24	40	2 (5.0)	(0.61, 16.92)

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 16.2.2.8
Source: t_14_2_3_3_2_2.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.3.2.2 より引用

表 2.7.6.27－52　瀉血による救済治療を受けた被験者数とその割合（FAS）

	MT-6548(N=42)		
Period	N*	n (%)	95% CI of proportion
Baseline <= to < Week 2	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
Week 2 <= to < Week 4	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
Week 4 <= to < Week 6	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
Week 6 <= to < Week 8	41	0 (0.0)	(0.00, 8.60)
Week 8 <= to < Week 10	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 10 <= to < Week 12	39	0 (0.0)	(0.00, 9.03)
Week 12 <= to < Week 16	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
Week 16 <= to < Week 20	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
Week 20 <= to <= Week 24	36	0 (0.0)	(0.00, 9.74)
Baseline <= to <= Week 24	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)

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 16.2.2.9
Source: t_14_2_3_3_3_1.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.3.3.1 より引用

表 2.7.6.27－53　瀉血による救済治療を受けた被験者数とその割合（FAS）（Conversion 集団）

Period	MT-6548(N=40)		
	N*	n (%)	95% CI of proportion
Baseline <= to < Week 2	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 2 <= to < Week 4	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 4 <= to < Week 6	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
Week 6 <= to < Week 8	39	0 (0.0)	(0.00, 9.03)
Week 8 <= to < Week 10	38	0 (0.0)	(0.00, 9.26)
Week 10 <= to < Week 12	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
Week 12 <= to < Week 16	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
Week 16 <= to < Week 20	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
Week 20 <= to <= Week 24	34	0 (0.0)	(0.00, 10.28)
Baseline <= to <= Week 24	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)

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 16.2.2.9
Source: t_14_2_3_3_3_2.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.3.3.2 より引用

(15)　QOL 指標

QOL 指標は全集団について記載した.

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 2.7.6.27－54 に示した.

MMRM を用いた Index Value 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，-0.0370 及び -0.0723～ -0.0017 であった.

MMRM を用いた VAS スコアの 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，-3.0 及び -7.0～0.9 であった.

表 2.7.6.27－54　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
Index value	MT-6548	Week 12	37	0.9119 (0.1033)	-0.0011	0.0170	(-0.0350, 0.0329)
		Week 24	34	0.9215 (0.0947)	-0.0370	0.0177	(-0.0723, -0.0017)
VAS score	MT-6548	Week 12	37	74.7 (13.9)	1.8	1.9	(-2.0, 5.6)
		Week 24	34	75.7 (14.0)	-3.0	2.0	(-7.0, 0.9)

Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.8
Source: t_14_2_3_13_2_1.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—22 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 2.7.6.27－55 に示した.

MMRM を用いた KDQOL のスコアの 24 週後のベースラインからの変化量について，LSMean の 95%CI が 0 を含まなかったサブスケールのスコアの LSMean 及びその 95%CI は，それぞれ General Health Perceptions で -6.60 及び -10.25～ -2.95，Mental Health で -3.57 及び -6.88～ -0.25 であった.

表 2.7.6.27－55　KDQOL のスコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Subscale	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
Physical Functioning	MT-6548	Week 12	38	75.39 (20.81)	-1.44	1.99	(-5.41, 2.54)
		Week 24	35	76.71 (19.29)	-3.44	2.07	(-7.56, 0.69)
Role Functioning Physical	MT-6548	Week 12	38	61.18 (40.98)	3.26	4.07	(-4.86, 11.38)
		Week 24	35	61.43 (40.83)	6.99	4.25	(-1.49, 15.47)
Bodily Pain	MT-6548	Week 12	38	79.87 (20.66)	-1.65	2.94	(-7.53, 4.23)
		Week 24	35	82.14 (18.49)	-3.83	3.06	(-9.93, 2.27)
General Health Perceptions	MT-6548	Week 12	38	52.30 (16.20)	-2.65	1.75	(-6.15, 0.85)
		Week 24	35	53.21 (16.01)	-6.60	1.83	(-10.25, -2.95)
Vitality	MT-6548	Week 12	38	58.68 (21.39)	-2.88	2.60	(-8.09, 2.32)
		Week 24	35	60.00 (20.93)	-0.13	2.68	(-5.49, 5.23)
Social Functioning	MT-6548	Week 12	38	79.28 (21.61)	6.79	2.94	(0.92, 12.67)
		Week 24	35	79.64 (21.88)	5.27	3.07	(-0.86, 11.39)
Role Functioning Emotional	MT-6548	Week 12	38	80.70 (36.04)	-6.24	4.37	(-14.96, 2.49)
		Week 24	35	81.90 (34.62)	-7.65	4.55	(-16.73, 1.44)
Mental Health	MT-6548	Week 12	38	81.47 (14.24)	-4.36	1.60	(-7.55, -1.16)
		Week 24	35	82.06 (14.69)	-3.57	1.66	(-6.88, -0.25)
Symptoms/Problems	MT-6548	Week 12	38	83.17 (12.52)	-0.44	1.12	(-2.68, 1.81)
		Week 24	35	84.88 (10.27)	0.05	1.16	(-2.28, 2.38)
Effect of kidney disease	MT-6548	Week 12	38	87.89 (12.65)	1.61	1.07	(-0.52, 3.74)
		Week 24	35	88.81 (12.03)	0.48	1.11	(-1.74, 2.70)
Burden of kidney disease	MT-6548	Week 12	38	53.29 (23.01)	-3.63	2.31	(-8.25, 1.00)
		Week 24	35	53.39 (23.98)	1.42	2.37	(-3.34, 6.17)
Work status	MT-6548	Week 12	38	71.05 (34.15)	-0.05	4.14	(-8.40, 8.29)
		Week 24	35	71.43 (34.91)	-0.03	4.21	(-8.51, 8.45)

表 2.7.6.27－55　KDQOL のスコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Subscale	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
Cognitive function	MT-6548	Week 12	38	91.58 (10.48)	-1.23	1.54	(-4.32, 1.85)
		Week 24	35	91.62 (10.64)	-0.96	1.60	(-4.15, 2.24)
Quality of social interaction	MT-6548	Week 12	38	92.63 (10.60)	-0.89	1.27	(-3.44, 1.65)
		Week 24	35	92.76 (10.77)	-0.21	1.33	(-2.86, 2.44)
Sexual function	MT-6548	Week 12	1	87.50 (-)			
		Week 24	2	81.25 (8.84)			
Sleep	MT-6548	Week 12	38	64.96 (20.15)	-3.62	2.41	(-8.46, 1.22)
		Week 24	35	66.38 (19.93)	-3.73	2.48	(-8.70, 1.24)
Social support	MT-6548	Week 12	38	82.01 (20.28)	0.92	3.00	(-5.07, 6.90)
		Week 24	35	81.90 (20.76)	-1.54	3.13	(-7.79, 4.70)
Dialysis staff encouragement	MT-6548	Week 12	38	82.89 (23.33)	2.48	2.45	(-2.43, 7.39)
		Week 24	35	86.07 (18.63)	3.28	2.52	(-1.77, 8.33)
Patient satisfaction	MT-6548	Week 12	38	89.91 (13.16)	2.16	2.05	(-1.94, 6.27)
		Week 24	35	90.00 (13.53)	-2.02	2.11	(-6.24, 2.20)

Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.11
Source: t_14_2_3_13_5_1.sas

5.3.5.2—1 表 11.4.1—23 より引用

(16)　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 2.7.6.27－56 に示した.

表 2.7.6.27－56　部分集団解析の評価項目

評価項目	結果を示した図表
前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の記述統計量（Conversion 集団）（FAS）	表 2.7.6.27－57
前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値（Conversion 集団）（MMRM，FAS）	表 2.7.6.27－58
前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の推移（Conversion 集団）（FAS）	図 2.7.6.27－15
前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（Conversion 集団）（FAS）	表 2.7.6.27－59
前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値（Conversion 集団）（FAS，MMRM）	表 2.7.6.27－60
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（Conversion 集団）（FAS）	図 2.7.6.27－16
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（Conversion 集団）（FAS）	図 2.7.6.27－17
前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量（Conversion 集団）（FAS）	表 2.7.6.27－61
前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（Conversion 集団）（FAS）	図 2.7.6.27－18
前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量（Conversion 集団）（FAS）	表 2.7.6.27－62
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（Conversion 集団）（FAS）	図 2.7.6.27－19
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（Conversion 集団）（FAS）	図 2.7.6.27－20

表 2.7.6.27－57　前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の記述統計量（Conversion 集団）（FAS）

			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	Darbepoetin alfa	Baseline	21	11.00	1.01	11.20	(9.2, 12.8)	(10.54, 11.46)							
		Week 2	20	11.08	1.24	11.25	(8.5, 13.1)	(10.50, 11.66)	20	0.10	0.66	0.05	(-1.2, 1.2)	(-0.21, 0.41)	0.508
		Week 4	20	10.89	1.32	10.85	(8.5, 13.0)	(10.27, 11.51)	20	-0.03	0.76	-0.05	(-1.3, 1.7)	(-0.45, 0.27)	0.604
		Week 6	20	10.80	1.56	10.90	(8.2, 13.9)	(10.07, 11.53)	20	-0.18	1.01	-0.05	(-2.1, 1.8)	(-0.65, 0.29)	0.435
		Week 8	20	10.95	1.46	10.95	(8.2, 13.5)	(10.26, 11.63)	20	-0.04	1.15	0.05	(-2.4, 1.7)	(-0.58, 0.51)	0.894
		Week 10	20	10.83	1.18	10.85	(8.6, 13.0)	(10.28, 11.37)	20	-0.16	1.04	-0.25	(-2.1, 1.8)	(-0.64, 0.33)	0.514
		Week 12	20	10.92	0.99	10.80	(9.1, 12.9)	(10.46, 11.38)	20	-0.06	0.98	-0.20	(-1.5, 1.9)	(-0.52, 0.40)	0.787
		Week 16	20	11.48	1.38	11.45	(8.4, 13.5)	(10.84, 12.12)	20	0.50	1.40	0.00	(-1.0, 4.3)	(-0.16, 1.16)	0.128
		Week 20	20	11.34	1.02	11.30	(9.2, 13.3)	(10.86, 11.82)	20	0.36	0.98	0.20	(-1.0, 2.2)	(-0.10, 0.82)	0.118
		Week 24	19	11.21	1.27	11.60	(8.4, 13.1)	(10.59, 11.82)	19	0.13	1.09	0.30	(-1.8, 2.0)	(-0.40, 0.66)	0.607
		Week 24(LOCF)	20	11.11	1.31	11.60	(8.4, 13.1)	(10.50, 11.72)	20	0.13	1.07	0.20	(-1.8, 2.0)	(-0.37, 0.63)	0.592
	Epoetinbeta pegol	Baseline	19	11.01	1.08	11.10	(8.6, 13.0)	(10.49, 11.53)							
		Week 2	18	11.12	1.20	11.25	(8.7, 12.9)	(10.52, 11.71)	18	0.14	0.66	0.10	(-1.1, 1.6)	(-0.18, 0.47)	0.363
		Week 4	19	10.78	1.38	11.10	(7.7, 13.1)	(10.11, 11.45)	19	-0.23	0.92	-0.20	(-2.3, 2.2)	(-0.68, 0.21)	0.289
		Week 6	17	10.55	1.65	10.60	(7.1, 13.4)	(9.70, 11.39)	17	-0.58	1.32	-0.70	(-4.0, 1.6)	(-1.26, 0.10)	0.091
		Week 8	16	10.90	1.36	11.00	(7.6, 12.8)	(10.17, 11.63)	16	-0.23	1.03	-0.40	(-2.3, 1.5)	(-0.77, 0.32)	0.395
		Week 10	16	11.04	1.50	10.95	(7.3, 13.6)	(10.24, 11.84)	16	-0.08	1.11	-0.30	(-1.8, 3.0)	(-0.67, 0.51)	0.774
		Week 12	16	11.33	1.55	11.75	(7.5, 13.4)	(10.50, 12.16)	16	0.21	1.42	0.15	(-1.7, 2.8)	(-0.55, 0.96)	0.569
		Week 16	15	11.73	1.34	11.70	(9.6, 13.3)	(10.99, 12.48)	15	0.44	1.09	0.10	(-0.9, 2.5)	(-0.16, 1.04)	0.141
		Week 20	14	12.17	1.37	12.15	(10.0, 14.9)	(11.38, 12.96)	14	0.78	1.10	0.55	(-0.9, 3.1)	(0.14, 1.41)	0.020
		Week 24	14	11.79	0.89	11.85	(10.3, 13.7)	(11.27, 12.30)	14	0.39	0.84	0.25	(-0.9, 2.1)	(-0.09, 0.88)	0.102
		Week 24(LOCF)	19	10.96	1.72	11.70	(7.1, 13.7)	(10.13, 11.79)	19	-0.05	1.29	0.00	(-4.0, 2.1)	(-0.67, 0.57)	0.874

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_4_1.sas

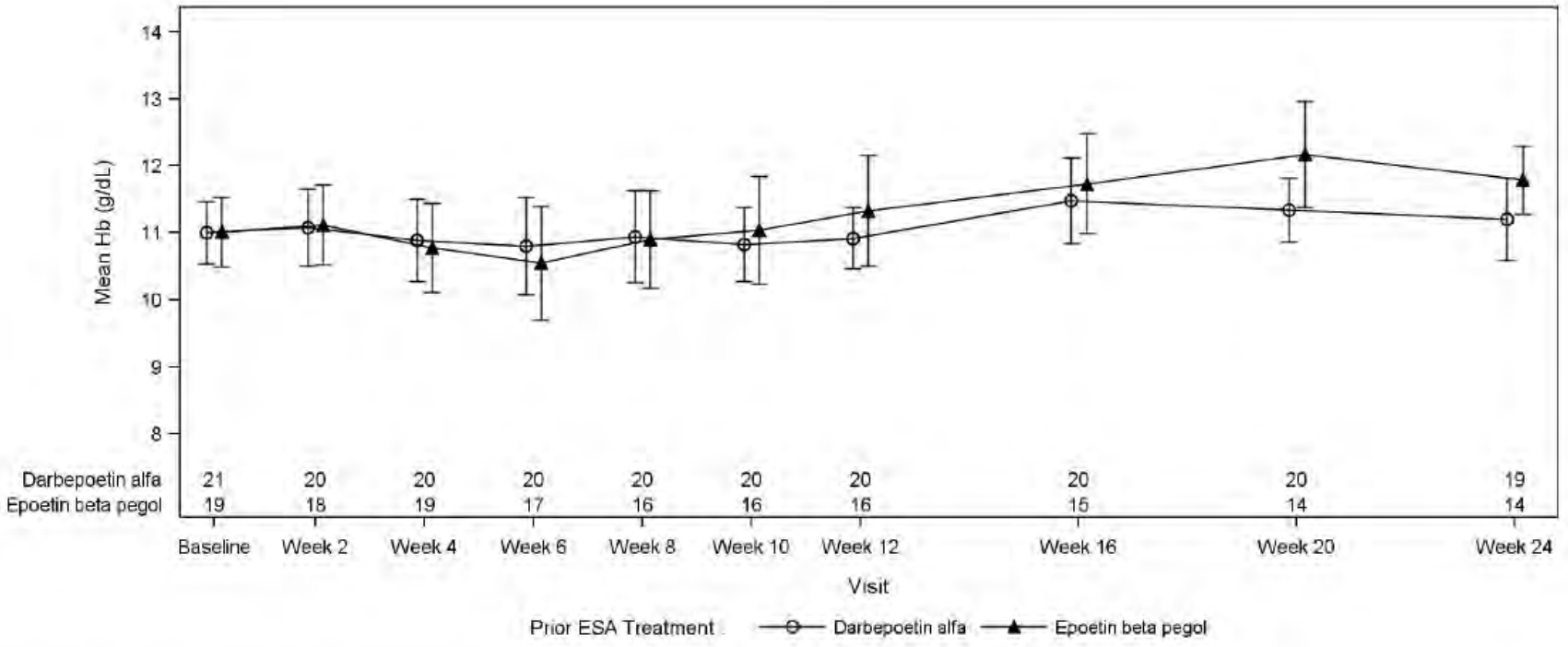
5.3.5.2—1 表 14.2.2.4.1 より引用

表 2.7.6.27－58　前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値（Conversion 集団）（MMRM，FAS）

Treatment Group	Prior ESA Treatment	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa	Week 2	20	10.98 (1.04)	11.09	0.23	(10.63, 11.54)
		Week 4	20	10.98 (1.04)	10.90	0.23	(10.44, 11.35)
		Week 6	20	10.98 (1.04)	10.81	0.23	(10.36, 11.26)
		Week 8	20	10.98 (1.04)	10.95	0.23	(10.50, 11.41)
		Week 10	20	10.98 (1.04)	10.83	0.23	(10.38, 11.29)
		Week 12	20	10.98 (1.04)	10.93	0.23	(10.47, 11.38)
		Week 16	20	10.98 (1.04)	11.49	0.23	(11.03, 11.94)
		Week 20	20	10.98 (1.04)	11.35	0.23	(10.89, 11.80)
		Week 24	19	11.07 (0.97)	11.18	0.23	(10.72, 11.64)
	Epoetin beta pegol	Week 2	18	10.97 (1.09)	11.26	0.26	(10.78, 11.80)
		Week 4	19	11.01 (1.08)	10.92	0.26	(10.39, 11.45)
		Week 6	17	11.12 (1.02)	10.60	0.27	(10.06, 11.14)
		Week 8	16	11.13 (1.05)	10.84	0.27	(10.28, 11.38)
		Week 10	16	11.13 (1.05)	10.98	0.27	(10.43, 11.53)
		Week 12	16	11.13 (1.05)	11.27	0.27	(10.72, 11.81)
		Week 16	15	11.29 (0.83)	11.45	0.27	(10.90, 12.01)
		Week 20	14	11.39 (0.77)	11.79	0.28	(11.23, 12.35)
		Week 24	14	11.39 (0.77)	11.41	0.28	(10.85, 11.97)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects 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 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_4_4.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.2.4.4 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.2.4.1
Source: f_14_2_1_3_1.sas

図 2.7.6.27－15　前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の推移（Conversion 集団）（FAS）

5.3.5.2―1 図 14.2.1.3.1 より引用（一部改変）

表 2.7.6.27－59　前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（Conversion 集団）（FAS）

			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	14	10.90	0.94	11.15	(9.3, 12.1)	(10.36, 11.44)							
		Week 2	14	10.98	1.21	11.10	(8.5, 12.8)	(10.28, 11.68)	14	0.08	0.63	0.00	(-1.1, 0.9)	(-0.28, 0.44)	0.647
		Week 4	14	10.63	1.24	10.70	(8.5, 13.0)	(9.92, 11.34)	14	-0.27	0.63	-0.25	(-1.3, 1.0)	(-0.63, 0.09)	0.129
		Week 6	14	10.49	1.40	10.55	(8.2, 12.6)	(9.69, 11.30)	14	-0.41	0.84	-0.35	(-2.1, 1.1)	(-0.89, 0.08)	0.093
		Week 8	14	10.76	1.50	10.60	(8.2, 12.9)	(9.89, 11.62)	14	-0.14	1.11	0.00	(-2.4, 1.5)	(-0.78, 0.50)	0.638
		Week 10	14	10.67	1.23	10.60	(8.6, 12.9)	(9.96, 11.38)	14	-0.23	1.00	-0.25	(-2.1, 1.8)	(-0.81, 0.35)	0.410
		Week 12	14	10.79	0.99	10.80	(9.1, 12.7)	(10.22, 11.36)	14	-0.11	0.76	-0.20	(-1.4, 1.6)	(-0.55, 0.33)	0.608
		Week 16	14	11.09	1.36	11.05	(8.4, 13.2)	(10.31, 11.88)	14	0.19	1.13	-0.45	(-1.0, 2.1)	(-0.46, 0.85)	0.536
		Week 20	14	11.44	1.04	11.45	(9.2, 13.3)	(10.84, 12.03)	14	0.54	0.97	0.30	(-0.9, 2.2)	(-0.02, 1.09)	0.058
		Week 24	14	11.05	1.24	11.40	(8.4, 12.7)	(10.34, 11.76)	14	0.15	1.05	0.45	(-1.3, 1.8)	(-0.45, 0.75)	0.601
		Week 24 (LOCF)	14	11.05	1.24	11.40	(8.4, 12.7)	(10.34, 11.76)	14	0.15	1.05	0.45	(-1.3, 1.8)	(-0.45, 0.75)	0.601
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline	7	11.20	1.20	11.40	(9.2, 12.8)	(10.09, 12.31)							
		Week 2	6	11.32	1.37	11.70	(9.5, 13.1)	(9.88, 12.76)	6	0.15	0.79	0.30	(-1.2, 1.2)	(-0.68, 0.98)	0.660
		Week 4	6	11.50	1.40	12.10	(9.6, 13.0)	(10.03, 12.97)	6	0.33	0.94	0.30	(-1.2, 1.7)	(-0.65, 1.32)	0.424
		Week 6	6	11.52	1.81	12.10	(9.2, 13.9)	(9.61, 13.42)	6	0.35	1.25	0.45	(-1.9, 1.8)	(-0.96, 1.66)	0.523
		Week 8	6	11.38	1.40	11.25	(9.3, 13.5)	(9.91, 12.86)	6	0.22	1.33	0.35	(-1.8, 1.7)	(-1.17, 1.61)	0.705
		Week 10	6	11.18	1.03	10.95	(10.1, 13.0)	(10.10, 12.27)	6	0.02	1.21	-0.35	(-1.1, 1.5)	(-1.25, 1.28)	0.974
		Week 12	6	11.22	1.00	10.95	(10.3, 12.9)	(10.16, 12.27)	6	0.05	1.46	-0.35	(-1.5, 1.9)	(-1.48, 1.58)	0.936
		Week 16	6	12.38	0.98	12.65	(10.9, 13.5)	(11.35, 13.41)	6	1.22	1.81	0.80	(-0.5, 4.3)	(-0.68, 3.11)	0.160
		Week 20	6	11.12	1.03	11.15	(9.3, 12.2)	(10.04, 12.20)	6	-0.05	0.98	-0.30	(-1.0, 1.8)	(-1.08, 0.98)	0.905
		Week 24	5	11.64	1.41	11.90	(9.3, 13.1)	(9.88, 13.40)	5	0.08	1.36	0.10	(-1.8, 2.0)	(-1.60, 1.76)	0.901
		Week 24 (LOCF)	6	11.25	1.58	11.80	(9.3, 13.1)	(9.59, 12.91)	6	0.08	1.21	0.10	(-1.8, 2.0)	(-1.15, 1.36)	0.873

表 2.7.6.27－59　前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値の記述統計量（Conversion 集団）（FAS）（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
	Epoetinbeta pegol, >=15 (ug)	Baseline	10	10.51	1.08	10.70	(8.6, 11.9)	(9.74, 11.28)							
		Week 2	9	10.54	1.25	10.40	(8.7, 12.2)	(9.58, 11.51)	9	0.17	0.66	0.10	(-1.0, 1.6)	(-0.34, 0.68)	0.471
		Week 4	10	10.26	1.55	10.35	(7.7, 12.8)	(9.15, 11.37)	10	-0.25	1.15	-0.40	(-2.3, 2.2)	(-1.07, 0.57)	0.510
		Week 6	8	10.06	1.95	10.35	(7.1, 12.4)	(8.43, 11.69)	8	-0.56	1.74	-0.50	(-4.0, 1.6)	(-2.02, 0.89)	0.391
		Week 8	7	10.64	1.59	11.00	(7.6, 12.3)	(9.17, 12.11)	7	0.09	1.05	-0.10	(-1.0, 1.5)	(-0.89, 1.06)	0.836
		Week 10	7	10.86	1.99	10.90	(7.3, 13.6)	(9.02, 12.70)	7	0.30	1.41	0.10	(-1.3, 3.0)	(-1.00, 1.60)	0.593
		Week 12	7	11.20	1.92	11.40	(7.5, 13.4)	(9.42, 12.98)	7	0.64	1.47	0.30	(-1.1, 2.8)	(-0.72, 2.01)	0.292
		Week 16	6	11.17	1.53	10.70	(9.6, 13.3)	(9.56, 12.77)	6	0.28	1.27	0.00	(-0.9, 2.5)	(-1.05, 1.61)	0.607
		Week 20	5	11.72	1.02	12.00	(10.0, 12.6)	(10.46, 12.98)	5	0.64	0.77	0.70	(-0.4, 1.7)	(-0.32, 1.60)	0.138
		Week 24	5	11.50	0.67	11.80	(10.3, 11.9)	(10.66, 12.34)	5	0.42	0.67	0.00	(-0.1, 1.2)	(-0.41, 1.25)	0.233
		Week 24(LOCF)	10	10.08	1.79	10.10	(7.1, 11.9)	(8.80, 11.36)	10	-0.43	1.47	-0.10	(-4.0, 1.2)	(-1.48, 0.62)	0.379
	Epoetinbeta pegol, <15 (ug)	Baseline	9	11.57	0.80	11.50	(10.5, 13.0)	(10.95, 12.18)							
		Week 2	9	11.69	0.87	11.80	(10.4, 12.9)	(11.02, 12.36)	9	0.12	0.69	0.00	(-1.1, 1.3)	(-0.41, 0.65)	0.609
		Week 4	9	11.36	0.95	11.40	(9.9, 13.1)	(10.63, 12.08)	9	-0.21	0.65	-0.20	(-1.3, 0.6)	(-0.71, 0.29)	0.360
		Week 6	9	10.98	1.29	10.60	(9.6, 13.4)	(9.99, 11.97)	9	-0.59	0.91	-0.70	(-1.9, 1.1)	(-1.29, 0.11)	0.089
		Week 8	9	11.10	1.21	11.00	(9.2, 12.8)	(10.17, 12.03)	9	-0.47	1.00	-0.40	(-2.3, 1.3)	(-1.23, 0.30)	0.199
		Week 10	9	11.19	1.10	11.00	(9.7, 12.6)	(10.34, 12.03)	9	-0.38	0.78	-0.30	(-1.8, 1.0)	(-0.98, 0.22)	0.183
		Week 12	9	11.43	1.32	11.90	(9.5, 12.9)	(10.42, 12.44)	9	-0.13	1.35	-0.60	(-1.7, 2.2)	(-1.17, 0.91)	0.775
		Week 16	9	12.11	1.14	12.10	(10.6, 13.3)	(11.24, 12.99)	9	0.54	1.02	0.20	(-0.9, 2.0)	(-0.24, 1.33)	0.150
		Week 20	9	12.42	1.52	12.50	(10.3, 14.9)	(11.25, 13.59)	9	0.86	1.28	0.40	(-0.9, 3.1)	(-0.13, 1.84)	0.081
		Week 24	9	11.94	0.99	12.00	(10.6, 13.7)	(11.19, 12.70)	9	0.38	0.95	0.40	(-0.9, 2.1)	(-0.36, 1.11)	0.269
		Week 24(LOCF)	9	11.94	0.99	12.00	(10.6, 13.7)	(11.19, 12.70)	9	0.38	0.95	0.40	(-0.9, 2.1)	(-0.36, 1.11)	0.269

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

5.3.5.2—1 表 14.2.2.5.1 より引用

表 2.7.6.27－60　前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値（Conversion 集団）（FAS，MMRM）

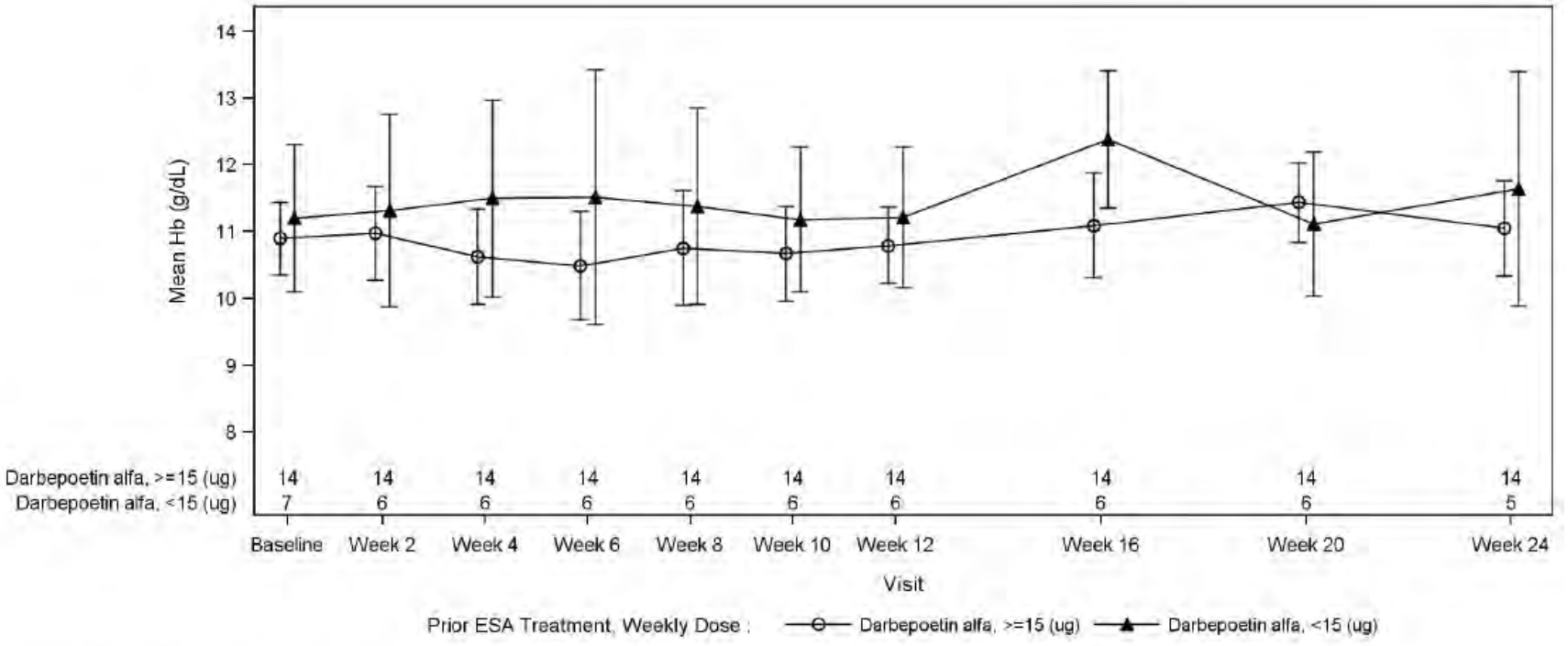
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Week 2	14	10.90 (0.94)	10.96	0.25	(10.47, 11.46)
		Week 4	14	10.90 (0.94)	10.68	0.25	(10.12, 11.13)
		Week 6	14	10.90 (0.94)	10.49	0.25	(9.99, 11.00)
		Week 8	14	10.90 (0.94)	10.76	0.25	(10.25, 11.26)
		Week 10	14	10.90 (0.94)	10.67	0.25	(10.17, 11.18)
		Week 12	14	10.90 (0.94)	10.79	0.25	(10.29, 11.30)
		Week 16	14	10.90 (0.94)	11.09	0.25	(10.59, 11.60)
		Week 20	14	10.90 (0.94)	11.44	0.25	(10.93, 11.94)
		Week 24	14	10.90 (0.94)	11.05	0.25	(10.54, 11.56)
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Week 2	6	11.17 (1.31)	11.34	0.48	(10.25, 12.42)
		Week 4	6	11.17 (1.31)	11.52	0.48	(10.43, 12.61)
		Week 6	6	11.17 (1.31)	11.54	0.48	(10.45, 12.62)
		Week 8	6	11.17 (1.31)	11.40	0.48	(10.31, 12.49)
		Week 10	6	11.17 (1.31)	11.20	0.48	(10.11, 12.29)
		Week 12	6	11.17 (1.31)	11.24	0.48	(10.15, 12.32)
		Week 16	6	11.17 (1.31)	12.40	0.48	(11.31, 13.49)
		Week 20	6	11.17 (1.31)	11.14	0.48	(10.05, 12.22)
		Week 24	5	11.56 (0.99)	11.47	0.50	(10.36, 12.58)

表 2.7.6.27－60　前治療 ESA 製剤の用量別の Hb 値（Conversion 集団）（FAS，MMRM）（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	10.39 (1.05)	10.76	0.42	(9.84, 11.67)
		Week 4	10	10.51 (1.08)	10.40	0.42	(9.50, 11.30)
		Week 6	8	10.63 (1.05)	10.14	0.44	(9.21, 11.07)
		Week 8	7	10.56 (1.11)	10.51	0.45	(9.57, 11.46)
		Week 10	7	10.56 (1.11)	10.73	0.45	(9.78, 11.68)
		Week 12	7	10.56 (1.11)	11.07	0.45	(10.12, 12.02)
		Week 16	6	10.88 (0.77)	10.54	0.46	(9.57, 11.51)
		Week 20	5	11.08 (0.68)	10.95	0.48	(9.95, 11.95)
		Week 24	5	11.08 (0.68)	10.63	0.48	(9.63, 11.63)
	Epoetin beta pegol, <15 (ug)	Week 2	9	11.57 (0.80)	11.69	0.34	(10.97, 12.41)
		Week 4	9	11.57 (0.80)	11.36	0.34	(10.64, 12.08)
		Week 6	9	11.57 (0.80)	10.98	0.34	(10.26, 11.70)
		Week 8	9	11.57 (0.80)	11.10	0.34	(10.38, 11.82)
		Week 10	9	11.57 (0.80)	11.19	0.34	(10.47, 11.91)
		Week 12	9	11.57 (0.80)	11.43	0.34	(10.71, 12.15)
		Week 16	9	11.57 (0.80)	12.11	0.34	(11.39, 12.83)
		Week 20	9	11.57 (0.80)	12.42	0.34	(11.70, 13.14)
		Week 24	9	11.57 (0.80)	11.94	0.34	(11.22, 12.66)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects 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 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

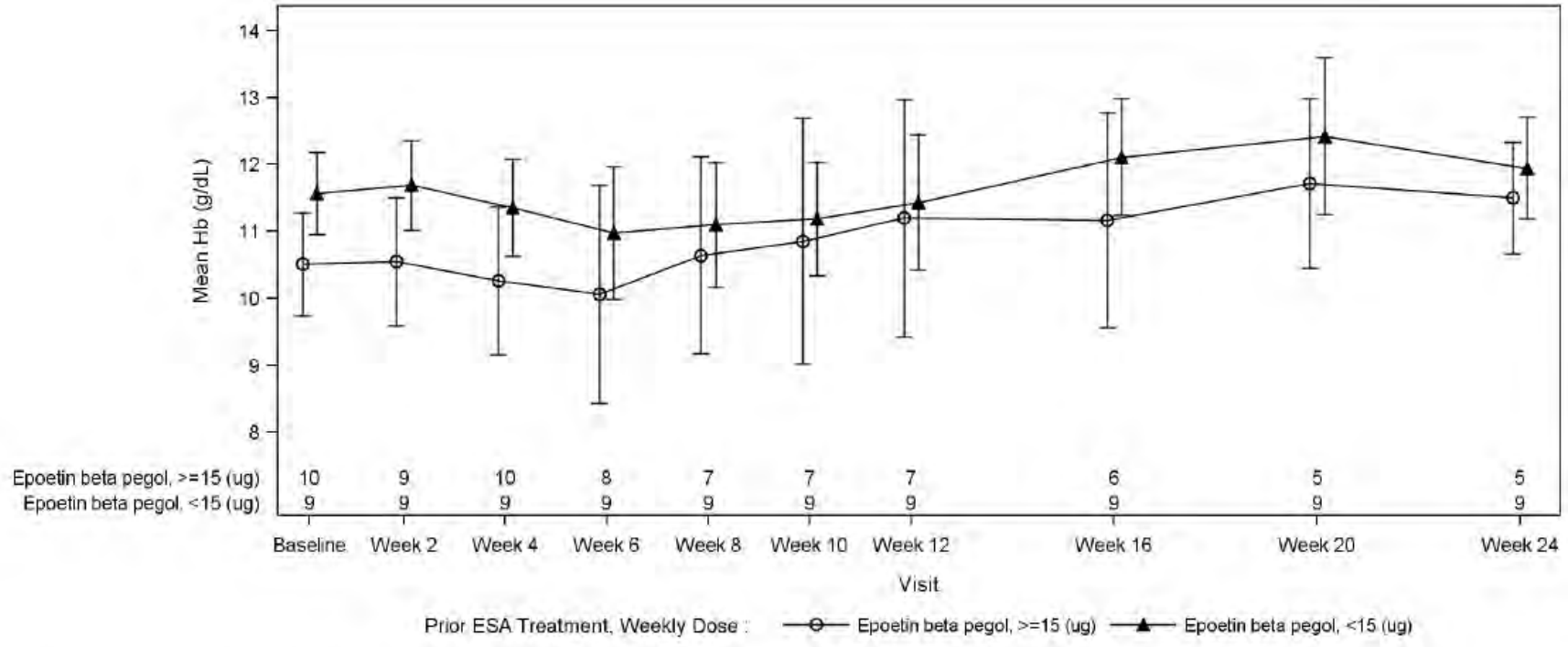
5.3.5.2—1 表 14.2.2.5.4 より引用



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_4_1.sas

図 2.7.6.27－16　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（Conversion 集団）（FAS）

5.3.5.2―1 図 14.2.1.4.1 より引用（一部改変）



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_4_4.sas

図 2.7.6.27－17　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（Conversion 集団）（FAS）

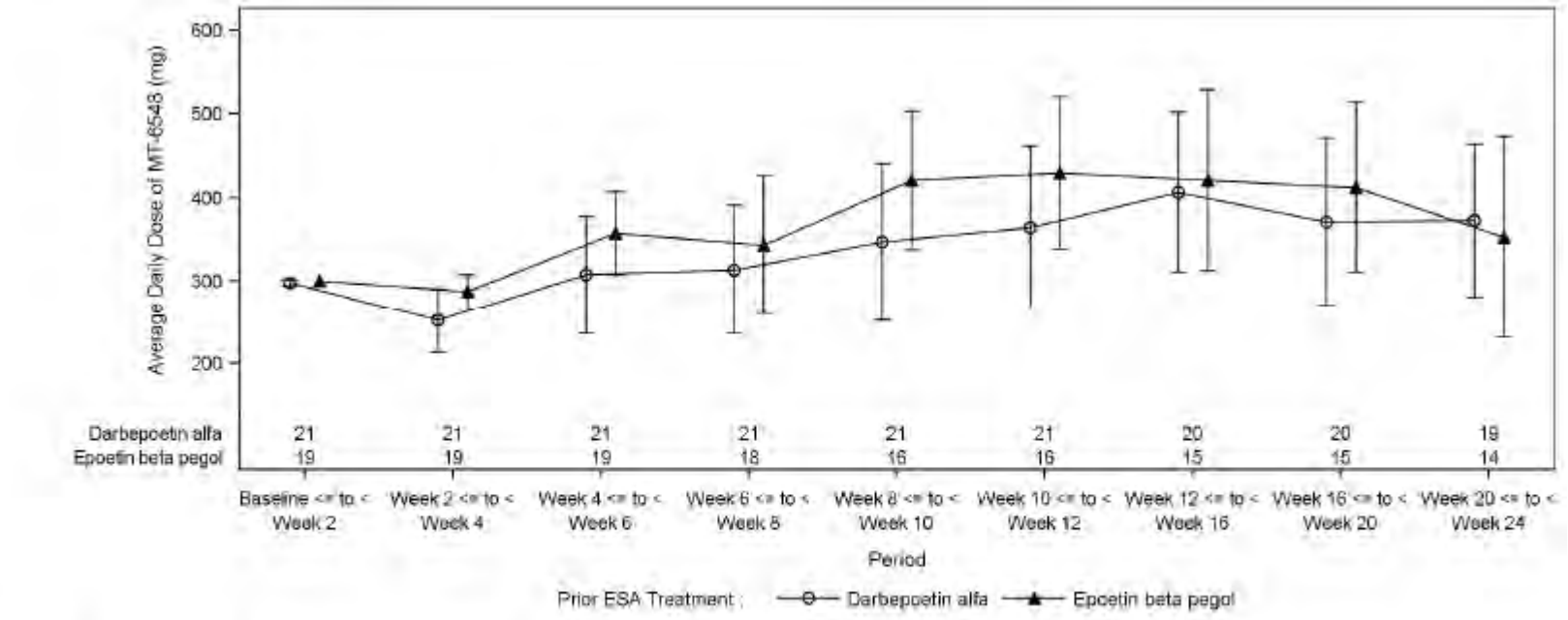
5.3.5.2―1 図 14.2.1.4.4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.27－61　前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量（Conversion 集団）（FAS）

Treatment Group	Prior ESA Treatment	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa	Baseline <= to < Week 2	21	297.96	9.35	300.00	(257.1, 300.0)	(293.70, 302.22)
		Week 2 <= to < Week 4	21	252.04	94.27	300.00	(0.0, 300.0)	(213.68, 290.40)
		Week 4 <= to < Week 6	21	307.14	154.94	300.00	(0.0, 450.0)	(236.61, 377.67)
		Week 6 <= to < Week 8	21	313.78	170.46	300.00	(0.0, 600.0)	(236.18, 391.37)
		Week 8 <= to < Week 10	21	346.43	207.95	450.00	(0.0, 600.0)	(251.82, 441.04)
		Week 10 <= to < Week 12	21	363.78	214.94	450.00	(0.0, 600.0)	(265.94, 461.62)
		Week 12 <= to < Week 16	20	406.61	204.51	450.00	(0.0, 600.0)	(310.99, 502.32)
		Week 16 <= to < Week 20	20	371.25	213.55	321.43	(0.0, 600.0)	(271.30, 471.20)
		Week 20 <= to < Week 24	19	372.28	189.21	289.66	(135.0, 579.3)	(281.08, 463.48)
	Epoetin beta pegol	Baseline <= to < Week 2	19	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	19	287.03	43.24	300.00	(150.0, 321.4)	(266.19, 307.87)
		Week 4 <= to < Week 6	19	357.41	103.34	405.00	(150.0, 471.4)	(307.60, 407.22)
		Week 6 <= to < Week 8	18	343.45	166.49	439.29	(0.0, 600.0)	(260.66, 426.25)
		Week 8 <= to < Week 10	16	420.84	155.44	450.00	(150.0, 600.0)	(337.71, 503.96)
		Week 10 <= to < Week 12	16	429.24	170.24	450.00	(150.0, 600.0)	(338.68, 519.96)
		Week 12 <= to < Week 16	15	420.71	196.16	450.00	(5.4, 600.0)	(312.08, 529.35)
		Week 16 <= to < Week 20	15	412.60	184.04	450.00	(150.0, 600.0)	(310.58, 514.42)
		Week 20 <= to < Week 24	14	352.47	209.06	295.83	(0.0, 600.0)	(231.76, 473.18)

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
Source: t_14_2_3_4_3_1.sas

5.3.5.2—1 表 14.2.3.4.3.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean;
Data Source: Table 14.2.3.4.3.1
Source: f_14_2_4_3_1.sas

図 2.7.6.27－18　前治療 ESA 製剤の種類別の MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（Conversion 集団）（FAS）

5.3.5.2—1 図 14.2.4.3.1 より引用

表 2.7.6.27－62　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量（Conversion 集団）（FAS）

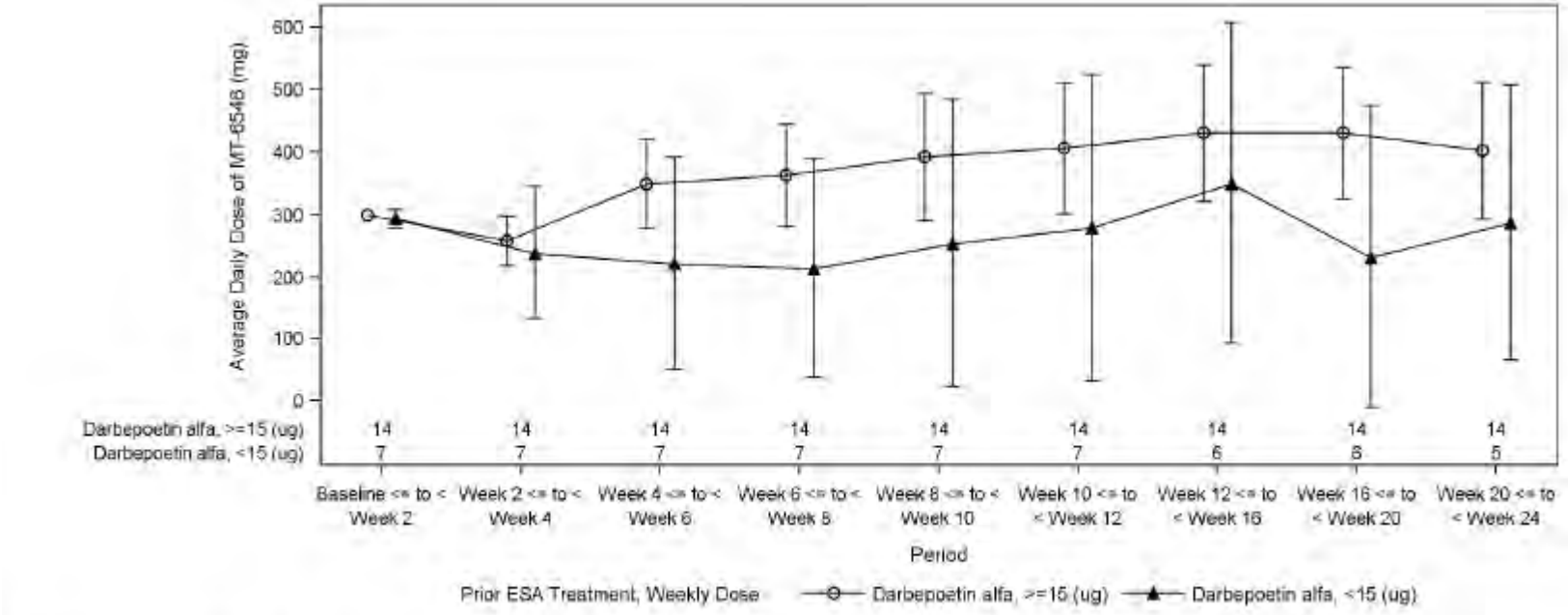
Treatment Group	Prior ESA Treatment, Weekly Dose	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Darbepoetin alfa, >=15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	14	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	14	258.67	67.87	300.00	(150.0, 300.0)	(219.48, 297.86)
		Week 4 <= to < Week 6	14	349.74	123.28	438.93	(150.0, 450.0)	(278.56, 420.93)
		Week 6 <= to < Week 8	14	363.52	141.05	450.00	(150.0, 600.0)	(282.08, 444.96)
		Week 8 <= to < Week 10	14	392.60	175.93	450.00	(150.0, 600.0)	(291.02, 494.18)
		Week 10 <= to < Week 12	14	406.38	180.49	450.00	(150.0, 600.0)	(302.17, 510.59)
		Week 12 <= to < Week 16	14	430.87	189.58	450.00	(150.0, 600.0)	(321.41, 540.32)
		Week 16 <= to < Week 20	14	430.87	182.70	468.75	(150.0, 600.0)	(325.38, 536.35)
		Week 20 <= to < Week 24	14	402.86	189.64	431.19	(148.2, 579.3)	(293.37, 512.35)
	Darbepoetin alfa, <15 (ug)	Baseline <= to < Week 2	7	293.88	16.20	300.00	(267.1, 300.0)	(278.90, 308.86)
		Week 2 <= to < Week 4	7	238.78	115.68	300.00	(0.0, 300.0)	(131.79, 345.76)
		Week 4 <= to < Week 6	7	221.94	185.44	182.14	(0.0, 450.0)	(50.43, 393.45)
		Week 6 <= to < Week 8	7	214.29	190.86	150.00	(0.0, 450.0)	(37.77, 390.80)
		Week 8 <= to < Week 10	7	254.08	249.03	150.00	(0.0, 600.0)	(23.77, 484.40)
		Week 10 <= to < Week 12	7	278.57	265.92	150.00	(0.0, 600.0)	(32.63, 524.51)
		Week 12 <= to < Week 16	6	350.00	244.95	375.00	(0.0, 600.0)	(92.94, 607.06)
		Week 16 <= to < Week 20	6	232.14	230.96	225.00	(0.0, 600.0)	(-10.23, 474.52)
		Week 20 <= to < Week 24	6	286.66	178.29	288.89	(135.0, 576.0)	(65.28, 508.04)

表 2.7.6.27－62　前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 の 1 日平均投与量（Conversion 集団）（FAS）（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	10	300.00	0.00	300.00	(300.0, 300.0)	(-, -)
		Week 2 <= to < Week 4	10	302.14	6.78	300.00	(300.0, 321.4)	(297.30, 306.99)
		Week 4 <= to < Week 6	10	410.14	71.98	439.29	(257.1, 471.4)	(358.65, 461.64)
		Week 6 <= to < Week 8	9	373.81	180.91	450.00	(0.0, 600.0)	(234.75, 512.87)
		Week 8 <= to < Week 10	7	469.90	133.31	450.00	(300.0, 600.0)	(346.61, 593.19)
		Week 10 <= to < Week 12	7	451.53	170.13	450.00	(160.7, 600.0)	(294.18, 608.88)
		Week 12 <= to < Week 16	6	425.00	216.63	450.00	(5.4, 600.0)	(195.57, 654.43)
		Week 16 <= to < Week 20	6	424.11	198.44	447.32	(150.0, 600.0)	(215.88, 632.36)
		Week 20 <= to < Week 24	6	377.08	194.99	289.66	(144.8, 581.3)	(134.96, 619.19)
	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	270.24	59.60	300.00	(150.0, 300.0)	(224.42, 316.05)
		Week 4 <= to < Week 6	9	298.81	104.22	300.00	(150.0, 450.0)	(218.70, 378.92)
		Week 6 <= to < Week 8	9	313.10	165.24	310.71	(0.0, 450.0)	(193.76, 432.43)
		Week 8 <= to < Week 10	9	382.14	167.88	450.00	(150.0, 600.0)	(253.10, 511.18)
		Week 10 <= to < Week 12	9	411.90	178.49	450.00	(150.0, 600.0)	(274.70, 549.11)
		Week 12 <= to < Week 16	9	417.86	193.51	450.00	(150.0, 600.0)	(269.11, 566.60)
		Week 16 <= to < Week 20	9	404.76	185.71	450.00	(150.0, 600.0)	(262.01, 547.51)
		Week 20 <= to < Week 24	9	339.75	226.77	300.00	(0.0, 600.0)	(164.49, 513.10)

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
Source: t_14_2_3_4_4_1.sas

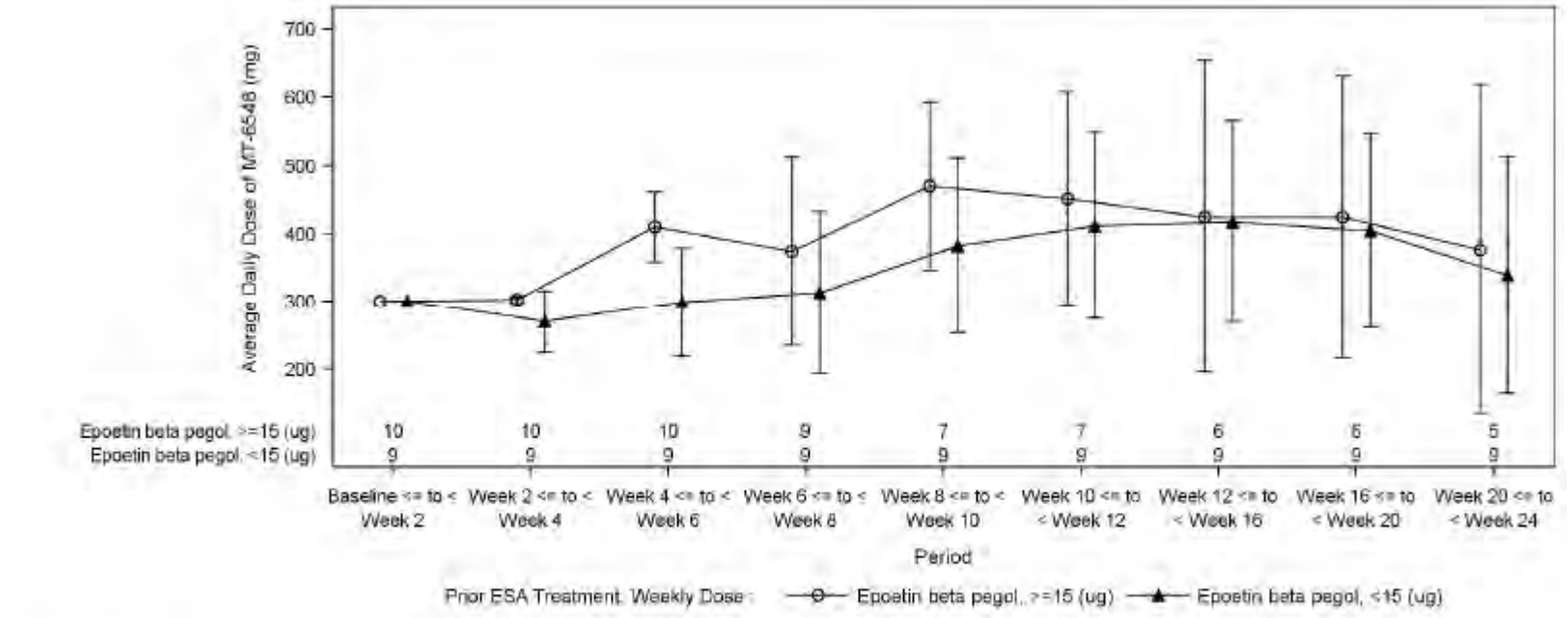
5.3.5.2—1 表 14.2.3.4.4.1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.8.4.4.1
Source: f_14_2_4_4_1.sas

図 2.7.6.27－19　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（Conversion 集団）（FAS）

5.3.5.2—1 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 14.2.3.4.4.1
Source: f_14_2_4_4_4.sas

図 2.7.6.27－20　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（Conversion 集団）（FAS）

5.3.5.2—1 図 14.2.4.4.4 より引用

2.7.6.27.2.4　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 2.7.6.27－63 に示した. 治験薬投与期間の平均値±SD は 155.2±35.2 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 2.7.6.27－64 に示した. 治験薬の累積投与量の平均値±SD は 56792.9±27108.1 mg であった.

表 2.7.6.27－63　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=42)
Mean	155.2
SD	35.2
Median	168.0
Minimum, Maximum	(38, 175)

Data Source: Listing 16.2.3.2
Source: t_14_1_4_4_1.sas

5.3.5.2—1 表 12.1—1 より引用

表 2.7.6.27－64　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=42) (mg)
Mean	56792.9
SD	27108.1
Median	60900.0
Minimum, Maximum	(3600, 98550)

Data Source: Listing 16.2.3.1
Source: t_14_1_4_5_2.sas

5.3.5.2—1 表 12.1—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 2.7.6.27－65 に示した．有害事象及び副作用の発現割合は，それぞれ 90.5%（38／42 名）及び 11.9%（5／42 名）であった．重篤な有害事象及び副作用の発現割合は，それぞれ 28.6%（12 名）及び 2.4%（1 名）であった．中止に至った有害事象の発現割合は，7.1%（3 名）であった．休薬又は減量に至った有害事象の発現割合は，4.8%（2 名）であった．死亡に至った有害事象は，2.4%（1 名）であった．

表 2.7.6.27－65　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	MT-6548 (N=42) n (%)
Subjects with at least one adverse event	38 (90.5)
Subjects with at least one adverse drug reaction	5 (11.9)
Subjects with at least one serious adverse event	12 (28.6)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	1 (2.4)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation	3 (7.1)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event	2 (4.8)
Deaths due to adverse event	1 (2.4)

Data Source: Listing 16.2.5.1
Source: t_14_3_1_1.sas

5.3.5.2—1 表 12.2.1—1 より引用

2)　有害事象及び副作用

治療期間中に認められた有害事象及び副作用を表 2.7.6.27－66 及び表 2.7.6.27－67 に示した.

有害事象のうち，発現割合が 20%以上の SOC は,「感染症および寄生虫症」52.4%（22 名),「胃腸障害」42.9%（18 名）であった．副作用のうち，発現割合が 20%以上の SOC は認められなかった.

発現割合が 5%以上の有害事象は,「カテーテル留置部位感染」23.8%（10 名),「下痢」19.0%（8 名),「上咽頭炎」14.3%（6 名),「腹膜炎」11.9%（5 名),「嘔吐」9.5%（4 名),「食欲減退」7.1%（3 名),「上腹部痛」7.1%（3 名）及び「悪心」7.1%（3 名）であった．発現割合が 5%以上の副作用は認められなかった．副作用は,「下痢」が 2 名,「睡眠障害」,「網膜出血」及び「心筋虚血」が各 1 名に認められた.

「カテーテル留置部位感染」,「上咽頭炎」及び「腹膜炎」の治験薬との因果関係はすべて合理的な可能性なしと判断された．また,「下痢」,「嘔吐」,「上腹部痛」及び「悪心」は,「胃腸障害」の SOC に含まれるが,「下痢」の 2 名以外は，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.

表 2.7.6.27－66　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=42) n (%)
Subjects with at least one adverse event		38(90.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	22(52.4)
Catheter site infection	カテーテル留置部位感染	10(23.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6(14.3)
Peritonitis	腹膜炎	5(11.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2(4.8)
Body tinea	体部白癬	1(2.4)
Bronchitis	気管支炎	1(2.4)
Cellulitis	蜂巣炎	1(2.4)
Conjunctivitis	結膜炎	1(2.4)
Diverticulitis	憩室炎	1(2.4)
Folliculitis	毛包炎	1(2.4)
Pneumonia	肺炎	1(2.4)
Sepsis	敗血症	1(2.4)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	1(2.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2(4.8)
Anaemia	貧血	1(2.4)
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1(2.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5(11.9)
Decreased appetite	食欲減退	3(7.1)
Dehydration	脱水	1(2.4)
Fluid overload	水分過負荷	1(2.4)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	1(2.4)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1(2.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1(2.4)

表 2.7.6.27－66　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=42) n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	3(7.1)
Insomnia	不眠症	2(4.8)
Sleep disorder	睡眠障害	1(2.4)
Nervous system disorders	神経系障害	5(11.9)
Cerebral infarction	脳梗塞	1(2.4)
Dizziness	浮動性めまい	1(2.4)
Dizziness exertional	労作性めまい	1(2.4)
Dysgeusia	味覚異常	1(2.4)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1(2.4)
Eye disorders	眼障害	6(14.3)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2(4.8)
Dry eye	眼乾燥	1(2.4)
Macular degeneration	黄斑変性	1(2.4)
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1(2.4)
Meibomian gland dysfunction	マイボーム腺機能不全	1(2.4)
Macular fibrosis	黄斑線維症	1(2.4)
Cardiac disorders	心臓障害	2(4.8)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1(2.4)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(2.4)
Vascular disorders	血管障害	6(14.3)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	2(4.8)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2(4.8)
Hypotension	低血圧	1(2.4)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1(2.4)

表 2.7.6.27－66　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=42) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(7.1)
Cough	咳嗽	2(4.8)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1(2.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18(42.9)
Diarrhoea	下痢	8(19.0)
Vomiting	嘔吐	4(9.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3(7.1)
Nausea	悪心	3(7.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2(4.8)
Enterocolitis	腸炎	2(4.8)
Gastric polyps	胃ポリープ	2(4.8)
Constipation	便秘	1(2.4)
Dental caries	齲歯	1(2.4)
Gingival bleeding	歯肉出血	1(2.4)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1(2.4)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1(2.4)
Traumatic occlusion	外傷性咬合	1(2.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5(11.9)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2(4.8)
Dermatitis	皮膚炎	1(2.4)
Rash	発疹	1(2.4)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1(2.4)

表 2.7.6.27－66　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=42) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4(9.5)
Back pain	背部痛	2(4.8)
Arthralgia	関節痛	1(2.4)
Arthritis	関節炎	1(2.4)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3(7.1)
Azotaemia	高窒素血症	1(2.4)
Haematuria	血尿	1(2.4)
Renal impairment	腎機能障害	1(2.4)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1(2.4)
Acquired hydrocele	後天性陰嚢水瘤	1(2.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6(14.3)
Pyrexia	発熱	2(4.8)
Chest pain	胸痛	1(2.4)
Oedema due to renal disease	腎疾患による浮腫	1(2.4)
Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血	1(2.4)
Catheter site granuloma	カテーテル留置部位肉芽腫	1(2.4)
Investigations	臨床検査	3(7.1)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1(2.4)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1(2.4)
Weight decreased	体重減少	1(2.4)
Optic nerve cup/disc ratio increased	視神経乳頭陥凹／乳頭比増加	1(2.4)

表 2.7.6.27－66　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=42) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6(14.3)
Heat stroke	熱射病	1(2.4)
Shunt occlusion	シャント閉塞	1(2.4)
Contusion	挫傷	1(2.4)
Tooth fracture	歯牙破折	1(2.4)
Peritoneal dialysis complication	腹膜透析合併症	1(2.4)
Traumatic haemothorax	外傷性血胸	1(2.4)

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.sas

5.3.5.2—1 表 12.2.3—1 より引用

表 2.7.6.27－67　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=42) n (%)
Subjects with at least one adverse drug reaction		5(11.9)
Psychiatric disorders	精神障害	1(2.4)
Sleep disorder	睡眠障害	1(2.4)
Eye disorders	眼障害	1(2.4)
Retinal haemorrhage	網膜出血	1(2.4)
Cardiac disorders	心臓障害	1(2.4)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1(2.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2(4.8)
Diarrhoea	下痢	2(4.8)

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.sas

5.3.5.2—1 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 11.9%（5 名）であり，内訳は「腹膜炎」,「敗血症」,「貧血」,「心筋虚血」,「末梢動脈閉塞性疾患」,「腹膜透析合併症」及び「外傷性血胸」が各 1 名で認められた．そのうち「腹膜炎」及び「外傷性血胸」並びに「貧血」及び「末梢動脈閉塞性疾患」は同一被験者で認められた．

中等度と判断された有害事象の発現割合は，21.4%（9 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 日後までが 78.6%（33／42 名），85 日後以降が 83.8%（31／37 名）であり，投与前半にのみ「嘔吐」が 4 名認められたが，すべて軽度で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．

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日数あたりの有害事象の発現率は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 2.7%（10 件），1.6%（17 件），2.2%（47 件），2.3%（29 件）及び 2.1%（35 件）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，それぞれ 78.6%（33／42 名），55.6%（20／36 名），66.7%（18／27 名）及び 43.8%（7／16 名）であった．

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，休薬前 4 週間で 30.0%（3／10 名），休薬後 4 週間で 50.0%（5／10 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

1 名に「心筋虚血」による死亡が認められた．「心筋虚血」は重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性ありと判断された．本症例は 70 歳の男性で，初回用量 300 mg/日で治験薬投与を開始し，治験実施計画書に規定された用量調節アルゴリズムに従い，28 日後に 450 mg/日に増量した．心筋虚血は治験薬投与開始 38 日目に発現し，発現日当日に死亡した．死亡時画像診断結果から頭蓋内出血や大血管乖離などを含め明らかな死因は特定できなかった．腹膜透析施行中であり，心筋梗塞の既往があること，死亡時画像診断より冠動脈の石灰化が著明であることから急性虚血性心疾患（PT 名：心筋虚血）と診断された．治験薬との因果関係について治験責任医師は，検査結果及び死亡時画像

（CT 画像）を確認したが，明らかな死亡の原因を特定できなかったこと，また死因を特定する剖検も未実施であり，治験薬投与中の発現であることから，治験薬との因果関係は完全に否定できないと判断し，また，死亡原因は特定できないが，Hb 値の推移や臨床症状から急激な Hb 値の上昇はなかったと報告した．

2)　重篤な有害事象及び副作用

重篤な有害事象は「腹膜炎」が 3 名，「末梢動脈閉塞性疾患」が 2 名，「敗血症」，「カテーテル留置部位感染」，「貧血」，「脳梗塞」，「慢性心不全」，「心筋虚血」，「胃ポリープ」，「鼡径ヘルニア」，「シャント閉塞」，「腹膜透析合併症」及び「外傷性血胸」が各 1 名に認められた．そのうち「腹膜炎」及び「外傷性血胸」，「末梢動脈閉塞性疾患」及び「貧血」，「敗血症」及び「慢性心不全」並びに「カテーテル留置部位感染」及び「鼡径ヘルニア」は同一被験者で認められた．

重篤な副作用は，「心筋虚血」が 1 名で認められ，死亡例が該当した．

3)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は，「脳梗塞」，「外傷性血胸」及び「心筋虚血」が各 1 名で認められた．「脳梗塞」及び「外傷性血胸」は，いずれも重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性はなしと判断され，転帰は軽快であった．「心筋虚血」は死亡例が該当した．

4)　休薬又は減量に至った有害事象

休薬に至った有害事象は，「敗血症」及び「末梢動脈閉塞性疾患」が各 1 名で認められた．いずれも重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性はなしと判断され，転帰は回復であった．減量に至った有害事象は，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

HDL-C はベースライン以降減少し，10 週に最小値を示し，その平均値±SD 及びベースラインからの変化量±SD は 42.5±12.0 mg/dL 及び -8.8±11.8 mg/dL であり，24 週時にはおおむねベースライン値まで復した．

中性脂肪はベースライン以降上昇し，2 週に最大値を示し，その平均値±SD 及びベースラインからの変化量±SD は 203.925±124.687 mg/dL 及び 46.350±81.536 mg/dL であり，その後も同程度で推移した．

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 が「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，「血中カリウ

ム減少」及び「C－反応性蛋白増加」が各 1 名で認められた．いずれも非重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性はなしと判断され，転帰は回復であった．「血中カリウムの減少」を発現した被験者のカリウム値（中央測定）は，ベースラインで 3.7 mEq/L，発現日で 2.5 mEq/L，回復日で 3.0 mEq/L であった．

また，血管内皮増殖因子（以下，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認められなかった．

3)　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 2.7.6.27－68 に示した．Conversion 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 2.7.6.27－69 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 31.0%（13 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 7.1%（3 名）であった．

表 2.7.6.27－68　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=42)		
Criteria	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb >=13.0 g/dL	Baseline	42	1 (2.4)	(0.06, 12.57)
	Baseline < to <= Week 2	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
	Week 2 < to <= Week 4	40	3 (7.5)	(1.57, 20.39)
	Week 4 < to <= Week 6	36	2 (5.6)	(0.68, 18.66)
	Week 6 < to <= Week 8	37	1 (2.7)	(0.07, 14.16)
	Week 8 < to <= Week 10	35	2 (5.7)	(0.70, 19.16)
	Week 10 < to <= Week 12	36	3 (8.3)	(1.75, 22.47)
	Week 12 < to <= Week 16	30	5 (16.7)	(5.64, 34.72)
	Week 16 < to <= Week 20	33	7 (21.2)	(8.98, 38.91)
	Week 20 < to <= Week 24	36	3 (8.3)	(1.75, 22.47)
	Baseline < to <= Week 24	42	13 (31.0)	(17.62, 47.09)
Hb >=14.0 g/dL	Baseline	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
	Baseline < to <= Week 2	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
	Week 2 < to <= Week 4	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
	Week 4 < to <= Week 6	36	0 (0.0)	(0.00, 9.74)
	Week 6 < to <= Week 8	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
	Week 8 < to <= Week 10	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
	Week 10 < to <= Week 12	36	0 (0.0)	(0.00, 9.74)
	Week 12 < to <= Week 16	30	0 (0.0)	(0.00, 11.57)
	Week 16 < to <= Week 20	33	2 (6.1)	(0.74, 20.23)
	Week 20 < to <= Week 24	36	1 (2.8)	(0.07, 14.53)
	Baseline < to <= Week 24	42	3 (7.1)	(1.50, 19.48)

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.sas

5.3.5.2—1 表 12.4.3—1 より引用

表 2.7.6.27－69　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=40)		
Criteria	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb >=13.0 g/dL	Baseline	40	1 (2.5)	(0.06, 13.16)
	Baseline < to <= Week 2	38	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
	Week 2 < to <= Week 4	38	3 (7.9)	(1.66, 21.38)
	Week 4 < to <= Week 6	35	2 (5.7)	(0.70, 19.16)
	Week 6 < to <= Week 8	35	1 (2.9)	(0.07, 14.92)
	Week 8 < to <= Week 10	34	2 (5.9)	(0.72, 19.68)
	Week 10 < to <= Week 12	34	2 (5.9)	(0.72, 19.68)
	Week 12 < to <= Week 16	30	5 (16.7)	(5.64, 34.72)
	Week 16 < to <= Week 20	31	6 (19.4)	(7.45, 37.47)
	Week 20 < to <= Week 24	34	3 (8.8)	(1.86, 23.68)
	Baseline < to <= Week 24	40	12 (30.0)	(16.56, 46.53)
Hb >=14.0 g/dL	Baseline	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
	Baseline < to <= Week 2	38	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
	Week 2 < to <= Week 4	38	0 (0.0)	(0.00, 9.25)
	Week 4 < to <= Week 6	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
	Week 6 < to <= Week 8	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
	Week 8 < to <= Week 10	34	0 (0.0)	(0.00, 10.28)
	Week 10 < to <= Week 12	34	0 (0.0)	(0.00, 10.28)
	Week 12 < to <= Week 16	30	0 (0.0)	(0.00, 11.57)
	Week 16 < to <= Week 20	31	1 (3.2)	(0.08, 16.70)
	Week 20 < to <= Week 24	34	1 (2.9)	(0.07, 15.33)
	Baseline < to <= Week 24	40	2 (5.0)	(0.61, 16.92)

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.sas

5.3.5.2—1 表 14.3.8.2 より引用

4)　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 2.7.6.27－70 に示した．Conversion 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 2.7.6.27－71 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 21.4%（9 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 7.1%（3 名）であった．

表 2.7.6.27－70　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=42)		
Criteria	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb <9.0 g/dL	Baseline	42	2 (4.8)	(0.58, 16.16)
	Baseline < to <= Week 2	37	4 (10.8)	(3.03, 25.42)
	Week 2 < to <= Week 4	40	5 (12.5)	(4.19, 26.80)
	Week 4 < to <= Week 6	36	5 (13.9)	(4.67, 29.50)
	Week 6 < to <= Week 8	37	2 (5.4)	(0.66, 18.19)
	Week 8 < to <= Week 10	35	2 (5.7)	(0.70, 19.16)
	Week 10 < to <= Week 12	36	3 (8.3)	(1.75, 22.47)
	Week 12 < to <= Week 16	30	1 (3.3)	(0.08, 17.22)
	Week 16 < to <= Week 20	33	0 (0.0)	(0.00, 10.58)
	Week 20 < to <= Week 24	36	3 (8.3)	(1.75, 22.47)
	Baseline < to <= Week 24	42	9 (21.4)	(10.30, 36.81)
Hb <8.0 g/dL	Baseline	42	0 (0.0)	(0.00, 8.41)
	Baseline < to <= Week 2	37	1 (2.7)	(0.07, 14.16)
	Week 2 < to <= Week 4	40	1 (2.5)	(0.06, 13.16)
	Week 4 < to <= Week 6	36	2 (5.6)	(0.68, 18.66)
	Week 6 < to <= Week 8	37	1 (2.7)	(0.07, 14.16)
	Week 8 < to <= Week 10	35	1 (2.9)	(0.07, 14.92)
	Week 10 < to <= Week 12	36	1 (2.8)	(0.07, 14.53)
	Week 12 < to <= Week 16	30	0 (0.0)	(0.00, 11.57)
	Week 16 < to <= Week 20	33	0 (0.0)	(0.00, 10.58)
	Week 20 < to <= Week 24	36	0 (0.0)	(0.00, 9.74)
	Baseline < to <= Week 24	42	3 (7.1)	(1.50, 19.48)

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_5.sas

5.3.5.2—1 表 12.4.4—1 より引用

表 2.7.6.27－71　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）（Conversion 集団）

		MT-6548(N=40)		
Criteria	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb <9.0 g/dL	Baseline	40	1 (2.5)	(0.06, 13.16)
	Baseline < to <= Week 2	35	2 (5.7)	(0.70, 19.16)
	Week 2 < to <= Week 4	38	4 (10.5)	(2.94, 24.80)
	Week 4 < to <= Week 6	35	5 (14.3)	(4.81, 30.26)
	Week 6 < to <= Week 8	35	1 (2.9)	(0.07, 14.92)
	Week 8 < to <= Week 10	34	2 (5.9)	(0.72, 19.68)
	Week 10 < to <= Week 12	34	2 (5.9)	(0.72, 19.68)
	Week 12 < to <= Week 16	30	1 (3.3)	(0.08, 17.22)
	Week 16 < to <= Week 20	31	0 (0.0)	(0.00, 11.22)
	Week 20 < to <= Week 24	34	3 (8.8)	(1.86, 23.69)
	Baseline < to <= Week 24	40	7 (17.5)	(7.34, 32.76)
Hb <8.0 g/dL	Baseline	40	0 (0.0)	(0.00, 8.81)
	Baseline < to <= Week 2	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
	Week 2 < to <= Week 4	38	1 (2.6)	(0.07, 13.81)
	Week 4 < to <= Week 6	35	2 (5.7)	(0.70, 19.16)
	Week 6 < to <= Week 8	35	1 (2.9)	(0.07, 14.92)
	Week 8 < to <= Week 10	34	1 (2.9)	(0.07, 15.33)
	Week 10 < to <= Week 12	34	1 (2.9)	(0.07, 15.33)
	Week 12 < to <= Week 16	30	0 (0.0)	(0.00, 11.57)
	Week 16 < to <= Week 20	31	0 (0.0)	(0.00, 11.22)
	Week 20 < to <= Week 24	34	0 (0.0)	(0.00, 10.28)
	Baseline < to <= Week 24	40	2 (5.0)	(0.61, 16.92)

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.sas

5.3.5.2—1 表 14.3.8.6 より引用

5)　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 2.7.6.27－72 に示した．また，Conversion 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 2.7.6.27－73 に示した．

全集団において治療期間中に 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 2.4%（1 名）であった．

表 2.7.6.27－72　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=42)		
Criteria	Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion
Increase of >0.5 g/dL/week in Hb	Week 4	41	1 (2.4)	(0.06, 12.86)
	Week 8	39	0 (0.0)	(0.00, 9.03)
	Week 12	38	0 (0.0)	(0.00, 9.25)
	Week 16	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
	Week 20	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
	Week 24	36	0 (0.0)	(0.00, 9.74)
	Baseline < to <= Week 24	41	1 (2.4)	(0.06, 12.86)

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.sas

5.3.5.2—1 表 12.4.5—1 より引用

表 2.7.6.27－73　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）

		MT-6548(N=40)		
Criteria	Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion
Increase of >0.5 g/dL/week in Hb	Week 4	39	1 (2.6)	(0.06, 13.48)
	Week 8	37	0 (0.0)	(0.00, 9.49)
	Week 12	36	0 (0.0)	(0.00, 9.74)
	Week 16	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
	Week 20	35	0 (0.0)	(0.00, 10.00)
	Week 24	34	0 (0.0)	(0.00, 10.28)
	Baseline < to <= Week 24	39	1 (2.6)	(0.06, 13.48)

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.sas

5.3.5.2—1 表 14.3.9.2 より引用

6)　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 2.7.6.27－74 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 はそれぞれ 12.79±0.91 g/dL 及び 11.77±1.25 g/dL，その間の Hb 値の変化量の平均値±SD は -1.01±1.20 g/dL であった.

表 2.7.6.27－74　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	14	12.79	0.91	12.75	(11.0, 14.9)	(12.26, 13.31)
	4 weeks after interruption or dose reduction	MT-6548	14	11.77	1.25	12.10	(9.3, 13.4)	(11.05, 12.49)
	Difference of Hb	MT-6548	14	-1.01	1.20	-0.80	(-4.2, 0.7)	(-1.71, -0.32)
Interval (days)		MT-6548	14	28.29	1.20	29.00	(26.0, 29.0)	(27.59, 28.98)

Note(s): N: Number interruption or dose reduction.
Note(s): Difference of Hb: difference of Hb between 2 time points (At interruption or dose reduction - 4 weeks after interruption or dose reduction).
Note(s): Interval (days): interval between 'At interruption or dose reduction' and '4 weeks after interruption or dose reduction'.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_10_1.sas

5.3.5.2—1 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，認められなかった．

2) 体重

透析液重量を除いた体重の 24 週後のベースラインからの変化量の平均値±SD は，-0.38±3.31 kg であった．

3) バイタルサイン

収縮期血圧の 24 週後のベースラインからの変化量の平均値±SD は，-0.1±17.6 mmHg であった. 拡張期血圧の 24 週後のベースラインからの変化量の平均値±SD は, -0.3±10.9 mmHg であった．脈拍の 24 週後のベースラインからの変化量の平均値±SD は，0.4±11.4 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，2.7%（1／37 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「網膜静脈閉塞」であり，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．

なお，上記以外の SOC が「眼障害」の有害事象は,「網膜出血」2 名,「眼乾燥」,「黄斑変性」,「マイボーム腺機能不全」及び「黄斑線維症」が各 1 名で認められた．いずれも重篤度は非重篤，程度は軽度であり，「網膜出血」の 1 名を除いて治験薬との因果関係は合理的な可能性はなしと判断された．なお,「網膜出血」を認めた 2 名の被験者のうち 1 名の VEGF はベースラインで 19.2 pg/mL，12 週後で 37.5 pg/mL，24 週後で 15.6 pg/mL 未満であり，他の 1 名の VEGF はそれぞれ 31.5 pg/mL，27.0 pg/mL，34.5 pg/mL と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，2.7%（1／37 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「外傷性血胸」であり，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．

2.7.6.27.3 結論

(1) 有効性

全集団における，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，11.35 g/dL 及び 10.99～11.70 g/dL であり，LSMean 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，24 週後までおおむね目標範囲内を維持した．MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，11.27 g/dL 及び 10.92～11.63 g/dL であった．なお Conversion（Hb≥11.0）集団の MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，11.76 g/dL 及び 11.37～12.14 g/dL であった．Conversion（Hb<11.0）集団の MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は，10.68 g/dL 及び 10.04～11.32 g/dL であった．Conversion 集団の Hb 値が目標範囲内であった被験者の割合は，ベースラインで 60.0%であり，24 週後に 66.7%であった．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 集団に該当する被験者は 2 名のみであり，各有効性評価項目の集計は実施しなかったが，いずれの被験者も Hb 値はベースライン以降上昇した．

全集団の MMRM を用いた 24 週後のベースラインからの変化量に関して，[redacted]は[redacted]が，[redacted]，MCV 及び MCH は[redacted]が認められた．[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 EPO の 2 週～24 週後の最大値は 187.0 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，90.5%（38／42 名）であり，副作用は 11.9%（5／42 名）であった．有害事象のうち，発現割合が 20%以上の SOC は，「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった．副作用のうち，発現割合が 20%以上の SOC は，認められなかった．発現割合が 5%以上の有害事象は，「カテーテル留置部位感染」，「下痢」，「上咽頭炎」，「腹膜炎」，「嘔吐」，「食欲減退」，「上腹部痛」及び「悪心」であった．発現割合が 5%以上の副作用は認めらなかった．副作用は，「下痢」が 2 名，「睡眠障害」，「網膜出血」及び「心筋虚血」が各 1 名に認められた．「カテーテル留置部位感染」及び「腹膜炎」は，本治験の対象が腹膜透析患者であったため発現割合が高くなり，それに伴い「感染症および寄生虫症」の SOC も高くなったと考えられる．なお，「カテーテル留置部位感染」及び「腹膜炎」の治験薬との因果関係はすべて合理的な可能性なしと判断された．また，「下痢」，「嘔吐」，「上腹部痛」及び「悪心」は，「胃腸障害」の SOC に含まれるが，「下痢」の 2 名以外は，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．

死亡に至った有害事象は，「心筋虚血」が 1 名で認められ，高度，重篤，治験薬との因

果関係は合理的な可能性ありと判断された．重篤な有害事象の発現割合は 28.6%（12 名）であり，「腹膜炎」が 3 名，「末梢動脈閉塞性疾患」が 2 名，「敗血症」，「カテーテル留置部位感染」，「貧血」，「脳梗塞」，「慢性心不全」，「心筋虚血」，「胃ポリープ」，「鼡径ヘルニア」，「シャント閉塞」，「腹膜透析合併症」及び「外傷性血胸」が各 1 名で認められた．そのうち「腹膜炎」及び「外傷性血胸」，「末梢動脈閉塞性疾患」及び「貧血」，「敗血症」及び「慢性心不全」並びに「カテーテル留置部位感染」及び「鼡径ヘルニア」は同一被験者で認められた．また，死亡に至った有害事象である「心筋虚血」，転帰が未回復であった「腹膜炎」の 1 件及び「腹膜透析合併症」以外の重篤な有害事象はすべて軽快又は回復した．重篤な副作用は，「心筋虚血」1 名で認められ，死亡例が該当した．

中止に至った有害事象の発現割合は 7.1%（3 名）であり，「脳梗塞」，「外傷性血胸」及び「心筋虚血」が各 1 名で認められた．また，「心筋虚血」以外の重篤な有害事象はすべて軽快した．中止に至った副作用は「心筋虚血」が 1 名で認められ死亡例が該当した．休薬に至った有害事象の発現割合は 4.8%（2 名）であり，「敗血症」及び「末梢動脈閉塞性疾患」が各 1 名で認められた．いずれの事象も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．減量に至った有害事象は認められなかった．

治療期間が長くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった．発現直前の投与量又は累積投与量が高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．休薬前後の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，変動があった臨床検査値は HDL-C 及び中性脂肪であったが，臨床的に問題となる顕著な変動は認められなかった．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認められなかった．

治験期間を通じて，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 週後に臨床的に問題となる異常になった被験者の割合は，2.7%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「網膜静脈閉塞」であり，「網膜静脈閉塞」は非重篤，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．なお，上記以外の SOC が「眼障害」の有害事象は，「網膜出血」2 名，「眼乾燥」，「黄斑変性」，「マイボーム腺機能不全」及び「黄斑線維症」が各 1 名で認められた．いずれも重篤度は非重篤，程度は軽度であり，「網膜出血」の 1 名を除いて治験薬との因果関係は合理的な可能性はなしと判断された．なお，「網膜出血」を認めた 2 名の被験者のうち 1 名の VEGF はベースラインで 19.2 pg/mL，12 週後で 37.5 pg/mL，24 週後で 15.6 pg/mL 未満であり，他の 1 名の VEGF はそれぞれ 31.5 pg/mL，27.0 pg/mL，34.5 pg/mL と大きな変動は認められなかった．

胸部 X 線に関して，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，2.7%であった．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「外傷性血胸」で

あり，「外傷性血胸」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，転帰は軽快であった．

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，過度な減少及び急速な上昇は起こしにくいと考えられた．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，Hb 値を目標範囲内にコントロールしやすいと考えられた．

以上の結果から，本治験では治験薬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

腹膜透析を実施中の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．その結果，20 週及び 24 週後の平均 Hb 値は目標範囲内であり，良好な Hb 値のコントロールが可能であったことから，MT-6548 の腹膜透析を実施中の慢性腎臓病に伴う貧血患者に対する貧血治療効果が確認された．また，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，治験薬の投与による大きな懸念は認められなかった．

以上の結果から，腹膜透析を実施中の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．

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

被験者識別コード J200202：Peritonitis（腹膜炎）

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					
Peritonitis 腹膜炎	peritonitis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/06/29 （33 日目）	2018/07/23 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：男性	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（2016/04/12～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），FUROSEMIDE（40 mg/日），AZELNIDIPINE; OLMESARTAN MEDOXOMIL（1 錠/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），CALCIUM CARBONATE（3000 mg/日），BEPOTASTINE BESILATE（10 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），ENALAPRIL MALEATE（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
2018/05/28～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/13～	MT-6548	150 mg/日
2018/06/27～2018/07/23	MT-6548	0 mg/日（休薬）

経過

日付	内容
2018/04/05	同意取得
2018/05/28	治療期間開始
2018/06/26	治療期間 4 週．Hb 値高値であり，MT-6548 休薬とした．
2018/06/29 （SAE 発現日）	排液に濁りがあり，他院受診しそのまま入院となった．
2018/07/12	入院中であるが，外出で治療期間 6 週の Visit のため来院した．Hb 値高値であり，休薬のまま経過観察となった．
2018/07/24	治療期間 8 週の Visit のため来院した．腹膜洗浄と抗生剤の投与により治癒し，2018/07/23 に退院したとのこと．転帰を回復とした．

治験責任医師コメント

腹膜透析カテーテルの細菌感染による事象であるため，因果関係は否定できる．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

なし

被験者識別コード J200901：Peritoneal dialysis complication（腹膜透析合併症）

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					
Peritoneal dialysis complication 腹膜透析合併症	Peritoneal deterioration	入院又は入院期間の延長 高度	2018/10/19 （184 日目）	2018/12/01 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：53 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/01/06～持続），慢性腎臓病（2012/05/01～持続），高血圧症（1992/-/-～持続），2 型糖尿病（2009/-/-～持続），二次性副甲状腺機能亢進症（2017/07/28～持続），高尿酸血症（2015/04/25～持続），骨ミネラル代謝異常（2017/01/10～持続），背部痛（2018/03/22～持続），白内障（2018/03/22～持続），脂質異常症（2017/12/28～持続），慢性鼻炎（2018/01/25～持続），皮膚掻痒症（2017/08/-～持続），腹膜灌流カテーテル挿入術（2017/07/28），腹膜透析（2017/08/02～持続），血液透析（2018/10/11～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），TELMISARTAN（80 mg/日），CALCITRIOL（0.5 µg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（750 mg/日），PANAX GINSENG ROOT; ZANTHOXYLUM PIPERITUM PERICARP; ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME（7.5 g/日），FUROSEMIDE（240 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（60 mg/日），FLURBIPROFEN（適量，頓用），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CEFACLOR（500 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE（200 mg/日），CLINDAMYCIN HYDROCHLORIDE（450 mg/日），CLINDAMYCIN PHOSPHATE（適量/日），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（1500 mg/日），CEFACLOR（500 mg/日），RIFAMPICIN（300 mg/日），POVIDONE-IODINE（適量/日），POTASSIUM CHLORIDE（2400 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（7.5 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 µg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（2 滴，1 回），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（1500 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 µg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），TRICHLORMETHIAZIDE（2 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 µg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（1 mg/日），DARBEPOETIN ALFA（60 µg，1 回），POTASSIUM CHLORIDE（2400 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
2018/04/19～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/17～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/09～2018/10/03	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/22	同意取得
2018/04/19	治療期間開始．透析効率測定（KT/V：1.42）． 透析効率を上げても，PET で腹膜劣化が疑われるようであれば，腹膜透析+血液透析併用療法を検討する．
2018/05/17	両側下肢浮腫あり．尿量著変なし．長期間の腹膜透析管理は困難な状況．被嚢性腹膜硬化症のリスクあり，腹膜透析の中止について今後相談していく方針となった．
2018/06/30	2018/06/23～腹膜カテーテル出口部感染あり．
2018/07/12	低アルブミン血症あり．透析効率測定（KT/V：1.67）．
2018/09/06	2018/08/27～2018/09/02 食欲不振あり．
2018/09/22	出口部肉芽消失．出口部感染回復．
2018/10/04	TV10（治療期間 24 週）実施．2018/10/03 治験薬投与終了，治療期間終了．透析効率測定（KT/V：1.61）．尿量減少，浮腫，体重増加あり．胸部レントゲン結果：心胸郭比（CTR）57%. 透析効率不良，体液管理困難のため，今後は腹膜透析+血液透析併用療法に移行する．
2018/10/11	血液透析施行．
2018/10/19 （SAE 発現日）	後観察期のフォローアップ実施．シャント造設目的にて入院となった．内シャント設置術施行（左肘部）．
2018/10/20	血液透析施行．シャント音良好．退院となった．

治験責任医師コメント

治験薬投与開始時より透析効率の低下あり，腹膜透析+血液透析併用療法を検討していた．腹膜劣化は，自然経過の予測範囲内であり，治験薬との因果関係は関連なしと判断した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Catheter site infection（カテーテル留置部位感染），Hyperphosphataemia（高リン酸塩血症），Decreased appetite（食欲減退），Oedema due to renal disease（腎疾患による浮腫），Hypokalaemia（低カリウム血症），Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症）

被験者識別コード J201501：Peritonitis（腹膜炎）

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					
Peritonitis 腹膜炎	Peritonitis	入院又は入院期間の延長 高度	2018/08/08 （63 日目）	2018/09/06 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：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2017/10/27～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.75 μg/日），ROSUVASTATIN（2.5 mg/日），ENALAPRIL（5 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），FERRIC CITRATE（1500 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），AMLODIPINE（10 mg/日），TENELIGLIPTIN（20 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），KETOPROFEN（適量，頓用），PARACETAMOL（適量，頓用），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），FUROSEMIDE（40 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），FUROSEMIDE（120 mg/日），ESOMEPRAZOLE（20 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（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
2018/06/07～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/05～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/02～2018/09/06	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/05	同意取得
2018/06/07	治療期間開始
2018/08/08 （SAE 発現日）	嘔吐，体熱感，震えがあり救急を受診. 午後 2 時頃から腹痛，嘔吐．2 日前から同様の腹痛，排液混濁があったことを聴取．体温 38.6℃．体液混濁著明. C 反応性蛋白（CRP）上昇あり，排液中の細胞数の著明な上昇，糖低下ありのため，腹膜炎の診断で入院となった．末梢静脈でセフトリアキソン，腹膜注入でセファゾリン Na 及びセフタジジム投与開始した. 腹部 CT にて多発憩室の所見あり.
2018/08/09	腹膜透析排液培養から菌検出なし，培養再検. セフトリアキソン全身投与，セファゾリン Na 及びセフタジジム腹腔内投与で解熱．腹部症状も軽快．CRP 上昇，排液細胞数低下.
2018/08/13	腹膜透析排液より E. coli 検出．翌日より全身投与をセフトリアキソンからセファゾリン Na に，腹腔内投与をセファゾリン Na 単剤の方

日付	内容
2018/08/13（続き）	針とした．炎症改善傾向.
2018/08/24	CRP 改善．腹膜炎は軽快と判断した.
2018/08/29	セファゾリン Na 投与終了.
2018/08/31	セフカペンピボキシル塩酸塩内服開始.
2018/09/01	経過良好につき退院
2018/09/06	外来受診．セフカペンピボキシル塩酸塩投与終了．臨床検査値など確認し，回復と判断.

治験責任医師コメント

腹膜透析中の患者であり，カテーテルからの感染が考えられるため，治験薬との因果関係は否定できると考える（重篤な有害事象に関する報告書；第1報）.

入院後の精査の結果，カテーテル挿入部の炎症所見はなかったが，憩室炎からの波及と考えられ，治験薬との因果関係は否定できると考える（重篤な有害事象に関する報告書；第2報）.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Abdominal discomfort（腹部不快感），Gingival bleeding（歯肉出血），Diverticulitis（憩室炎），Traumatic haemothorax（外傷性血胸），Pneumonia（肺炎）

被験者識別コード J201501：Traumatic haemothorax（外傷性血胸）

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					
Traumatic haemothorax 外傷性血胸	Traumatic haemothorax	入院又は入院期間の延長 高度	2018/10/22 （138 日目）	2018/11/20 軽快	投与中止	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2017/10/27～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.75 μg/日），ROSUVASTATIN（2.5 mg/日），ENALAPRIL（5 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），FERRIC CITRATE（1500 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），AMLODIPINE（10 mg/日），TENELIGLIPTIN（20 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），KETOPROFEN（適量，頓用），PARACETAMOL（適量，頓用），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），FUROSEMIDE（40 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），FUROSEMIDE（120 mg/日），ESOMEPRAZOLE（20 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（60 mg/日），CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE（2 g/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g/日），CEFTAZIDIME PENTAHYDRATE（1 g/日），DOXAZOSIN MESILATE（1 mg/日），ANTIBIOTICS-RESISTANT LACTIC ACID BACTERIAE（18 mg/日），CEFAZOLIN SODIUM（1 g/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），DOXAZOSIN MESILATE（2 mg/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（200 mg/日），ANTIBIOTICS-RESISTANT LACTIC ACID BACTERIAE（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
2018/06/07～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/05～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/02～	MT-6548	600 mg/日
2018/09/27～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/10/22		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/05	同意取得
2018/06/07	治療期間開始
2018/09/27	Hb 値の急速な上昇のため，MT-6548 を休薬.
2018/10/22 （SAE 発現日）	右胸を強打し息苦しさがあるため，救急外来受診. X 線検査：右肺野透過性低下，心陰影の左方偏位認める. CT 検査：右肺に出血を疑う所見あり. 腹腔ドレーン施行．外傷性血胸の判断で緊急入院．治験継続困難と

日付	内容
2018/10/22（続き）	判断し，治験中止とした. 手術を検討しているため，内服薬一時中止．腹膜透析中止．酸素投与開始.
2018/10/23	血液透析開始（週 3 回）.
2018/10/25	手術不要であるため，内服薬再開.
2018/10/26	明らかな血性の排液が止まったため，胸腔ドレーン抜去.
2018/10/27	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）40 μg/週投与開始．クエン酸第一鉄ナトリウム 50 mg 投与開始.
2018/11/02	腹膜透析再開．血液透析と併用し除水強化．トルバプタン投与開始.
2018/11/03	胸水残存あり．腹膜透析再開し，右胸水は増加なし.
2018/11/06	胸水残存あり．除水強化継続.
2018/11/08	血液透析終了.
2018/11/15	肝機能上昇のためトルバプタン中止．酸素投与終了.
2018/11/16	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）終了．エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）100 μg/月投与開始.
2018/11/19	左胸水なし.
2018/11/20	状態安定したため，退院.

治験責任医師コメント

外傷性であ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）

Abdominal discomfort（腹部不快感），Gingival bleeding（歯肉出血），Peritonitis（腹膜炎），Diverticulitis（憩室炎），Pneumonia（肺炎）

被験者識別コード J202801：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	2018/08/14 （110 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：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（2010/04/27～持続），慢性腎不全（2005/-/-～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），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），BIXALOMER（3750 mg/日），PANTETHINE（90 mg/日），TELMISARTAN（80 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（5 μg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE（120 mg/日），HYDROXYZINE EMBONATE（適量，頓用），SODIUM PICOSULFATE（適量，頓用），BETAMETHASONE VALERATE（適量，頓用），PARACETAMOL（1200 mg/日），LOMERIZINE HYDROCHLORIDE（5 mg/日），PARACETAMOL; TRAMADOL HYDROCHLORIDE（2 錠/日），BISACODYL（適量，頓用），MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE（100 mg/日），METOCLOPRAMIDE（適量，頓用），MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE（200 mg/日），POVIDONE-IODINE; SUCROSE（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
2018/04/27～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/25～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/17～2018/08/20	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/02/02	同意取得
2018/04/27	治療期間開始
2018/08/14 （SAE 発現日）	シャントの腫れと体調不良にて受診．シャント閉塞と診断され，入院．ヘパリンナトリウム注及びウロキナーゼ静注用投与開始.
2018/08/15	経皮的血管形成術（シャント PTA）施行．ウロキナーゼ静注用投与終了.
2018/08/17	ヒドロキシジン塩酸塩注射液及びセファゾリンナトリウム注射用投与．アセトアミノフェン投与開始．内シャント設置術施行.
2018/08/19	ヘパリンナトリウム注投与終了.
2018/08/20	状態安定したため，退院.

治験責任医師コメント

シャント劣化及び外部圧迫による血栓形成が原因のため, 治験薬との因果関係は否定できると判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nausea（悪心）, Vomiting（嘔吐）, Azotaemia（高窒素血症）

被験者識別コード J202802：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	Acute ischemic heart disease	死亡 高度	2018/04/25 （38 日目）	2018/04/25 死亡	投与中止	合理的な可能性あり

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（2013/03/04～持続），慢性腎不全（2003/11/01～持続），高血圧（2013/03/-～持続），急性心筋梗塞（2003/11/01～2003/11/01），慢性心不全（2003/11/01～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： LOSARTAN POTASSIUM（25 mg/日），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），METOPROLOL TARTRATE（40 mg/日），CILNIDIPINE（10 mg/日），LANSOPRAZOLE（15 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），FURSULTIAMINE HYDROCHLORIDE（50 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），SPIRONOLACTONE（25 mg/日），FERROUS SULFATE（105 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），PANAX GINSENG ROOT; ZANTHOXYLUM PIPERITUM PERICARP; ZINGIBER OFFICINALE PROCESSED RHIZOME（5 g/日），MAGNESIUM OXIDE（330 mg/日），BETAMETHASONE VALERATE（適量，頓用），HYALURONATE SODIUM（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
2018/03/19～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/16～2018/04/24	MT-6548	450 mg/日
2018/04/26		治験中止

経過

日付	内容
2018/02/26	同意取得
2018/03/19	治療期間開始
2018/04/24	22:00 頃，家族により健在確認.
2018/04/25 （SAE 発現日）	02:40 頃，出勤. 03:45 仰臥位で倒れているのを発見され，救急要請. 03:56 救急隊接触．初期波形心停止（Asys）. 05:47 死亡確認.
2018/04/26	治験中止
2018/05/02	他院より診療情報を入手. 死亡時画像診断結果から，頭蓋内出血や大血管の解離など含め明らかな死因は特定できず．病理解剖はご家族が承諾されず，腹膜透析施行中であり，心筋梗塞の既往があること，死亡時画像診断より冠動脈の石灰化が著明であることから，急性虚血性心疾患と診断され

日付	内容
2018/05/02（続き） 2018/05/29	たことを確認. 他院より，血液検査結果と死亡時画像を入手.

治験責任医師コメント

検査結果及び死亡時画像（CT画像）を確認したが，明らかな死亡の原因を特定できなかったこと，また死因を特定する剖検も未実施であることから，治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断する．死亡原因は特定できないが，Hb値の推移や臨床症状から急激なHb値上昇はなかったと判断している.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

なし

被験者識別コード J202903：Peritonitis（腹膜炎）

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					
Peritonitis 腹膜炎	Peritonitis	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/10/25 （154 日目）	2018/12/17 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：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（2015/04/17～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： MAGNESIUM OXIDE（660 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（12 mg/日），TORASEMIDE（16 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），POTASSIUM CHLORIDE（600 mg/日），TOLVAPTAN（7.5 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），IRBESARTAN（100 mg/日），FERRIC CITRATE（500 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（250 mg/日），LUBIPROSTONE（24 μg/日），ALFACALCIDOL（1 μg/日），SODIUM PICOSULFATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），GENTAMICIN SULFATE（適量，頓用），LINACLOTIDE（0.25 mg/日），POTASSIUM CHLORIDE（1200 mg/日），ALFACALCIDOL（1.5 μg/日），MAGNESIUM OXIDE（500 mg/日），DOMPERIDONE（10 mg/日），CALCIUM CARBONATE（500 mg/日），FEBUXOSTAT（5 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（適量，1 回），ALFACALCIDOL（1.25 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
2018/05/25～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/22～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/23～2018/11/04	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/23	同意取得
2018/05/25	治療期間開始
2018/10/25 （SAE 発現日）	腹膜透析関連腹膜炎のため入院となった.
2018/11/04	治験薬最終投与終了.
2018/11/05	TV10（24 週）実施．治療期間終了.
2018/11/19	後観察実施．腹膜炎について，やや改善傾向認められるも，引き続き治療が必要な状態.
2018/11/20	一時的に血液透析実施し，引き続き腹膜炎の治療を継続する方針と

日付	内容
2018/11/20（続き）	した.
2018/12/13	血液透析移行するもデータの改善乏しく，腹膜透析カテーテル抜去施行．引き続き血液透析にて治療を行う方針とした.
2018/12/17	転帰変更なし.

治験責任医師コメント

腹膜透析を行う上での手技に関連する合併症であるため, 治験薬との関連性は否定できると判断した.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nausea（悪心），Vomiting（嘔吐），Macular fibrosis（黄斑線維症），Macular degeneration（黄斑変性），Optic nerve cup/disc ratio increased（視神経乳頭陥凹／乳頭比増加），Back pain（背部痛）

被験者識別コード J202907：Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）

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					
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	Arteriosclerosis obliterans	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/05/15 （8 日目）	2018/06/07 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（2015/-/-～持続），閉塞性動脈硬化症（2017/09/21～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： CILNIDIPINE（20 mg/日），FUROSEMIDE（120 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），NIFEDIPINE（20 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），IRBESARTAN（200 mg/日），MAGNESIUM OXIDE（500 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），SENNOSIDE A+B CALCIUM（24 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），HEPARINOID（適量，頓用），EPINASTINE HYDROCHLORIDE（20 mg/日），KETOPROFEN（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
2018/05/08～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/06～2018/06/07	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2017/09/21	循環器内科定期受診時，下肢動脈血管エコーにて右大動脈に狭窄が認められた．持続的携行式腹膜透析（CAPD）導入直後のため，安定した後経皮的血管形成術（PTA）予定となった．
2018/04/03	同意取得
2018/05/08	治療期間開始
2018/05/10	循環器内科定期受診．腹膜透析安定しており，近日中に PTA 実施予定となった．
2018/05/15 （SAE 発現日）	被験者の希望により，2018/06/04 に入院することとなった．
2018/06/04	循環器病棟に入院．
2018/06/05	PTA 実施．右浅大動脈（SFA）基部にステント留置．
2018/06/07	状態安定し，予定どおり退院．

治験責任医師コメント

　治験薬開始前より閉塞性動脈硬化症が認められていたため，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）

なし

被験者識別コード J203001：Cerebral infarction（脳梗塞）

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					
Cerebral infarction 脳梗塞	Cerebral infarction	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/15 （41 日目）	2018/11/27 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：66 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2010/10/-～持続），慢性腎臓病（～持続），高血圧症（～持続），脂質異常症（～持続），胃底腺ポリープ（～持続），慢性胃炎（～持続），便秘症（～持続），高リン血症（～持続），逆流性食道炎（～持続），レストレスレッグス（～持続），肺炎（2017/04/17～2017/04/25），腹膜透析関連腹膜炎（2017/09/04～2017/09/19）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），RABEPRAZOLE SODIUM（10 mg/日），AZOSEMIDE（90 mg/日），FUROSEMIDE（120 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），CILNIDIPINE（20 mg/日），AZELNIDIPINE（16 mg/日），AZILSARTAN（10 mg/日），NIFEDIPINE（80 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），BENZALKONIUM CHLORIDE（適量/日），PRAMIPEXOLE DIHYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（0.125 mg/日），PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE; TROPICAMIDE（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
2018/06/05～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/15～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/07/23		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/11	同意取得
2018/06/05	治療期間開始
2018/07/12	腹膜透析に関連する定期検査のため入院.
2018/07/14	定期検査が完了し，退院.
2018/07/15 （SAE 発現日）	04:00 左上肢の動きが悪いことを自覚. 09:00 左下肢の脱力も進行. 11:00 当院に緊急搬送．CT 及び MRI により脳梗塞と診断，入院加療となった．治験薬は一旦休薬.
2018/07/23	本事象が発生したこと，検査入院の結果にて被嚢性腹膜硬化症が懸念され，血液透析への移行が近いと予測されることから，総合的に判断して治験中止と判断した.
2018/07/31	経過良好であり，リハビリテーション目的のため他院へ転院となっ

日付	内容
2018/07/31（続き） 2018/08/21	た．転帰を軽快と判断． 外来受診，後観察を実施． 2018/08/09 に他院を退院したことを確認．大きな体調の悪化は認められず，本事象の転帰は軽快であり，症状も安定していた． 2018/07/15 以降，本事象に関連して処方された薬剤は以下のとおり． アルガトロバン注射液（点滴）：2018/07/15～2018/07/16 60 mg/日，2018/07/17 40 mg/日，2018/07/18～2018/07/19 30 mg/日 アスピリン錠（内服）：2018/07/15～2018/07/28 200 mg/日，2018/07/29～100 mg/日 クロピドグレル硫酸塩錠（内服）：2018/07/15～75 mg/日
2018/11/27	外来受診．体調に変化ないこと確認． 転帰は軽快で変更なし．

治験責任医師コメント

赤血球造血刺激因子（ESA）製剤で血栓症のリスクが報告されており，本剤に関しても貧血改善が期待される薬剤であるため否定はできない．しかし，脂質異常症の影響や，高温が続いた外的な影響も関係していると考えられ本剤のみが原因と言い切れないため，治験薬との因果関係は否定できるとした．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

なし

被験者識別コード J203401：Sepsis（敗血症）

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					
Sepsis 敗血症	sepsis	入院又は入院期間の延長 高度	2018/05/24 （43 日目）	2018/06/21 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：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2013/06/25～持続），狭心症（2003/09/16～持続），アルコール心筋症（～持続），慢性心不全（2003/09/16～持続），拡張型心筋症（2001/12/18～持続），歯槽膿漏（～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（80 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），CARVEDILOL（20 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），ISOSORBIDE DINITRATE（80 mg/日），MIGLITOL（150 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），CROTAMITON（適量/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），PARACETAMOL（300 mg，頓用），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
2018/04/12～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/11～	MT-6548	450 mg/日
2018/05/30～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/06/07～2018/06/21	MT-6548	300 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/22	同意取得
2018/04/12	治療期間開始
2018/04/17	合併症である歯槽膿漏のため抜歯．その後，かかりつけ歯科に通院していたが，痛みは継続．
2018/05/08	倦怠感訴えあり来院．塩分摂取過多による通常の変動内であり有害事象としなかった．
2018/05/24 （SAE 発現日）	午前中他科受診．帰宅後より寒気あり．午後治験来院時体温 37.9℃．心電図（ECG），胸部 X 線，採血実施．慢性心不全の増悪認め入院勧めるも希望されず．利尿剤追加，発熱時頓用のカロナール処方で様子観察とした．帰宅後，夜に体温 39℃に上昇．
2018/05/26	歯の痛みあり．歯科受診し，ロキソプロフェンナトリウム 60 mg

日付	内容
2018/05/26（続き）	処方あり.
2018/05/29	倦怠感強く動けず，受診となった．診察時，傾眠傾向.「とにかく眠い」と訴えあり．採血，胸部 X 線実施．ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），炎症反応高値．入院希望あり，精査加療目的で入院となった．感染性心内膜炎疑いで心エコー実施するも，明らかな感染性心内膜炎を疑う疣贅等は認めず．2 月エコーに比して，心室の収縮筋力低下あり. 治験薬を含め，併用薬のイソソルビドテープ，エソメプラゾールマグネシウム水和物，硫酸クロピドグレル以外，一旦中止とした．セフトリアキソン Na 点滴開始.
2018/05/31	細菌培養で陽性が出たため，疑いであった感染性心内膜炎の診断を確定した.
2018/06/07	状態改善傾向．治験薬との因果関係は否定できるため，治験薬投与再開．SAE で治験薬を一旦中止していたため，再開は 300 mg からとした.
2018/06/11	炎症反応改善し，セフトリアキソン Na 点滴終了とした.
2018/06/13	カルベジロール再開.
2018/06/17	胸痛訴えあり．ECG 実施したところ，波型サイナスリズムであり胸痛も治まったとのこと.
2018/06/21	入院中の心エコーで明らかなベジテーションなく，再考し診断名を敗血症とした．症状回復しており，退院となった.

治験責任医師コメント

歯槽膿漏で以前より歯科通院中で歯科治療が要因となり発症したと考えられ, 治験薬との因果関係は否定できると判断した．5 月 24 日からの慢性心不全の増悪と考えていた症状は敗血症の一連の事象であり，再考の結果，発現日を 5 月 24 日とした.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Chest pain（胸痛）, Cardiac failure chronic（慢性心不全）

被験者識別コード J203401：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	chronic heart failure exacerbation	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/04 （146 日目）	2018/09/11 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：76 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（時期）： 腎性貧血（2013/06/25～持続），狭心症（2003/09/16～持続），アルコール心筋症（～持続），慢性心不全（2003/09/16～持続），拡張型心筋症（2001/12/18～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（80 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），CARVEDILOL（20 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（10 mg/日），ISOSORBIDE DINITRATE（80 mg/日），MIGLITOL（150 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），FEBUXOSTAT（20 mg/日），ROSUVASTATIN CALCIUM（2.5 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），CROTAMITON（適量/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），DIFLUPREDNATE（適量/日），HEPARINOID（適量/日），PARACETAMOL（300 mg，頓用），FUROSEMIDE（160 mg/日），PARACETAMOL（200 mg，頓用），TOLVAPTAN（7.5 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（60 mg，頓用），CEFTRIAXONE SODIUM SESQUATERHYDRATE（1 g/日），GLUCOSE（100 mL/日），POTASSIUM CHLORIDE（1200 mg/日），CARVEDILOL（2.5 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），CARVEDILOL（5 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），MIGLITOL（150 mg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），TROPICAMIDE（0.3 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
2018/04/12～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/11～	MT-6548	450 mg/日
2018/05/30～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/06/07～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/06～	MT-6548	450 mg/日
2018/08/03～2018/09/11	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/22	同意取得
2018/04/12	治療期間開始
2018/05/29	敗血症のため入院.
2018/05/30	治験薬一時中断.

日付	内容
2018/06/07	治験薬 300 mg に減量し再開.
2018/06/21	敗血症症状回復し退院.
2018/09/04 （SAE 発現日）	00:30 頃より呼吸苦あったが，04:00 まで腹膜透析のため様子をみていた. 06:00 救急外来受診．呼吸不全，起坐呼吸，胸部 X 線にて上肺動脈陰影拡大認め，入院となった．フロセミド点滴実施，トルバプタン錠 7.5 mg 処方.
2018/09/11	症状改善し，退院となった.

治験責任医師コメント

合併症である慢性心不全の増悪であり，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）

Sepsis（敗血症），Chest pain（胸痛）

被験者識別コード J204302：Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患），Anaemia（貧血），Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）

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					
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	Worsening of Obstructive arteriosclerosis of right lower extremities	入院又は入院期間の延長 高度	2018/05/21 （12 日目）	2018/06/09 回復	休薬	合理的な可能性なし
Anaemia 貧血	Worsening of anemia	入院又は入院期間の延長 高度	2018/06/22 （44 日目）	2018/08/16 回復	該当せず	合理的な可能性なし
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	Worsening of Obstructive arteriosclerosis of left lower extremities	その他医学的に重要 高度	2018/07/30 （82 日目）	2018/08/16 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：80 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（時期）： 腎性貧血（2014/12/26～），下肢閉塞性動脈硬化症（～持続），右下肢血管内治療（EVT）（ステント留置）（2016/12/09），右下肢 EVT 治療（2018/06/08）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： 2018/05/21 まで：PARACETAMOL（2000 mg/日），FUROSEMIDE（20 mg/日），FAMOTIDINE（10 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（25 μg/日），PRAVASTATIN SODIUM（10 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），CLOPIDOGREL BISULFATE（75 mg/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 μg/日），SORBITOL（60 mL/日），SUCROFERRIC OXYHYDROXIDE（1500 mg/日），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（2 枚/日），SENNOSIDE A+B（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），CLOBETASOL PROPIONATE（適量，頓用） 2018/06/22 まで及び 2018/07/30 まで：上記薬剤及び LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），DIAZEPAM（2 mg，1 回），DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE（200 μg，1 回），LANTHANUM CARBONATE（500 mg/日），SIMVASTATIN（5 mg/日），LANTHANUM 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
2018/05/10～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/22～	MT-6548	0 mg/日（休薬）
2018/07/27		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/04	同意取得
2018/05/10	治療期間開始
2018/05/18	2018/05/15 から倦怠感・下肢の運動機能低下があること訪問看護師より電話で連絡あり．本人が当院受診を不要と判断したため，訪問看護師の訪問回数を増やし，状態を報告するよう指示.
2018/05/21（SAE：Peripheral arterial occlusive disease 発現日）	左下肢の閉塞性動脈硬化症の症状が悪化したと考えられるため，他院を受診するよう指示し，治験薬の投与は中断とした.
2018/05/22	家族より他院に精査加療目的のため入院になったとの連絡あり.
2018/06/22	（SAE：Anaemia 発現）
2018/06/28	他院から診療情報提供書（2018/06/22 作成）入手. 他院受診時，被験者が右下肢の痛みも訴えた．他院主治医の精査により左下肢ではなく右下肢の治療が必要と判断し，2018/06/08 右下肢の血管内治療が施行された．2018/06/09 の術後血管エコー上では下肢血流は改善していた. 血管内治療が非常に難渋し，カテーテル操作中に出血等もあり，Hb 値が 7.0～8.0 g/dL まで低下し，貧血のためふらふら感などの訴えもあり，退院が延期になっている状態であるとの報告を受けた.
2018/07/27	入院が長期化しているため，治験の継続は困難と判断し，治験中止とした.
2018/07/30	（SAE：Peripheral arterial occlusive disease 発現）
2018/08/13	他院退院.
2018/08/16	当院受診し，治験中止時検査実施．他院から診療情報提供書（2018/08/13 作成）入手.「右下肢の疼痛に対して血管内治療（EVT）施行し，右総大腿動脈，浅大動脈にステント留置し，右下肢の血流は著明に改善したが，今度は左下肢の安静時痛も出現あり．貧血の改善で，疼痛も改善するかと経過観察していたが，改善がみられず．2018/07/30 に左下肢に対しても血管内治療を施行し，改善傾向にあり，術後経過良好のため，リハビリ施行後に退院.」との報告を受けた.

治験責任医師コメント

Peripheral arterial occlusive disease（2018/05/21 発現）：合併症の予測される範囲内での事象と考えられるため，因果関係は否定できると判断する.

Anaemia（2018/06/22 発現）：原疾患「腎性貧血」及びカテーテル治療中の出血による事象と考えられるため，治験薬との因果関係は否定できると判断する.

Peripheral arterial occlusive disease（2018/07/30 発現）：合併症の予測される範囲内での事象と考えられるため，因果関係は否定できると判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

なし

被験者識別コード J204602：Catheter site infection（カテーテル留置部位感染）

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					
Catheter site infection カテーテル留置部位感染	CAPD exit part infection	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/27 （78 日目）	2018/10/5 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（時期）： 腎性貧血（2015/08/07～持続），慢性腎不全（2015/08/07～持続），腹膜透析（PD）カテーテル出口部肉芽（2018/07/04～2018/07/17），第 2 カフ挿入創肉芽（2018/07/23～2018/07/23），PD カテーテル出口部肉芽切除（2018/07/17），第 2 カフ挿入創肉芽切除（2018/07/23）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（10 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），SPIRONOLACTONE（100 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（1.5 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），ISOSORBIDE DINITRATE（40 mg/日），FERROUS FUMARATE（100 mg/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），ANGELICA ARCHANGELICA ROOT; ASTRAGALUS SPP. ROOT; ATRACTYLODES LANCEA RHIZOME; BUPLEURUM FALCATUM ROOT; DIMOCARPUS LONGAN ARIL; GARDENIA JASMINOIDES FRUIT; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PANAX GINSENG ROOT; POLYGALA TENUIFOLIA ROOT; PORIA COCOS SCLEROTIUM; SAUSSUREA LAPPA ROOT; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME; ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT; ZIZIPHUS JUJUBA VAR. SPINOSA SEED（7.5 g/日），AZILSARTAN（40 mg/日），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），LEVOMENTHOL（適量，頓用），CAMPHOR（適量，頓用），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CEFDITOREN PIVOXIL（200 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（40 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（30 mL，1 回），WARFARIN POTASSIUM（1.5 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（10 mL，1 回），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
2018/05/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/06～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/04～2018/10/05	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/06	同意取得
2018/05/11	治療期間開始

日付	内容
2018/07/04	PD カテーテル出口部に肉芽形成あり．様子観察とした．
2018/07/10	外科コンサルし，2018/07/17 局所麻酔下にて肉芽切除予定となった．2018/07/11 よりワルファリンカリウム 1.5 mg 中止．
2018/07/17	局所麻酔下（リドカイン塩酸塩水和物 30 mL）にて肉芽切除し培養提出，創洗浄実施．ワルファリンカリウム 1.5 mg 再開．セフジトレンピボキシル 200 mg，酪酸菌製剤 40 mg，疼痛時ロキソプロフェンナトリウム水和物 60 mg 内服開始．
2018/07/23	第 2 カフ挿入創に肉芽形成あり．局所麻酔下（リドカイン塩酸塩水和物 10 mL）にて肉芽切除，創洗浄実施．
2018/07/24	7/17 培養部よりセラチア菌検出．創洗浄実施．同日よりセフジトレンピボキシルからレボフロキサシン水和物 250 mg へ変更．
2018/07/26	PD カテーテル出口部及び第 2 カフ挿入部に感染症状認めた．創洗浄実施．
2018/07/27 （SAE 発現日）	PD カテーテル出口部と第 2 カフまでの皮下に膿瘍形成．カテーテル出口部より膿瘍流出あり．今後腹膜炎発症の危険性もあるため入院し，局所麻酔下（リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤 30 mL）にて切開排膿ドナレージ実施．翌週 PD カテーテル抜去し，反対側に PD カテーテル留置を検討．炎症強ければ一時的に血液透析（HD）予定とした．2 週間程度の入院予定．メロペネム水和物 0.5 mg 点滴投与開始．
2018/07/28	熱発なし．感染拡大なし．創洗浄実施．レボフロキサシン水和物 250 mg 本日にて終了．
2018/07/30	熱発なし．感染創は連日の洗浄でクリア．
2018/07/31	感染創のコントロール可．感染兆候なし．創洗浄実施．2018/08/02 左前腕に内シャント作製予定．ワルファリンカリウム 1.5 mg 内服再開．
2018/08/01	出血少量あるが感染兆候なし．創洗浄実施．メロペネム水和物との相互作用懸念されるため，ワルファリン中止． 入院後血圧低下気味にて，同日よりアジルサルタン 40 mg から 20 mg へ減量．
2018/08/02	出血少量あるが感染兆候なし．創洗浄実施．局所麻酔下（リドカイン塩酸塩水和物 4 mL，リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤 3 mL）にて左前腕内シャント作製術施行．ヘパリンナトリウム 2000 単位静脈注射．HD 可となるまで 2〜3 週間かかるため，それまで PD 継続．
2018/08/03	出血少量あるが感染兆候なし．創洗浄実施．左前腕シャント音良好．
2018/08/04〜08/05	創洗浄実施．感染兆候なし．
2018/08/06	創ドレーン全抜去し，洗浄後コメガーゼ挿入．
2018/08/07	創コメガーゼ汚染あり培養へ．洗浄実施．本日よりアジルサルタン中止．
2018/08/08	メロペネム水和物 0.5 g 点滴投与，本日にて終了． 生食洗浄に加え，シャワー浴 1 日 2 回開始．創感染兆候なし．シャント訓練開始．血圧 90 mmHg 台が続いているため，本日より PD ミッドペリック 135+250 だったものを 135 のみに変更．
2018/08/10〜08/12	血圧コントロールのためドロキシドパ 300 mg 開始．無機リン（P）

日付	内容
2018/08/10～08/12（続き）	6.1 mg/dL と上昇あり，炭酸ランタン水和物 1500 mg へ増量.
2018/08/13	カリウム（K）3.1 mEq/L にて L-アスパラギン酸カリウム 900 mg 開始.
2018/08/14	2018/08/07 実施した培養結果，コリネバクテリウム属菌検出．開放創は肉芽盛り上がってきており，引き続き積極的な創シャワー浴を実施するよう指示.
2018/08/15	創感染兆候なし.
2018/08/16	本日にて生食洗浄終了．シャワー浴 1 日 2 回のみ.
2018/08/17	創部経過良好にて，ワルファリンカリウム 1.5 mg 再開.
2018/08/21	創状態良好．ゲンタマイシン硫酸塩をシャワー後 1 日 2 回塗布開始.
2018/08/22	退院．シャントは未使用.
2018/09/07	鼠径ヘルニアにて，他院入院し緊急手術実施．朝まで PD 実施していたが，術後より HD 開始．本日よりすべての併用薬剤中止．治験薬投与せず.
2018/09/10	炭酸ランタン水和物，沈降炭酸カルシウム以外の併用薬剤再開．ゲンタマイシン硫酸塩をシャワー後 1 日 2 回塗布開始．治験薬 600 mg 再開.
2018/09/27	術後の安静及び経過観察のため当院へ転院し，2 週間の予定で入院となった．PD 出口部生食洗浄 1 日 1 回開始.
2018/10/01	PD 再開．HD 中止．PD 出口部生食洗浄本日にて終了.
2018/10/05	PD 実施状況問題なく，カテーテル周辺に感染兆候なし．退院となった．本事象は，転帰回復と判断した.

治験責任医師コメント

感染による事象のため，治験薬との因果関係は否定する．投与薬剤間の相互作用なし．一時的に HD に切り替えたが，2018/10/01 より PD 再開．治験継続に問題ないと考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Catheter site granuloma（カテーテル留置部位肉芽腫），Vomiting（嘔吐），Abdominal pain upper（上腹部痛），Inguinal hernia（鼠径ヘルニア），Diarrhoea（下痢）

被験者識別コード J204602：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	Right external inguinal herunia	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/09/07 （120 日目）	2018/10/29 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：82 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（時期）： 腎性貧血（2015/08/07～持続），慢性腎不全（2015/08/07～持続），陰嚢水腫（～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FEBUXOSTAT（10 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），SPIRONOLACTONE（100 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（1.5 mg/日），REBAMIPIDE（300 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（750 mg/日），ISOSORBIDE DINITRATE（40 mg/日），FERROUS FUMARATE（100 mg/日），BETAMETHASONE VALERATE; GENTAMICIN SULFATE（適量/日），ANGELICA ARCHANGELICA ROOT; ASTRAGALUS SPP. ROOT; ATRACTYLODES LANCEA RHIZOME; BUPLEURUM FALCATUM ROOT; DIMOCARPUS LONGAN ARIL; GARDENIA JASMINOIDES FRUIT; GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PANAX GINSENG ROOT; POLYGALA TENUIFOLIA ROOT; PORIA COCOS SCLEROTIUM; SAUSSUREA LAPPA ROOT; ZINGIBER OFFICINALE RHIZOME; ZIZIPHUS JUJUBA VAR. INERMIS FRUIT; ZIZIPHUS JUJUBA VAR. SPINOSA SEED（7.5 g/日），AZILSARTAN（40 mg/日），DIPHENHYDRAMINE（適量，頓用），LEVOMENTHOL（適量，頓用），CAMPHOR（適量，頓用），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CEFDITOREN PIVOXIL（200 mg/日），CLOSTRIDIUM BUTYRICUM（40 mg/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（30 mL，1 回），WARFARIN POTASSIUM（1.5 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（10 mL，1 回），LEVOFLOXACIN（250 mg/日），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（30 mL，1 回），MEROPENEM TRIHYDRATE（0.5 g/日），VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（1.5 mg/日），AZILSARTAN（20 mg/日），HEPARIN SODIUM（2000 U，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE（3 mL，1 回），LIDOCAINE HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE（4 mL，1 回），DROXIDOPA（300 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），POTASSIUM ASPARTATE（900 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），AZILSARTAN（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
2018/05/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/06～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/04～2018/10/28	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/06	同意取得
2018/05/11	治療期間開始
2018/09/07 （SAE 発現日）	腹膜透析（PD）実施後朝より腹痛出現あり．更に嘔気も出現したため，10:15 救急車にて当院搬送．11:10 ブチルスコポラミン臭化物注 20 mg 静注し，ビタミン B_1・糖・電解質・アミノ酸液 500 mL 開始．右陰嚢部腫脹あり．12:10 外科医診察し，用手で還納試みるが戻らず，CT 撮影にて右鼠径ヘルニアの陥頓状態であることが判明，緊急手術が必要と判断された．13:30 疼痛強く，ペンタゾシン 15 mg 筋注．閉塞のため点滴ルート抜去し，他院転院となった． 高度治療室（HCU）へ救急搬送され緊急手術実施．術後診断は右外鼠径ヘルニア．15 cm ほどの小腸が壊死しており切除，機能的端々吻合施行し Bassini 法にて補強．術後人工呼吸器装着し，血液透析（HD）導入開始．PD 中断．本日よりすべての併用薬剤中止．治験薬投与せず． セフメタゾールナトリウム 1 g 点滴，オメプラゾールナトリウム 20 mg 静注．
2018/09/08	人工呼吸器抜管し覚醒．治験薬投与せず．セフメタゾールナトリウム 1 g 点滴，オメプラゾールナトリウム 20 mg 静注．
2018/09/09	治験薬投与せず．セフメタゾールナトリウム 1 g 点滴，オメプラゾールナトリウム 20 mg 静注．
2018/09/10	一般病棟へ転棟．炭酸ランタン水和物，沈降炭酸カルシウム以外の併用薬剤再開．治験薬 600 mg 再開．オメプラゾールナトリウム 20 mg 静注．
2018/09/12	水分フリーにて開始．
2018/09/13	重湯開始したが，鮮血まじりの水様便 10 回あり．
2018/09/14	Hb 値 8.6g/dL．RBC 2 単位輸血．ラクトミン製剤 9 g 開始．
2018/09/15	上下部内視鏡実施したが，明らかな活動性の出血源なし．ワルファリン中止．
2018/09/18	2018/09/14 検査結果にて CD 抗原陽性．症状なく臨床的な意義はないが，念のためメトロニダゾール 250 mg 開始．
2018/09/19	重湯再開．
2018/09/20	5 分粥開始．炭酸ランタン水和物，沈降炭酸カルシウム再開．
2018/09/25	ワルファリン再開．
2018/09/27	術後の安静及び経過観察のため当院へ転院し，2 週間の予定で入院となった．創部フリーとなっており，創痛ほぼなし． 透析全粥食，飲水制限 600 cc と治験責任医師指示．筋力低下あり運動療法開始となった．
2018/09/28	メトロニダゾール 250 mg 飲みきり終了．ビフィズス菌整腸剤 3 錠開始．
2018/10/01	PD 再開．HD 中止．
2018/10/05	術後状態問題なく退院．
2018/10/29	創状態問題なく，転帰回復と判断．

治験責任医師コメント

合併症である陰嚢水腫との関係はあると考えるが，治験薬との因果関係は否定する．投与薬剤間の相互作用なし．一時的に HD に切り替えたが，2018/10/01 より PD 再開した．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Catheter site granuloma（カテーテル留置部位肉芽腫），Vomiting（嘔吐），Catheter site infection（カテーテル留置部位感染），Abdominal pain upper（上腹部痛），Diarrhoea（下痢）

被験者識別コード J204701：Gastric polyps（胃ポリープ）

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					
Gastric polyps 胃ポリープ	Gastric hyperplastic polyp	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/25（106 日目）	2018/10/29 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：44 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（時期）： 腎性貧血（2010/04/22～持続），慢性腎不全（2010/04/22～持続），高血圧（2010/05/-～持続），低カルシウム血症（2010/04/-～持続），高リン血症（2010/04/-～持続），下肢痙攣（2016/05/-～持続），そう痒症（2010/04/30～持続），皮脂欠乏症（2010/04/30～持続），心房中隔欠損（2014/04/22～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.5 µg/日），FUROSEMIDE（160 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（2 g/日），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 µg/日），DIFLUCORTOLONE VALERATE（適量，頓用），HEPARINOID（適量，頓用），FERRIC CITRATE（2250 mg/日），FERRIC CITRATE（1000 mg/日），LANTHANUM CARBONATE（1000 mg/日），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（5 mg/日），LIDOCAINE（10 mL，1 回），DIMETICONE（10 mL，1 回），LIDOCAINE（1 g，1 回），INDIGO CARMINE（12 mL，1 回），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），IMIDAPRIL HYDROCHLORIDE（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
2018/04/11～	MT-6548	300 mg/日
2018/04/26～2018/09/25	MT-6548	150 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/14	同意取得
2018/04/11	治療期間開始
2018/05/30	胃痛を伴う胃不快感の症状が発現した.
2018/06/06	規定来院で受診の際，胃不快感がひどくなり，睡眠中も覚醒するとの訴えあり．腎臓内科担当医から消化器科外来へ上部内視鏡検査を含め，診察を依頼.
2018/06/13	消化器科担当医から病理検査の結果説明で，胃過形成ポリープの診断．病変は良性だが，増大や出血のリスクがあるため，内視鏡的切除を勧められた. 内視鏡検査結果：咽喉頭，十二指腸；異常なし，食道；食道裂孔ヘルニア滑脱型，胃；隆起物病変を 3 片生検施行，良性の診断.
2018/07/25	消化器科外来を受診．2018/09/03 に入院，2018/09/04 に内視鏡的粘

日付	内容
2018/07/25（続き） （SAE 発現日）	膜切除の手術予定が決まったため，重篤な有害事象と判断した.
2018/09/03	手術予定のため入院.
2018/09/04	内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）にて，胃過形成ポリープ切除術施行．術後，時折心窩部痛あり.
2018/09/10	上部消化管内視鏡検査（EGD）実施．出血傾向なし，貧血の増悪なし，心窩部痛も軽度で自制内であるため（入院期間の延長なし），軽快にて本日退院となった.

治験責任医師コメント

被験者は，以前から一時的な胃の不快感の自覚症状があったが，すぐに消失していたため，臨床的意義はなかった．今回も同様の自覚症状だが継続するため精査したところ，偶発的に当該有害事象を確認した．当該ポリープは，その大きさから治験薬投与期間中に発現したとは考えにくい．従って，当該事象と治験薬との因果関係はないと考えられる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Abdominal discomfort（腹部不快感），Hiatus hernia（裂孔ヘルニア），Orthostatic hypotension（起立性低血圧），Weight decreased（体重減少），Abdominal pain upper（上腹部痛），Blood potassium decreased（血中カリウム減少）

2.7.6.28　国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J04 試験）

添付資料：5.3.5.2—2　評価資料

2.7.6.28.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.28－1 に示した.

表 2.7.6.28－1　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 相臨床試験
試験番号	MT-6548-J04
試験実施国，実施施設数	日本，25 施設
試験実施期間	2018 年 3 月 5 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 12 月 17 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 III 相
目的	血液透析期慢性腎臓病に伴う貧血を有し，赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤による治療を受けていない患者を対象に，MT-6548 による Hb 値の改善維持効果及び安全性を検討する.
試験デザイン	多施設共同，非対照，非盲検  スクリーニング期間開始日以降，治療期間終了日の血液学的検査の採血終了まで，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，治療期間終了日の血液学的検査の採血終了まで，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 2.7.6.28－1　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 20 名 ［解析時］ 有効性解析対象集団｛最大の解析対象集団（以下，FAS)｝：24 名 安全性解析対象集団：24 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) 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に少なくとも以下の期間 ESA 製剤の投与を受けていない患者．ただし，ESA 製剤の投与を受けている患者は，同意取得後に投与を中止し，スクリーニング期間開始日前に少なくとも以下の期間 Wash-out を実施する． ✓ 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）：1 週間 ✓ ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）：2 週間 ✓ エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）：4 週間 (5) スクリーニング期間の平均 Hb 値（最新 2 回の平均値）が 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の患者 (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 ［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

表 2.7.6.28－1　試験方法（続き）

項目	内容
対象（選択基準及び除外基準）（続き）	(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 2.7.6.28－1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象（選択基準及び除外基準）（続き）</td><td>(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</td></tr>
<tr><td>被験薬及び対照薬（ロット番号）</td><td>被験薬：MT-6548 錠 150 mg（ロット番号：[redacted]）
対照薬：該当しない</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>［投与方法］
1 日 1 回経口投与．食事の前後は問わないが，治療期間を通して可能な限り統一した．また，可能な限り治療期間を通して同じ時刻に服用した．
［用量］
(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．

<u>用量調節ガイドライン</u>
【MT-6548 錠の用量調節ガイドライン】
治験責任（分担）医師は，治療期間中 Hb 値をモニターし，必要に応じて治験薬の用量を調節するか投与を中断するか判断する．用量を調節するタイミングは，原則規定来院日とするが，Hb 値の推移より Hb 値の過剰な上昇や低下が懸念される場合等，必要な場合は規定外の来院日を設け，用量調節を行うこととする．
規定来院日には，HemoCue® Hb201 DM アナライザを用いて Hb 値を測定し，用量調節のための Hb 値は，原則当該測定結果を用いる．用量調節の判断に用いた Hb 値を症例報告書に記録する．なお，HemoCue® Hb201 DM アナライザの測定結果は，治験薬の用量調節のためのみに使用し，有効性及び安全性の解析には用いない．
Hb 値を本治験中 10.0～12.0 g/dL に改善・維持することを目標とし，以下の用量調節アルゴリズムに従う．なお，用量段階は下記のとおりとする．

<table>
<tr><th>段階</th><th>錠数</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>1</td><td>1 錠</td><td>150 mg</td></tr>
<tr><td>2</td><td>2 錠</td><td>300 mg</td></tr>
<tr><td>3</td><td>3 錠</td><td>450 mg</td></tr>
<tr><td>4</td><td>4 錠</td><td>600 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.28－1　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． MT-6548 錠の用量調節アルゴリズム ✓ 増量の間隔は原則 4 週間以上，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*），MT-6548 錠を 1 錠減量する． ✓ Hb 値が 10.0 g/dL 未満の場合，MT-6548 錠を 1 錠増量する．ただし，Hb 値の急速な上昇（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合*）を伴っている場合は増量せず，1 錠減量する． ✓ Hb 値が 11.5 g/dL を超えた場合，MT-6548 錠を 1 錠減量する． ✓ 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，MT-6548 錠の投与を中断し，12.0 g/dL 以下になった後に 1 錠減量した上で MT-6548 錠の投与を再開する． ✓ Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合は，MT-6548 錠の投与を中断し，12.0 g/dL 以下になった後に 1 錠減量した上で MT-6548 錠の投与を再開する． *当該用量調節日の 3～5 週前に測定された Hb 値のうち，4 週前に最も近い Hb 値より Hb 値上昇速度を算出し，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　24 週間 後観察期間　2 週間

表 2.7.6.28－1　試験方法（続き）

項目	内容
評価項目	［有効性］ (1) 主要な評価項目 1) 治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値 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 4) 目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）に到達するまでに要した治療期間開始日からの日数 5) Hb 値の上昇速度 (2) その他の評価項目 1) 治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量 2) 治療期間各時点の Hb 値がベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合 3) ESA 製剤による救済治療を受けた被験者の割合 4) 赤血球輸血による救済治療を受けた被験者の割合 5) 治験薬の投与量 6) 治験薬の用量調節の累計回数 7) 鉄剤の投与量 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 9) 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 10) 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 11) 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 2.7.6.28－2 に示した.

表 2.7.6.28－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法	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)　主要な評価項目 1)　治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値 治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値について，その記述統計量を算出した．反復測定混合モデル（以下，MMRM）を用いて各評価時期の平均 Hb 値をモデル化した上で，治療期間 20 週及び 24 週の平均 Hb 値を求め，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その両側 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，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）の被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を示した． 4)　目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）に到達するまでに要した治療期間開始日からの日数 目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）に到達するまでに要した治療期間開始日からの日数について，記述統計量を算出した． 5)　Hb 値の上昇速度 Hb 値の上昇速度（g/dL/week）について記述統計量を算出した． (2)　その他の評価項目 1)　治療期間各時点の Hb 値がベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合 治療期間各評価時期の Hb 値がベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を示した． 2)　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，1 日平均服用量の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処方に基づく 1 日投与量ごとの各被験者数とその割合及び割合の 95%信頼区間を示した． 3)　治験薬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 2.7.6.28－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	4) 鉄関連指標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，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，LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した． 5) 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の測定値，ベースラインからの変化量を求め，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について，MMRM により LSMean とその標準誤差及び両側 95%信頼区間を算出した． 安全性：安全性解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した． (1) 有害事象及び副作用 有害事象，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）及び発現割合を算出した．また，国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） Version: 20.1（以下，同様）の器官別大分類（以下，SOC）及び基本語（以下，PT）で分類される個別の有害事象の発現被験者数，発現割合を算出した． 有害事象及び副作用について，程度別，発現時期（12 週間隔）別，有害事象発現時までの累積投与量別及び休薬前後別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現被験者数及び発現割合を算出した． 有害事象及び副作用について，発現直前の投与量別に，全体，SOC 及び PT で分類される個別の事象に対する発現件数及び各投与量の総曝露期間に対する発現率を算出した． (2) 臨床検査値，安静時標準 12 誘導心電図，標準化透析量（以下，Kt/V），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について記述統計量を算出し，計数値は治療期間各評価時期における判定結果ごとの頻度集計を行った． (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 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及び両側 95%信頼区間を示した．

表 2.7.6.28－1　試験方法（続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(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及び両側 95%信頼区間を示した．

表 2.7.6.28－2　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]
		開始日	来院2	開始日[d]	2週	4週	6週	8週	10週	12週	16週	20週	24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	FU
許容範囲（日）	－	－	－	－	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±7	±7	±7	＋7又は＋14[e]	＋7
手順/評価															
同意取得	X														
選択/除外基準	X	X	X	X											
患者背景及び病歴	X			X											
身長				X											
ドライウェイト，体重[f]				X						X			X	X	
葉酸及びビタミン B_{12} [g]		X													
妊娠検査 [i]		X											X	X	
血液学的検査[g][h][j]		X	X [k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液生化学検査 [g][h][l]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C反応性蛋白[g][h]		X		X									X	X	
鉄関連指標 [g][h]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ヘプシジン[h]				X	X	X	X			X			X	X	
EPO [h]				X	X	X	X			X			X	X	
VEGF[h]				X						X			X	X	
バイタルサイン[g][h][m]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
安静時標準12誘導心電図 [h][n]				X									X	X	
眼底検査 [e]		X										X		X	
胸部X線検査 [e]		X										X		X	
血液透析時間				X									X	X	
QOL指標（EQ-5D-5L，KDQOL）				X						X			X	X	
有害事象調査				X	X	X	X	X	X	X	X	X	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										
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
MT-6548錠 [p][q]				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] 治験薬投与前に実施した（ただし，有害事象調査は治験薬投与後より開始した）．
[e] 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．
[f] 体重は透析の前後で測定した．
[g] 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．
[h] 治療期間中の検査は，透析日の透析前に実施した．
[i] 妊娠可能な女性のみ行った．
[j] Hb 値は仰臥位で採血した検体を用いて測定した．
[k] Hb 値のみ測定した．
[l] 尿素窒素のみ，治療期間開始日，治療期間 24 週及び治療期間中止日は透析の前後で測定した．
[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，座位にて測定した．
[n] 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．
[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] 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．
[q] 用量を調節するタイミングは，原則規定来院日とするが，Hb 値の推移より Hb 値の過剰な上昇や低下が懸念される場合等，必要な場合は規定外の来院日を設け，用量調節を行うこととした．

2.7.6.28.2　結果の要約

2.7.6.28.2.1　被験者の内訳

同意登録被験者数は 30 名，そのうち 6 名が治療期間移行前に脱落し，24 名が治療期間へ移行した．治療期間中に中止した被験者は 3 名であり，21 名は治療期間を完了した．

治療期間中に中止した被験者の割合及び理由を表 2.7.6.28－3，休薬に至った理由を表 2.7.6.28－4 に示した．

治療期間中に中止した被験者の割合は，12.5%（3／24 名）であった．中止理由は，「有害事象」が 2 名及び「その他，治験責任（分担）医師の判断」が 1 名であった．なお，「その他，治験責任（分担）医師の判断」により中止した 1 名の中止理由の詳細は，「Blood transfusion was necessary in order to improve the Hb level, and treatment of the study was discontinued.」と報告された．

休薬に至った被験者は 7 名であり，休薬理由は，「Hb 値の推移」が 3 名，「用量調節アルゴリズムに準じた休薬」が 2 名及び「有害事象」が 2 名であった．

有効性の解析対象集団は FAS とした．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 2.7.6.28－5 に示した．症例検討会の結果，治療期間に移行した 24 名すべてを FAS 及び安全性解析対象集団とした．

表 2.7.6.28－3　治療期間中に中止した被験者の割合及び理由（治療期間移行例）

	Statistic	MT-6548 (N=24)
Subject discontinued during treatment period	n (%)	3 (12.5)
Primary reason for discontinuation		
Subject withdrawal of consent	n (%)	0 (0.0)
Inappropriate for participating in the study	n (%)	0 (0.0)
Adverse Events	n (%)	2 (8.3)
Hyperviscosity syndrome, difficult to control of Hb within target range	n (%)	0 (0.0)
No longer require hemodialysis or hemodiafiltration treatment	n (%)	0 (0.0)
Initiation of a renal transplant	n (%)	0 (0.0)
Proven to be pregnant	n (%)	0 (0.0)
Other, Investigator discretion	n (%)	1 (4.2)

Data Source: Listing 16.2.1.4
Source: t_14_1_2_1.sas

5.3.5.2—2 表 10.1—1 より引用

表 2.7.6.28－4　休薬に至った理由（治療期間移行例）

	Statistic	MT-6548 (N=24)
Number of study drug interruption during treatment period	N*	7
Based on dose adjustment algorithm	n (%)	2 (28.6)
Not based on dose adjustment algorithm	n (%)	5 (71.4)
Adverse events	n (%)	2 (28.6)
Decreased body fluid volume	n (%)	0 (0.0)
Increased body fluid volume	n (%)	0 (0.0)
Change of Hb	n (%)	3 (42.9)
Treated with maximum or minimum dose	n (%)	0 (0.0)
Other	n (%)	0 (0.0)

Note(s): N*: total number of interruption of study drug.
Note(s): Percentages are based on the total number of interruption of study drug.
Note(s): When there were plural reasons for one interruption, all reasons were counted.
Data Source: Listing 16.2.3.3
Source: t_14_1_2_2.sas

5.3.5.2—2 表 10.1—2 より引用

表 2.7.6.28－5　各解析対象集団に含まれる被験者の内訳

	Statistic	MT-6548
Subjects enrolled in Treatment Period	N	24
Subjects completed	n (%)	21 (87.5)
Subjects withdrawn	n (%)	3 (12.5)
Subjects received rescue therapy	n (%)	5 (20.8)
Subjects in FAS	n (%)	24 (100.0)
Subjects excluded from FAS	n (%)	0 (0.0)
Subjects in Safety Analysis Set	n (%)	24 (100.0)
Subjects excluded from Safety Analysis Set	n (%)	0 (0.0)

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

5.3.5.2—2 表 14.1.1.1 より引用

2.7.6.28.2.2　被験者背景

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.28－6 に示した.

被験者の性別は，男性 79.2%であった．同意取得時の年齢の平均値±SD は，63.0±12.4 歳，ドライウェイトの平均値±SD は，63.63±13.68 kg であった．ベースラインの Hb 値の平均値±SD は，9.15±1.00 g/dL であった．同意取得後に ESA 製剤を Wash-out した被験者は 79.2%であった.

表 2.7.6.28－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=24)
Sex	Male	n (%)	19 (79.2)
	Female	n (%)	5 (20.8)
Age at Informed Consent (years)		N	24
		Mean	63.0
		SD	12.4
		Median	66.0
		Minimum, Maximum	(36, 82)
	<65	n (%)	11 (45.8)
	>=65	n (%)	13 (54.2)
	<75	n (%)	19 (79.2)
	>=75	n (%)	5 (20.8)
Duration of Anemia from CKD (years)		N	24
		Mean	4.53
		SD	3.05
		Median	3.88
		Minimum, Maximum	(1.3, 12.2)
	<1	n (%)	0 (0.0)
	1<= to <5	n (%)	16 (66.7)
	>=5	n (%)	8 (33.3)
Height (cm)		N	24
		Mean	163.56
		SD	9.12
		Median	162.45
		Minimum, Maximum	(147.2, 182.5)
Dry Weight (kg)		N	24
		Mean	63.63
		SD	13.68
		Median	60.85
		Minimum, Maximum	(45.0, 108.0)

表 2.7.6.28－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=24)
BMI (kg/m²)		N	24
		Mean	23.71
		SD	4.11
		Median	23.05
		Minimum, Maximum	(17.4, 36.5)
	<25	n (%)	17 (70.8)
	>=25	n (%)	7 (29.2)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	n (%)	24 (100.0)
	Hispanic or Latino	n (%)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	0 (0.0)
Race	Asian (Japanese)	n (%)	24 (100.0)
	Asian (Other)	n (%)	0 (0.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)
Smoking Status	Never Smoked	n (%)	7 (29.2)
	Ex-Smoker	n (%)	12 (50.0)
	Current Smoker	n (%)	5 (20.8)
Etiology of CKD		N1	24
	Diabetes	n (%)	8 (33.3)
	Hypertension	n (%)	3 (12.5)
	Autoimmune/Glomerulonephritis/Vasculitis	n (%)	6 (25.0)
	Interstitial Nephritis/Pyelonephritis	n (%)	0 (0.0)
	Cystic/Hereditary/Congenital Disease	n (%)	0 (0.0)
	Neoplasms/Tumors	n (%)	0 (0.0)
	Unknown	n (%)	7 (29.2)
	Other	n (%)	0 (0.0)
Complications	Yes	n (%)	24 (100.0)
	No	n (%)	0 (0.0)
Hypertension	Yes	n (%)	22 (91.7)
	No	n (%)	2 (8.3)
Diabetes	Yes	n (%)	8 (33.3)
	No	n (%)	16 (66.7)
Dyslipidaemia	Yes	n (%)	11 (45.8)
	No	n (%)	13 (54.2)

表 2.7.6.28－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=24)
Baseline Hb (g/dL)		N	24
		Mean	9.15
		SD	1.00
		Median	9.35
		Minimum, Maximum	(5.6, 10.6)
	<9	n (%)	10 (41.7)
	9<= to <10	n (%)	10 (41.7)
	>=10	n (%)	4 (16.7)
Baseline Liver Function Test (U/L)	AST <=40 and ALT <=45	n (%)	24 (100.0)
	'AST >40 or ALT >45' and 'AST <=80 and ALT <=90'	n (%)	0 (0.0)
	AST >80 or ALT >90	n (%)	0 (0.0)
Baseline CRP (mg/dL)		N	24
		Mean	0.115
		SD	0.189
		Median	0.040
		Minimum, Maximum	(0.01, 0.93)
Baseline Serum Ferritin (ng/mL)		N	24
		Mean	303.86
		SD	194.36
		Median	271.00
		Minimum, Maximum	(56.9, 839.0)
	<100	n (%)	4 (16.7)
	>=100	n (%)	20 (83.3)
Baseline TSAT (%)		N	24
		Mean	42.0
		SD	19.3
		Median	40.5
		Minimum, Maximum	(19, 89)
	<20	n (%)	2 (8.3)
	>=20	n (%)	22 (91.7)

表 2.7.6.28－6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

	Category	Statistic	MT-6548 (N=24)
Concomitant Medications of Iron at Baseline	Yes	n (%)	2 (8.3)
	No	n (%)	22 (91.7)
Route of Iron	Oral	n (%)	0 (0.0)
	Intravenous	n (%)	2 (100.0)
Concomitant Medications of Iron-containing Phosphorus Adsorbent at Baseline	Yes	n (%)	7 (29.2)
	No	n (%)	17 (70.8)
ESA wash out	Yes	n (%)	19 (79.2)
	No	n (%)	5 (20.8)
Type of Hemodialysis at Baseline	Hemodialysis	n (%)	18 (75.0)
	Hemodiafiltration	n (%)	6 (25.0)
Duration of Hemodialysis (year)		N	24
		Mean	5.13
		SD	4.47
		Median	3.75
		Minimum, Maximum	(0.2, 15.4)
Frequency of Hemodialysis	3 x per week	n (%)	24 (100.0)
	Other	n (%)	0 (0.0)

Note(s): N1: number of subjects who had the data of the characteristic.
Note(s): The total percentages about Etiology of CKD add to more than 100 because subjects could have more than one etiology.
Listing 16.2.1.2, Listing 16.2.2.2, Listing 16.2.2.3, Listing 16.2.2.6, Listing 16.2.2.7, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.6.4
Source: t_14_1_3_1_1.sas

5.3.5.2—2 表 11.2－1 より引用

2.7.6.28.2.3　有効性

(1)　服用遵守割合

FAS の治験薬の服用遵守割合を表 2.7.6.28－7 に示した．治験薬の服用遵守割合の平均値±SD は 95.33±14.98%であった．

表 2.7.6.28－7　治験薬の服用遵守割合（FAS）

	Statistic	MT-6548 (N=24)
Compliance (%)	Mean	95.33
	SD	14.98
	Median	100.00
	Minimum, Maximum	(28.6, 100.0)
Category		
<80%	n (%)	1 (4.2)
>=80%	n (%)	23 (95.8)

Listing 16.2.3.2
Source: t_14_1_4_1_1.sas

5.3.5.2—2 表 11.3—1 より引用

(2)　貧血治療効果（改善維持効果）

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 2.7.6.28－8 に示した.

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，10.75 g/dL 及び 10.35～11.14 g/dL であり，95%CI は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった.

表 2.7.6.28－8　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	23	9.30 (0.67)	10.75	0.19	(10.35, 11.14)

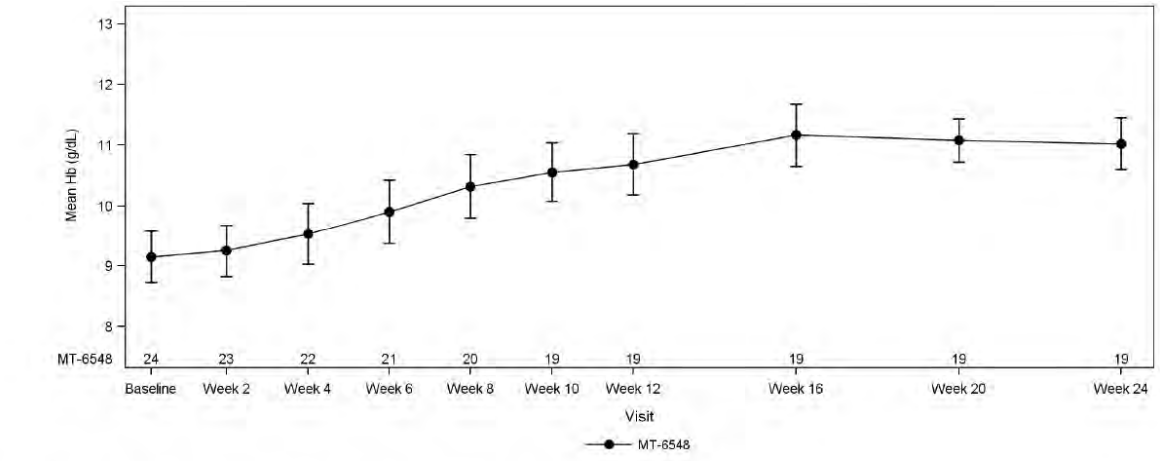
Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.1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

5.3.5.2—2 表 11.4.1—1 より引用

2)　Hb 値の推移

Hb 値の平均値の推移を図 2.7.6.28－1, Hb 値の記述統計量を表 2.7.6.28－9 に示した．また，MMRM を用いた Hb 値を表 2.7.6.28－10 に示した．

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



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table i4.2.2.1.1
Source: f_i4_2_1_1_1.sas

図 2.7.6.28－1　Hb 値の推移（FAS）

5.3.5.2—2 図 11.4.1—1 より引用

表 2.7.6.28－9　各評価時点の Hb 値の記述統計量（FAS）

Treatment Group	Visit	Absolute N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	Change from Baseline N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Baseline	24	9.15	1.00	9.35	(5.6, 10.6)	(8.73, 9.57)							
	Week 2	23	9.25	0.98	9.40	(6.9, 11.0)	(8.83, 9.68)	23	-0.05	0.71	0.00	(-1.8, 1.5)	(-0.36, 0.26)	0.729
	Week 4	22	9.53	1.14	9.50	(7.4, 11.8)	(9.03, 10.04)	22	0.21	0.96	0.10	(-1.5, 2.5)	(-0.21, 0.64)	0.311
	Week 6	21	9.90	1.16	9.90	(7.7, 11.9)	(9.37, 10.43)	21	0.54	1.04	0.40	(-1.0, 3.3)	(0.06, 1.01)	0.028
	Week 8	20	10.33	1.12	10.30	(8.1, 12.1)	(9.80, 10.85)	20	0.93	1.13	0.80	(-1.5, 3.1)	(0.40, 1.45)	0.002
	Week 10	19	10.56	1.00	10.70	(8.6, 12.0)	(10.08, 11.04)	19	1.17	1.03	1.20	(-1.0, 3.0)	(0.67, 1.67)	<0.001
	Week 12	19	10.68	1.04	11.00	(8.5, 12.1)	(10.18, 11.19)	19	1.29	1.03	1.50	(-0.7, 3.2)	(0.80, 1.79)	<0.001
	Week 16	19	11.17	1.06	11.00	(9.3, 13.1)	(10.66, 11.68)	19	1.78	1.00	1.70	(0.0, 3.6)	(1.30, 2.26)	<0.001
	Week 20	19	11.08	0.73	11.10	(9.7, 12.3)	(10.73, 11.43)	19	1.69	0.72	1.60	(0.2, 2.7)	(1.34, 2.04)	<0.001
	Week 24	19	11.03	0.88	11.10	(9.5, 12.6)	(10.60, 11.45)	19	1.64	0.81	1.60	(-0.1, 2.9)	(1.24, 2.03)	<0.001
	Week 24 (LOCF)	23	10.56	1.40	10.40	(7.4, 12.6)	(9.95, 11.17)	23	1.26	1.18	1.30	(-1.4, 2.9)	(0.75, 1.77)	<0.001

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

5.3.5.2—2 表 14.2.2.1.1 より引用

表 2.7.6.28－10　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	23	9.30 (0.67)	9.30	0.20	(8.90, 9.71)
	Week 4	22	9.32 (0.69)	9.53	0.20	(9.12, 9.94)
	Week 6	21	9.36 (0.67)	9.82	0.20	(9.41, 10.23)
	Week 8	20	9.40 (0.66)	10.19	0.21	(9.77, 10.60)
	Week 10	19	9.39 (0.68)	10.42	0.21	(10.01, 10.84)
	Week 12	19	9.39 (0.68)	10.55	0.21	(10.13, 10.97)
	Week 16	19	9.39 (0.68)	11.04	0.21	(10.62, 11.45)
	Week 20	19	9.39 (0.68)	10.95	0.21	(10.53, 11.36)
	Week 24	19	9.39 (0.68)	10.89	0.21	(10.47, 11.31)

Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes 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

5.3.5.2—2 表 14.2.2.2.1 より引用

3)　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値のベースラインからの変化量

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値のベースラインからの変化量を表 2.7.6.28－11 に示した.

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，1.60 g/dL 及び 1.20～1.99 g/dL であった.

表 2.7.6.28－11　20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の変化量（MMRM，FAS）

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	23	9.30 (0.67)	1.60	0.19	(1.20, 1.99)

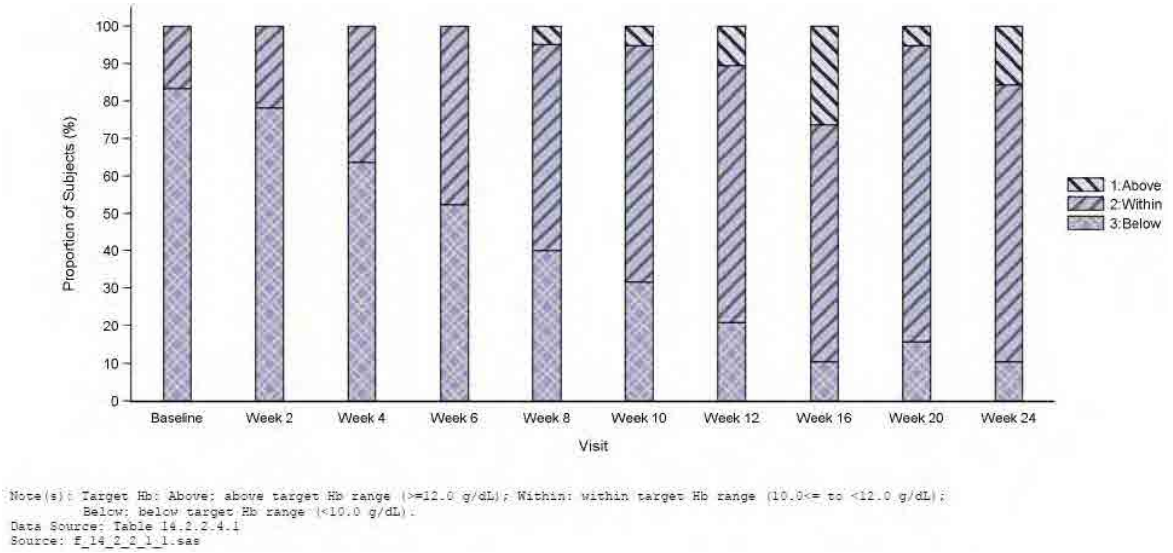
Note(s): Hb (g/dL).
Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.1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

5.3.5.2—2 表 11.4.1—2 より引用

4)　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を図 2.7.6.28－2 及び表 2.7.6.28－12 に示した.

ベースラインの Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 16.7%であり, 24 週後は, 73.7%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 14.2.2.4.1
Source: f_14_2_2_1_1.sas

図 2.7.6.28－2　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）

5.3.5.2—2 図 11.4.1—2 より引用（一部改変）

表 2.7.6.28－12　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）

		MT-6548(N=24)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline		24			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 14.25)	
	Within		4 (16.7)	(4.74, 37.38)	
	Below		20 (83.3)	(62.62, 95.26)	
Week 2		23			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 14.82)	
	Within		5 (21.7)	(7.46, 43.70)	0.317
	Below		18 (78.3)	(56.30, 92.54)	
Week 4		22			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 15.44)	
	Within		8 (36.4)	(17.20, 59.34)	0.046
	Below		14 (63.6)	(40.66, 82.80)	
Week 6		21			
	Above		0 (0.0)	(0.00, 16.11)	
	Within		10 (47.6)	(25.71, 70.22)	0.014
	Below		11 (52.4)	(29.78, 74.29)	
Week 8		20			
	Above		1 (5.0)	(0.13, 24.87)	
	Within		11 (55.0)	(31.53, 76.94)	0.020
	Below		8 (40.0)	(19.12, 63.95)	

表 2.7.6.28－12　Hb 値が目標範囲内の被験者の割合（FAS）（続き）

		MT-6548(N=24)			
Visit	Target Hb Range	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Week 10		19			
	Above		1 (5.3)	(0.13, 26.03)	
	Within		12 (63.2)	(38.36, 83.71)	0.011
	Below		6 (31.6)	(12.58, 56.55)	
Week 12		19			
	Above		2 (10.5)	(1.30, 33.14)	
	Within		13 (68.4)	(43.45, 87.42)	0.007
	Below		4 (21.1)	(6.05, 45.57)	
Week 16		19			
	Above		5 (26.3)	(9.15, 51.20)	
	Within		12 (63.2)	(38.36, 83.71)	0.021
	Below		2 (10.5)	(1.30, 33.14)	
Week 20		19			
	Above		1 (5.3)	(0.13, 26.03)	
	Within		15 (78.9)	(54.43, 93.95)	<0.001
	Below		3 (15.8)	(3.38, 39.58)	
Week 24		19			
	Above		3 (15.8)	(3.38, 39.58)	
	Within		14 (73.7)	(48.80, 90.85)	0.008
	Below		2 (10.5)	(1.30, 33.14)	

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_4_1.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.2.4.1 より引用

5)　Hb 値がベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合

Hb 値がベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合の記述統計量を表 2.7.6.28－13 に示した.

24 週後の Hb 値がベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合は 78.9%であった.

表 2.7.6.28－13　Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合（FAS）

	MT-6548(N=24)		
Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion
Week 2	23	1 (4.3)	(0.11, 21.95)
Week 4	22	4 (18.2)	(5.19, 40.28)
Week 6	21	5 (23.8)	(8.22, 47.17)
Week 8	20	9 (45.0)	(23.06, 68.47)
Week 10	19	11 (57.9)	(33.50, 79.75)
Week 12	19	13 (68.4)	(43.45, 87.42)
Week 16	19	16 (84.2)	(60.42, 96.62)
Week 20	19	16 (84.2)	(60.42, 96.62)
Week 24	19	15 (78.9)	(54.43, 93.95)

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_2_3_2_1.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—3 より引用

6)　Hb 値が目標範囲内に到達するまでに要したベースラインからの日数

Hb 値が目標範囲内に到達するまでに要したベースラインからの日数の記述統計量を表 2.7.6.28－14 に示した.

Hb 値が目標範囲内に到達するまでに要したベースラインからの日数の中央値は 57.0 日であった.

表 2.7.6.28－14　Hb 値が目標範囲内に到達するまでの日数（FAS）

Treatment Group	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	20	67.2	45.8	57.0	(8, 169)	(45.8, 88.6)

Note(s): Time (days).
Note(s): Subjects whose Hb is 10.0 g/dL or more at baseline were excluded from the analysis.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_5_1.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—4 より引用

7)　Hb 値の上昇速度

Hb 値の上昇速度（0～4 週及び 0～6 週）の記述統計量を表 2.7.6.28－15 に示した．

Hb 値の上昇速度（0～4 週）の平均値及びその 95%CI は，0.05 g/dL/week 及び -0.05～0.16 g/dL/week であった．また，回帰直線の傾きから求めた Hb 値の上昇速度（0～6 週）の平均値及びその 95%CI は，0.09 g/dL/week 及び 0.01～0.17 g/dL/week であった．

表 2.7.6.28－15　Hb 値の上昇速度（FAS）

Treatment Group	Parameter(unit)	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI
MT-6548	Rate of increase in Hb calculated from baseline and Week 4 (g/dL/week)	22	0.05	0.24	0.03	(-0.4, 0.6)	(-0.05, 0.16)
	Rate of increase in Hb calculated from baseline to Week 6 (regression) (g/dL/week)	21	0.09	0.18	0.10	(-0.2, 0.5)	(0.01, 0.17)

Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_2_2_6_1_1.sas

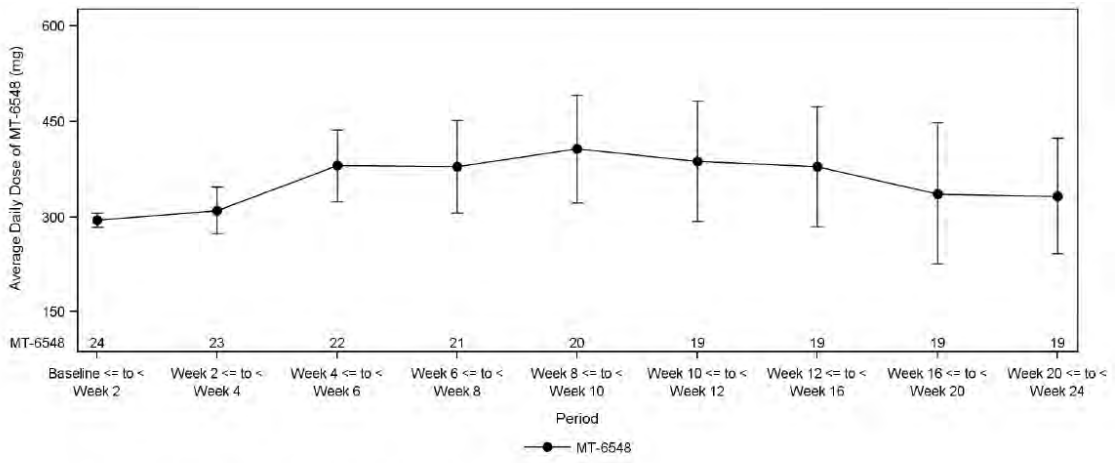
5.3.5.2—2 表 11.4.1—5 より引用

8)　治験薬の投与量

規定来院間の治験薬の 1 日平均投与量の推移を図 2.7.6.28－3，その記述統計量を表 2.7.6.28－16 に示した．また，規定来院日における治験薬の 1 日投与量の分布を図 2.7.6.28－4 及び表 2.7.6.28－17 に示した．

治験薬は，300 mg/日で投与を開始し，20 週～24 週後における治験薬の 1 日平均投与量の平均値及びその 95%CI は，332.29 mg/日及び 240.60～423.98 mg/日であった．

20 週後の治験薬の 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 5.3%，31.6%，26.3%，5.3%及び 31.6%であった．



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.
Data Source: Table 14.2.3.4.1.1
Source: f_14_2_4_1_1.sas

図 2.7.6.28－3　治験薬の 1 日平均投与量の推移（FAS）

5.3.5.2—2 図 11.4.1—3 より引用

表 2.7.6.28－16　治験薬の 1 日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	24	294.64	26.24	300.00	(171.4, 300.0)	(283.56, 305.72)
	Week 2 <= to < Week 4	23	309.78	85.53	300.00	(0.0, 450.0)	(272.80, 346.77)
	Week 4 <= to < Week 6	22	380.36	126.76	439.29	(0.0, 600.0)	(324.15, 436.56)
	Week 6 <= to < Week 8	21	378.57	159.76	450.00	(0.0, 600.0)	(305.85, 451.29)
	Week 8 <= to < Week 10	20	406.61	180.88	450.00	(150.0, 600.0)	(321.95, 491.26)
	Week 10 <= to < Week 12	19	387.41	194.97	450.00	(150.0, 600.0)	(293.43, 481.38)
	Week 12 <= to < Week 16	19	378.95	196.01	300.00	(150.0, 600.0)	(284.47, 473.42)
	Week 16 <= to < Week 20	19	336.09	231.48	300.00	(5.4, 600.0)	(224.52, 447.66)
	Week 20 <= to < Week 24	19	332.29	190.23	289.66	(103.4, 579.3)	(240.60, 423.98)

Note(s): average dose: MT-6548: average daily dose (mg).
Data Source: Listing 16.2.3.1
Source: t_14_2_3_4_1_1.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.4.1.1 より引用

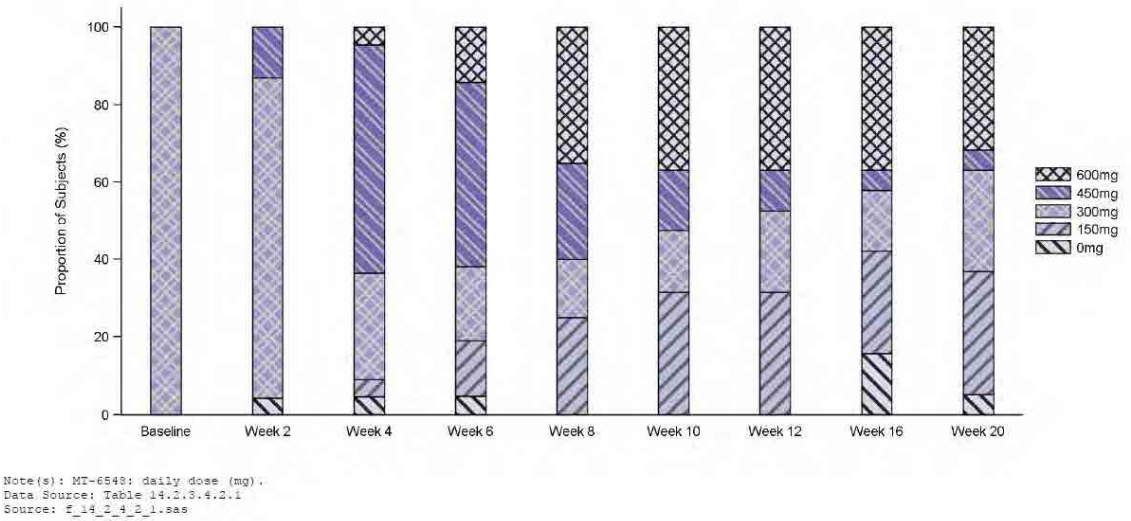


図 2.7.6.28－4　治験薬の 1 日投与量の分布（FAS）

5.3.5.2—2 図 11.4.1—4 より引用（一部改変）

表 2.7.6.28－17　治験薬の 1 日投与量の分布（FAS）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
MT-6548	Baseline		24		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
		300mg		24 (100.0)	(85.75, 100.00)
		450mg		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
	Week 2		23		
		0mg		1 (4.3)	(0.11, 21.95)
		150mg		0 (0.0)	(0.00, 14.82)
		300mg		19 (82.6)	(61.22, 95.05)
		450mg		3 (13.0)	(2.78, 33.59)
		600mg		0 (0.0)	(0.00, 14.82)
	Week 4		22		
		0mg		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
		150mg		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
		300mg		6 (27.3)	(10.73, 50.22)
		450mg		13 (59.1)	(36.35, 79.29)
		600mg		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
	Week 6		21		
		0mg		1 (4.8)	(0.12, 23.82)
		150mg		3 (14.3)	(3.05, 36.34)
		300mg		4 (19.0)	(5.45, 41.91)
		450mg		10 (47.6)	(25.71, 70.22)
		600mg		3 (14.3)	(3.05, 36.34)
	Week 8		20		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 16.84)
		150mg		5 (25.0)	(8.66, 49.10)
		300mg		3 (15.0)	(3.21, 37.89)
		450mg		5 (25.0)	(8.66, 49.10)
		600mg		7 (35.0)	(15.39, 59.22)

表 2.7.6.28－17　治験薬の 1 日投与量の分布（FAS）（続き）

Treatment Group	Visit	Dose	N	n (%)	95% CI of proportion
	Week 10		19		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 17.65)
		150mg		6 (31.6)	(12.58, 56.55)
		300mg		3 (15.8)	(3.38, 39.58)
		450mg		3 (15.8)	(3.38, 39.58)
		600mg		7 (36.8)	(16.29, 61.64)
	Week 12		19		
		0mg		0 (0.0)	(0.00, 17.65)
		150mg		6 (31.6)	(12.58, 56.55)
		300mg		4 (21.1)	(6.05, 45.57)
		450mg		2 (10.5)	(1.30, 33.14)
		600mg		7 (36.8)	(16.29, 61.64)
	Week 16		19		
		0mg		3 (15.8)	(3.38, 39.58)
		150mg		5 (26.3)	(9.15, 51.20)
		300mg		3 (15.8)	(3.38, 39.58)
		450mg		1 (5.3)	(0.13, 26.03)
		600mg		7 (36.8)	(16.29, 61.64)
	Week 20		19		
		0mg		1 (5.3)	(0.13, 26.03)
		150mg		6 (31.6)	(12.58, 56.55)
		300mg		5 (26.3)	(9.15, 51.20)
		450mg		1 (5.3)	(0.13, 26.03)
		600mg		6 (31.6)	(12.58, 56.55)

Note(s): Dose: MT-6548: daily dose (mg).
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_2_1.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.4.2.1 より引用

9)　用量調節の累計回数

24 週後までの治験薬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 2.7.6.28－18 に示した.

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 63.6%であり, 20 週～24 週後では 9.5%であった.

表 2.7.6.28－18　治験薬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=24) n (%)	95% CI of proportion
Cumulative number of dose adjustment		0		2 (8.3)	(1.03, 27.00)
		1		4 (16.7)	(4.74, 37.38)
		2		15 (62.5)	(40.59, 81.20)
		3		2 (8.3)	(1.03, 27.00)
		4		1 (4.2)	(0.11, 21.12)
Proportion of subjects by category of dose adjustment	Baseline <= to < Week 2		24		
		No change		23 (95.8)	(78.88, 99.89)
		Dose adjustment		1 (4.2)	(0.11, 21.12)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 14.25)
		Interrupt		1 (4.2)	(0.11, 21.12)
	Week 2 <= to < Week 4		23		
		No change		18 (78.3)	(56.30, 92.54)
		Dose adjustment		5 (21.7)	(7.46, 43.70)
		Increase		4 (17.4)	(4.95, 38.78)
		Decrease		0 (0.0)	(0.00, 14.82)
		Interrupt		1 (4.3)	(0.11, 21.95)
	Week 4 <= to < Week 6		22		
		No change		8 (36.4)	(17.20, 59.34)
		Dose adjustment		14 (63.6)	(40.66, 82.80)
		Increase		12 (54.5)	(32.21, 75.61)
		Decrease		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
		Interrupt		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
	Week 6 <= to < Week 8		22		
		No change		15 (68.2)	(45.13, 86.14)
		Dose adjustment		7 (31.8)	(13.86, 54.87)
		Increase		3 (13.6)	(2.91, 34.91)
		Decrease		3 (13.6)	(2.91, 34.91)
		Interrupt		1 (4.5)	(0.12, 22.84)

表 2.7.6.28－18　治験薬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=24) n (%)	95% CI of proportion
	Week 8 <= to < Week 10		22		
		No change		15 (68.2)	(45.13, 86.14)
		Dose adjustment		7 (31.8)	(13.86, 54.87)
		Increase		4 (18.2)	(5.19, 40.28)
		Decrease		3 (13.6)	(2.91, 34.91)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 10 <= to < Week 12		22		
		No change		19 (86.4)	(65.09, 97.09)
		Dose adjustment		3 (13.6)	(2.91, 34.91)
		Increase		1 (4.5)	(0.12, 22.84)
		Decrease		2 (9.1)	(1.12, 29.16)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 12 <= to < Week 16		21		
		No change		20 (95.2)	(76.18, 99.88)
		Dose adjustment		1 (4.8)	(0.12, 23.82)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 16.11)
		Decrease		1 (4.8)	(0.12, 23.82)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Week 16 <= to < Week 20		21		
		No change		17 (81.0)	(58.09, 94.55)
		Dose adjustment		4 (19.0)	(5.45, 41.91)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 16.11)
		Decrease		1 (4.8)	(0.12, 23.82)
		Interrupt		3 (14.3)	(3.05, 36.34)
	Week 20 <= to < Week 24		21		
		No change		19 (90.5)	(69.62, 98.83)
		Dose adjustment		2 (9.5)	(1.17, 30.38)
		Increase		0 (0.0)	(0.00, 16.11)
		Decrease		2 (9.5)	(1.17, 30.38)
		Interrupt		0 (0.0)	(0.00, 16.11)

表 2.7.6.28－18　治験薬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=24) n (%)	95% CI of proportion
	Baseline <= to < Week 24		24		
		No change		2 (8.3)	(1.03, 27.00)
		Dose adjustment		22 (91.7)	(73.00, 98.97)
		Increase		16 (66.7)	(44.68, 84.37)
		Decrease		11 (45.8)	(25.55, 67.18)
		Interrupt		7 (29.2)	(12.62, 51.09)

Note(s): N*: number of subjects in MT-6548 group in each period.
Note(s): Percentages in 'Cumulative number of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group.
Note(s): Percentages in 'Proportion of subjects by category of dose adjustment' are based on the number of subjects in MT-6548 group by period.
Note(s): 95%CI of proportion: 95% confidence interval of proportion is analyzed by Clopper-Pearson (Exact) method.
Data Source: Listing 16.2.3.1
Source: t_14_2_3_5_1.sas

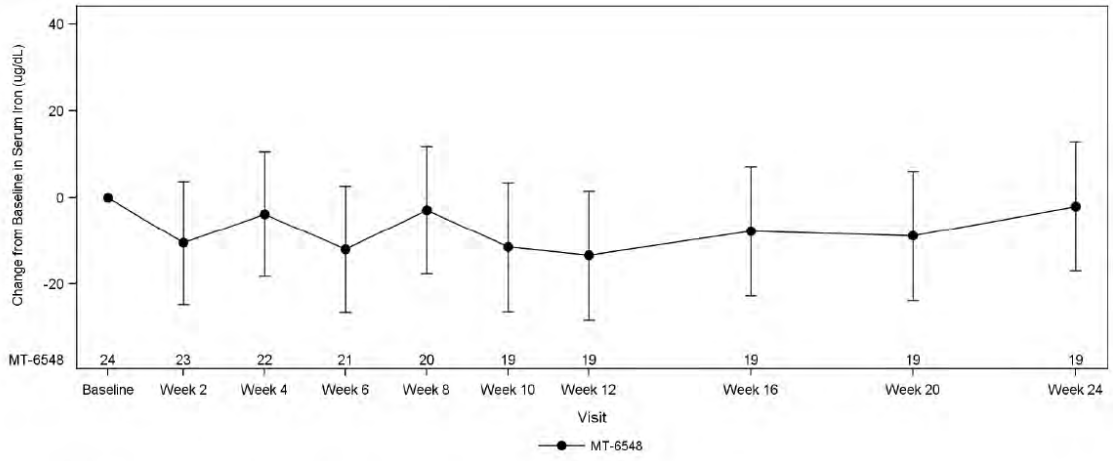
5.3.5.2—2 表 11.4.1—6 より引用

(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

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 2.7.6.28－5 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 2.7.6.28－19 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，-2.1 μg/dL 及び -17.0～12.8 μg/dL であった．



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

図 2.7.6.28－5　血清鉄のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.2—2 図 11.4.1—5 より引用

表 2.7.6.28－19　血清鉄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	N	Percent Change from Baseline LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	23	95.0 (37.6)	-10.6	7.1	(-24.8, 3.7)	23	-7.2	7.3	(-21.7, 7.2)
	Week 4	22	92.7 (36.9)	-3.8	7.2	(-18.2, 10.6)	22	-0.6	7.4	(-15.3, 14.1)
	Week 6	21	89.4 (34.3)	-12.0	7.2	(-26.6, 2.6)	21	-12.3	7.5	(-27.3, 2.6)
	Week 8	20	88.0 (34.5)	-2.9	7.3	(-17.6, 11.8)	20	0.4	7.6	(-14.8, 15.6)
	Week 10	19	87.5 (35.4)	-11.4	7.4	(-26.4, 3.5)	19	-7.9	7.8	(-23.4, 7.6)
	Week 12	19	87.5 (35.4)	-13.3	7.4	(-28.3, 1.6)	19	-8.9	7.8	(-24.3, 6.6)
	Week 16	19	87.5 (35.4)	-7.8	7.4	(-22.7, 7.1)	19	-3.9	7.8	(-19.3, 11.6)
	Week 20	19	87.5 (35.4)	-8.9	7.4	(-23.8, 6.0)	19	-4.3	7.8	(-19.7, 11.2)
	Week 24	19	87.5 (35.4)	-2.1	7.4	(-17.0, 12.8)	19	3.2	7.8	(-12.2, 18.7)

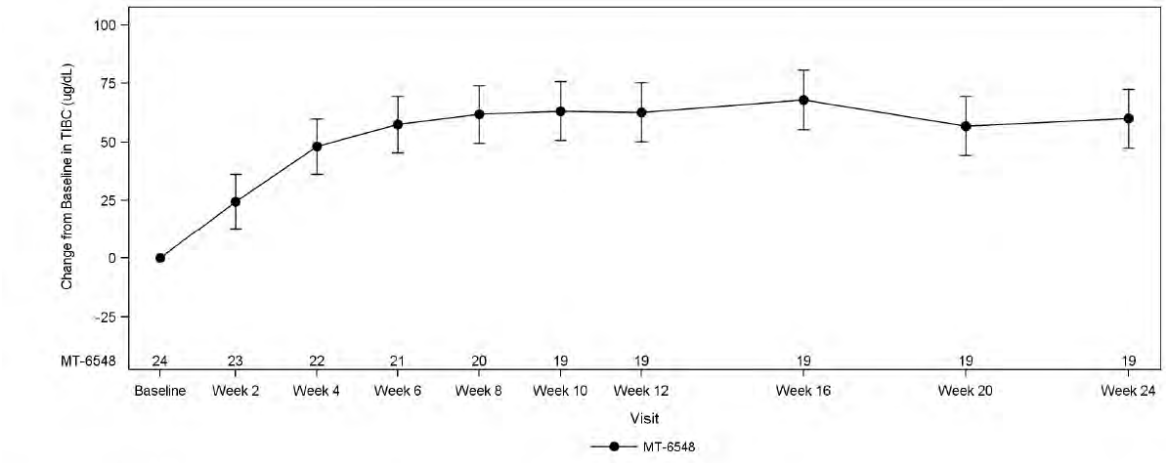
Note(s): Serum Iron (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_1.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.9.2.1 より引用

2)　TIBC

MMRM を用いた TIBC のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.28－6 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 2.7.6.28－20 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，60.0 μg/dL 及び 47.4～72.7 μg/dL であった．



Note(s): Change from baseline in TIBC (ug/dL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.2
Source: f_14_2_5_2_1.sas

図 2.7.6.28－6　TIBC のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.2—2 図 11.4.1—6 より引用

表 2.7.6.28－20　TIBC のベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

				Change from Baseline				Percent Change from Baseline		
Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	23	233.7 (33.4)	24.5	5.9	(12.9, 36.1)	23	11.3	2.5	(6.2, 16.3)
	Week 4	22	235.0 (33.5)	48.0	6.0	(36.2, 59.9)	22	21.3	2.6	(16.1, 26.4)
	Week 6	21	233.6 (33.6)	57.4	6.1	(45.3, 69.5)	21	25.5	2.6	(20.3, 30.7)
	Week 8	20	233.8 (34.5)	61.8	6.2	(49.4, 74.1)	20	27.4	2.7	(22.0, 32.7)
	Week 10	19	232.8 (35.2)	63.2	6.4	(50.6, 75.9)	19	27.9	2.7	(22.4, 33.3)
	Week 12	19	232.8 (35.2)	62.7	6.4	(50.0, 75.3)	19	27.9	2.7	(22.4, 33.3)
	Week 16	19	232.8 (35.2)	68.0	6.4	(55.4, 80.6)	19	29.8	2.7	(24.4, 35.3)
	Week 20	19	232.8 (35.2)	56.8	6.4	(44.2, 69.4)	19	25.5	2.7	(20.0, 30.9)
	Week 24	19	232.8 (35.2)	60.0	6.4	(47.4, 72.7)	19	26.7	2.7	(21.3, 32.2)

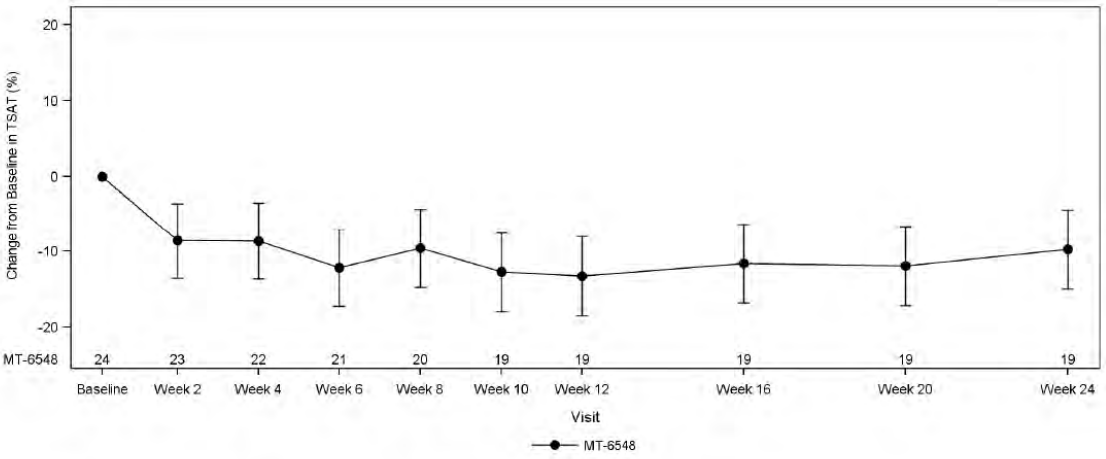
Note(s): TIBC (ug/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_2.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.9.2.2 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 2.7.6.28－7 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 2.7.6.28－21 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，-9.7%及び -15.0%～ -4.5%であった．



Note(s): Change from baseline in TSAT (%): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.3
Source: f_14_2_5_3_1.sas

図 2.7.6.28－7　TSAT のベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.2—2 図 11.4.1—7 より引用

表 2.7.6.28－21　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	23	42.1 (19.7)	-8.6	2.5	(-13.6, -3.6)	23	-17.2	6.4	(-29.9, -4.6)
	Week 4	22	40.8 (19.1)	-8.6	2.5	(-13.6, -3.6)	22	-17.2	6.5	(-30.1, -4.3)
	Week 6	21	39.9 (19.0)	-12.2	2.5	(-17.3, -7.1)	21	-29.9	6.6	(-43.0, -16.8)
	Week 8	20	39.3 (19.3)	-9.6	2.6	(-14.8, -4.4)	20	-20.5	6.7	(-33.8, -7.2)
	Week 10	19	39.4 (19.8)	-12.7	2.6	(-18.0, -7.5)	19	-26.6	6.8	(-40.2, -13.1)
	Week 12	19	39.4 (19.8)	-13.3	2.6	(-18.5, -8.0)	19	-27.1	6.8	(-40.7, -13.6)
	Week 16	19	39.4 (19.8)	-11.6	2.6	(-16.8, -6.3)	19	-24.6	6.8	(-38.2, -11.1)
	Week 20	19	39.4 (19.8)	-11.9	2.6	(-17.2, -6.7)	19	-21.3	6.8	(-34.9, -7.8)
	Week 24	19	39.4 (19.8)	-9.7	2.6	(-15.0, -4.5)	19	-15.9	6.8	(-29.4, -2.3)

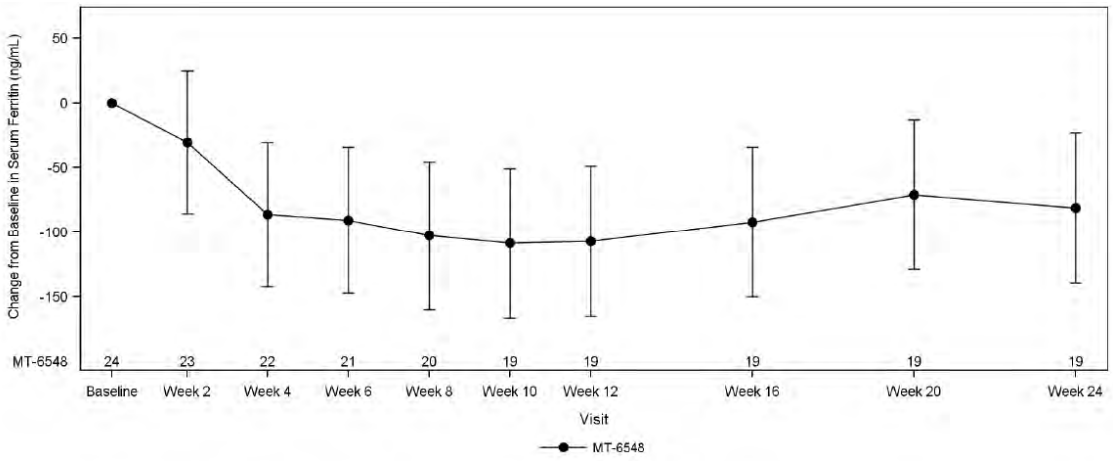
Note(s): TSAT (%).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_3.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.9.2.3 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 2.7.6.28－8 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 2.7.6.28－22 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，-81.32 ng/mL 及び -139.35～ -23.29 ng/mL であった．



Note(s): Change from baseline in Serum Ferritin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.4
Source: f_14_2_5_5_1.sas

図 2.7.6.28－8　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）

5.3.5.2—2 図 11.4.1—8 より引用

表 2.7.6.28－22　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	23	302.68 (198.64)	-30.55	27.42	(-85.76, 24.67)	23	-19.69	9.29	(-38.24, -1.13)
	Week 4	22	305.08 (202.98)	-86.39	27.85	(-142.40, -30.38)	22	-35.08	9.46	(-53.96, -16.19)
	Week 6	21	290.80 (196.33)	-90.68	28.19	(-147.33, -34.03)	21	-34.23	9.61	(-53.39, -15.06)
	Week 8	20	269.69 (175.28)	-102.81	28.54	(-160.10, -45.52)	20	-39.25	9.76	(-58.71, -19.80)
	Week 10	19	271.04 (179.98)	-108.67	28.94	(-166.69, -50.64)	19	-36.36	9.94	(-56.14, -16.58)
	Week 12	19	271.04 (179.98)	-107.18	28.94	(-165.21, -49.15)	19	-34.57	9.94	(-54.36, -14.79)
	Week 16	19	271.04 (179.98)	-92.07	28.94	(-150.09, -34.04)	19	-33.35	9.94	(-53.13, -13.57)
	Week 20	19	271.04 (179.98)	-70.93	28.94	(-128.96, -12.90)	19	-19.26	9.94	(-39.05, 0.52)
	Week 24	19	271.04 (179.98)	-81.32	28.94	(-139.35, -23.29)	19	-24.43	9.94	(-44.21, -4.65)

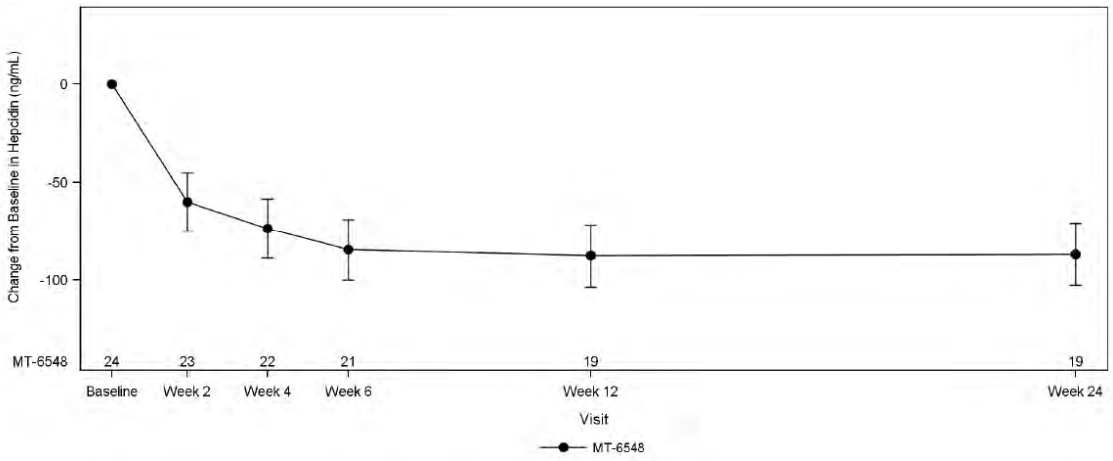
Note(s): Serum Ferritin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_4.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.9.2.4 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 2.7.6.28－9 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 2.7.6.28－23 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，-86.886 ng/mL 及び -102.828～ -70.943 ng/mL であった．



Note(s): Change from baseline in Hepcidin (ng/mL): LSMean and 95% confidence interval of the LSMean.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Table 14.2.3.9.2.5
Source: f_14_2_5_7_1.sas

図 2.7.6.28－9　ヘプシジンのベースラインからの変化量の推移（MMRM，FAS）

5.3.5.2—2 図 11.4.1—9 より引用

表 2.7.6.28－23　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	23	148.384 (92.332)	-59.961	7.432	(-74.882, -45.041)	23	-55.168	5.064	(-65.259, -45.077)
	Week 4	22	143.675 (91.635)	-73.783	7.559	(-88.946, -58.621)	22	-62.212	5.159	(-72.490, -51.933)
	Week 6	21	136.939 (88.140)	-84.577	7.686	(-99.981, -69.174)	21	-68.281	5.260	(-78.756, -57.805)
	Week 12	19	123.420 (75.724)	-87.736	7.971	(-103.679, -71.794)	19	-66.035	5.492	(-76.962, -55.109)
	Week 24	19	123.420 (75.724)	-86.886	7.971	(-102.828, -70.943)	19	-68.421	5.492	(-79.348, -57.495)

Note(s): Hepcidin (ng/mL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.4
Source: t_14_2_3_9_2_5.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.9.2.5 より引用

(4)　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 2.7.6.28－24 に示した．

治療期間中に 1 度でも鉄剤の静脈投与を使用した被験者は 8 名であり，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）からの変化量の平均値及びその 95%CI は，48.14 mg/月及び -96.37～192.65 mg/月であった．なお，鉄剤の経口投与を受けた被験者はいなかった．

表 2.7.6.28－24　鉄剤の月あたりの平均投与量の記述統計量（FAS）

			Absolute						Change from Screening Period						
Treatment Group	Iron Route	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
MT-6548	Oral	Screening period	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)								
		Baseline <= to < Week 2	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)	0	-	-(-)	-	-	(-, -)	(-, -)	-
		Week 2 <= to < Week 4	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)	0	-	-(-)	-	-	(-, -)	(-, -)	-
		Week 4 <= to < Week 6	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)	0	-	-(-)	-	-	(-, -)	(-, -)	-
		Week 6 <= to < Week 8	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)	0	-	-(-)	-	-	(-, -)	(-, -)	-
		Week 8 <= to < Week 10	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)	0	-	-(-)	-	-	(-, -)	(-, -)	-
		Week 10 <= to < Week 12	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)	0	-	-(-)	-	-	(-, -)	(-, -)	-
		Week 12 <= to < Week 16	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)	0	-	-(-)	-	-	(-, -)	(-, -)	-
		Week 16 <= to < Week 20	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)	0	-	-(-)	-	-	(-, -)	(-, -)	-
		Week 20 <= to < Week 24	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)	0	-	-(-)	-	-	(-, -)	(-, -)	-
		Baseline <= to < Week 24	0	-	-	-	(-, -)	(-, -)	0	-	-(-)	-	-	(-, -)	(-, -)	-

表 2.7.6.28－24　鉄剤の月あたりの平均投与量の記述統計量（FAS）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period					
Treatment Group	Iron Route	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	Screening period	8	64.71	89.64	0.00	(0.0, 186.4)	(-10.24, 139.65)								
		Baseline <= to < Week 2	8	51.25	78.70	0.00	(0.0, 173.9)	(-14.54, 117.04)	8	-13.46	64.71 (89.64)	73.11	0.00	(-186.4, 62.1)	(-74.58, 47.66)	0.619
		Week 2 <= to < Week 4	8	65.22	90.02	0.00	(0.0, 173.9)	(-10.03, 140.48)	8	0.52	64.71 (89.64)	96.55	0.00	(-186.4, 173.9)	(-80.20, 81.23)	0.988
		Week 4 <= to < Week 6	8	139.76	149.64	161.51	(0.0, 447.2)	(14.67, 264.86)	8	75.06	64.71 (89.64)	186.10	8.28	(-186.4, 447.2)	(-80.53, 230.64)	0.291
		Week 6 <= to < Week 8	8	116.47	132.30	105.60	(0.0, 372.7)	(5.86, 227.08)	8	51.76	64.71 (89.64)	180.13	0.00	(-186.4, 372.7)	(-98.83, 202.36)	0.443
		Week 8 <= to < Week 10	8	121.13	157.39	86.96	(0.0, 447.2)	(-10.45, 252.71)	8	56.42	64.71 (89.64)	205.13	0.00	(-186.4, 447.2)	(-115.07, 227.92)	0.462
		Week 10 <= to < Week 12	8	127.34	128.38	149.08	(0.0, 372.7)	(20.01, 234.67)	8	62.63	64.71 (89.64)	170.65	0.00	(-186.4, 372.7)	(-80.03, 205.30)	0.334
		Week 12 <= to < Week 16	8	106.63	80.63	145.98	(0.0, 173.9)	(39.22, 174.05)	8	41.93	64.71 (89.64)	117.67	27.95	(-186.4, 173.9)	(-56.44, 140.30)	0.347
		Week 16 <= to < Week 20	8	134.59	114.91	161.51	(0.0, 347.9)	(38.52, 230.66)	8	69.88	64.71 (89.64)	160.62	28.99	(-186.4, 347.9)	(-64.40, 204.17)	0.258
		Week 20 <= to < Week 24	8	112.85	117.46	115.95	(0.0, 323.0)	(14.65, 211.04)	8	48.14	64.71 (89.64)	172.85	28.99	(-186.4, 323.0)	(-96.37, 192.65)	0.457
		Baseline <= to < Week 24	8	110.78	63.80	134.07	(0.0, 173.9)	(57.44, 164.11)	8	46.07	64.71 (89.64)	121.92	78.68	(-186.4, 164.6)	(-55.86, 148.00)	0.321

表 2.7.6.28－24　鉄剤の月あたりの平均投与量の記述統計量（FAS）（続き）

			Absolute						Change from Screening Period					
Treatment Group	Iron Route	Period	N	Mean	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	N	Mean	Mean in Screening period (SD)	SD	Median	Minimum, Maximum	95% CI	p value
	Any Route	Screening period	8	64.71	89.64	0.00	(0.0, 186.4)	(-10.24, 139.65)								
		Baseline <= to < Week 2	8	51.25	78.70	0.00	(0.0, 173.9)	(-14.54, 117.04)	8	-13.46	64.71 (89.64)	73.11	0.00	(-186.4, 62.1)	(-74.58, 47.66)	0.619
		Week 2 <= to < Week 4	8	65.22	90.02	0.00	(0.0, 173.9)	(-10.03, 140.48)	8	0.52	64.71 (89.64)	96.55	0.00	(-186.4, 173.9)	(-80.20, 81.23)	0.988
		Week 4 <= to < Week 6	8	139.76	149.64	161.51	(0.0, 447.2)	(14.67, 264.86)	8	75.06	64.71 (89.64)	186.10	8.28	(-186.4, 447.2)	(-80.53, 230.64)	0.291
		Week 6 <= to < Week 8	8	116.47	132.30	105.60	(0.0, 372.7)	(5.86, 227.08)	8	51.76	64.71 (89.64)	180.13	0.00	(-186.4, 372.7)	(-98.83, 202.36)	0.443
		Week 8 <= to < Week 10	8	121.13	157.39	86.96	(0.0, 447.2)	(-10.45, 252.71)	8	56.42	64.71 (89.64)	205.13	0.00	(-186.4, 447.2)	(-115.07, 227.92)	0.462
		Week 10 <= to < Week 12	8	127.34	128.38	149.08	(0.0, 372.7)	(20.01, 234.67)	8	62.63	64.71 (89.64)	170.65	0.00	(-186.4, 372.7)	(-80.03, 205.30)	0.334
		Week 12 <= to < Week 16	8	106.63	80.63	145.98	(0.0, 173.9)	(39.22, 174.05)	8	41.93	64.71 (89.64)	117.67	27.95	(-186.4, 173.9)	(-56.44, 140.30)	0.347
		Week 16 <= to < Week 20	8	134.59	114.91	161.51	(0.0, 347.9)	(38.52, 230.66)	8	69.88	64.71 (89.64)	160.62	28.99	(-186.4, 347.9)	(-64.40, 204.17)	0.258
		Week 20 <= to < Week 24	8	112.85	117.46	115.95	(0.0, 323.0)	(14.65, 211.04)	8	48.14	64.71 (89.64)	172.85	28.99	(-186.4, 323.0)	(-96.37, 192.65)	0.457
		Baseline <= to < Week 24	8	110.78	63.80	134.07	(0.0, 173.9)	(57.44, 164.11)	8	46.07	64.71 (89.64)	121.92	78.68	(-186.4, 164.6)	(-55.86, 148.00)	0.321

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

5.3.5.2—2 表 14.2.3.6.1 より引用

(5)　鉄剤の投与を受けた被験者の割合

鉄剤の投与を受けた被験者の割合を表 2.7.6.28－25 に示した．

鉄剤の静脈投与を受けた被験者の割合は，スクリーニング期間の 12.5%に対し，20 週～24 週後では 23.8%であった．なお，鉄剤の経口投与を受けた被験者はいなかった．

表 2.7.6.28－25　鉄剤の投与を受けた被験者の割合（FAS）

		MT-6548(N=24)			
Iron Route	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from S
Oral	Screening period	24	0(0.0)	(0.00, 14.25)	
	Baseline <= to < Week 2	24	0(0.0)	(0.00, 14.25)	-
	Week 2 <= to < Week 4	23	0(0.0)	(0.00, 14.82)	-
	Week 4 <= to < Week 6	22	0(0.0)	(0.00, 15.44)	-
	Week 6 <= to < Week 8	22	0(0.0)	(0.00, 15.44)	-
	Week 8 <= to < Week 10	22	0(0.0)	(0.00, 15.44)	-
	Week 10 <= to < Week 12	22	0(0.0)	(0.00, 15.44)	-
	Week 12 <= to < Week 16	21	0(0.0)	(0.00, 16.11)	-
	Week 16 <= to < Week 20	21	0(0.0)	(0.00, 16.11)	-
	Week 20 <= to < Week 24	21	0(0.0)	(0.00, 16.11)	-
	Baseline <= to < Week 24	24	0(0.0)	(0.00, 14.25)	-
Intravenous	Screening period	24	3(12.5)	(2.66, 32.36)	
	Baseline <= to < Week 2	24	3(12.5)	(2.66, 32.36)	1.000
	Week 2 <= to < Week 4	23	3(13.0)	(2.78, 33.59)	1.000
	Week 4 <= to < Week 6	22	5(22.7)	(7.82, 45.37)	0.317
	Week 6 <= to < Week 8	22	5(22.7)	(7.82, 45.37)	0.317
	Week 8 <= to < Week 10	22	4(18.2)	(5.19, 40.28)	0.655
	Week 10 <= to < Week 12	22	5(22.7)	(7.82, 45.37)	0.317
	Week 12 <= to < Week 16	21	6(28.6)	(11.28, 52.18)	0.180
	Week 16 <= to < Week 20	21	6(28.6)	(11.28, 52.18)	0.180
	Week 20 <= to < Week 24	21	5(23.8)	(8.22, 47.17)	0.414
	Baseline <= to < Week 24	24	7(29.2)	(12.62, 51.09)	0.102

表 2.7.6.28－25　鉄剤の投与を受けた被験者の割合（FAS）（続き）

		MT-6546(N=24)			
Iron Route	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from S
Any Route	Screening period	24	3(12.5)	(2.66, 32.36)	
	Baseline <= to < Week 2	24	3(12.5)	(2.66, 32.36)	1.000
	Week 2 <= to < Week 4	23	3(13.0)	(2.78, 33.59)	1.000
	Week 4 <= to < Week 6	22	5(22.7)	(7.82, 45.37)	0.317
	Week 6 <= to < Week 8	22	5(22.7)	(7.82, 45.37)	0.317
	Week 8 <= to < Week 10	22	4(18.2)	(5.19, 40.28)	0.655
	Week 10 <= to < Week 12	22	5(22.7)	(7.82, 45.37)	0.317
	Week 12 <= to < Week 16	21	6(28.6)	(11.28, 52.18)	0.180
	Week 16 <= to < Week 20	21	6(28.6)	(11.28, 52.18)	0.180
	Week 20 <= to < Week 24	21	5(23.8)	(8.22, 47.17)	0.414
	Baseline <= to < Week 24	24	7(29.2)	(12.62, 51.09)	0.102

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): p value from S: p value from screening period.
Note(s): p value from S is analyzed by McNemar test.
Data Source: Listing 16.2.4.3
Source: t_14_2_3_7_1.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.7.1 より引用

(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

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 2.7.6.28－26 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，ベースラインで 95.8%であり，24 週後では 89.5%であった.

表 2.7.6.28－26　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=24)			
Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion	p value from B
Baseline	24	23(95.8)	(78.88, 99.89)	
Week 2	23	21(91.3)	(71.96, 98.93)	0.317
Week 4	22	20(90.9)	(70.84, 98.88)	0.317
Week 6	21	17(81.0)	(58.09, 94.55)	0.083
Week 8	20	18(90.0)	(68.30, 98.77)	0.317
Week 10	19	15(78.9)	(54.43, 93.95)	0.083
Week 12	19	15(78.9)	(54.43, 93.95)	0.083
Week 16	19	15(78.9)	(54.43, 93.95)	0.083
Week 20	19	17(89.5)	(66.86, 98.70)	0.564
Week 24	19	17(89.5)	(66.86, 98.70)	0.564

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.
Data Source: Listing 16.2.4.5
Source: t_14_2_3_8_1.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.8.1 より引用

(7)　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 2.7.6.28－27，表 2.7.6.28－28，表 2.7.6.28－29，表 2.7.6.28－30，表 2.7.6.28－31 及び表 2.7.6.28－32 に示した．

MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，1.5 fL 及び 0.2～2.7 fL であった．

MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，0.49 pg 及び -0.10～1.08 pg であった．

MMRM を用いたヘマトクリットの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，4.55%及び 3.28%～5.82%であった．

MMRM を用いた RBC の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，$42.0\times10^4/\mu L$ 及び $28.8\times10^4/\mu L$～$55.3\times10^4/\mu L$ であった．

MMRM を用いた網状赤血球数の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，$2.40\times10^4/\mu L$ 及び $1.65\times10^4/\mu L$～$3.14\times10^4/\mu L$ であった．

MMRM を用いた網状赤血球率の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，5.6‰及び 2.9‰～8.4‰であった．

表 2.7.6.28－27　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
MT-6548	Week 2	23	96.1 (5.5)	0.8	0.6	(-0.4, 2.0)
	Week 4	22	95.9 (5.5)	1.8	0.6	(0.6, 3.0)
	Week 6	21	96.0 (5.5)	2.1	0.6	(0.9, 3.4)
	Week 8	20	95.8 (5.5)	2.6	0.6	(1.4, 3.9)
	Week 10	19	95.9 (5.6)	2.6	0.6	(1.3, 3.8)
	Week 12	19	95.9 (5.6)	2.8	0.6	(1.5, 4.0)
	Week 16	19	95.9 (5.6)	2.4	0.6	(1.1, 3.6)
	Week 20	19	95.9 (5.6)	1.4	0.6	(0.1, 2.7)
	Week 24	19	95.9 (5.6)	1.5	0.6	(0.2, 2.7)

Note(s): Mean Corpuscular Volume (fL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_5.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—7 より引用

表 2.7.6.28－28　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
MT-6548	Week 2	23	32.30 (2.03)	0.15	0.28	(-0.42, 0.71)
	Week 4	22	32.20 (2.02)	0.36	0.28	(-0.21, 0.94)
	Week 6	21	32.25 (2.06)	0.46	0.29	(-0.12, 1.03)
	Week 8	20	32.18 (2.09)	0.59	0.29	(0.01, 1.17)
	Week 10	19	32.27 (2.10)	0.63	0.29	(0.04, 1.22)
	Week 12	19	32.27 (2.10)	0.75	0.29	(0.16, 1.34)
	Week 16	19	32.27 (2.10)	0.38	0.29	(-0.20, 0.97)
	Week 20	19	32.27 (2.10)	0.34	0.29	(-0.25, 0.92)
	Week 24	19	32.27 (2.10)	0.49	0.29	(-0.10, 1.08)

Note(s): Mean Corpuscular Hemoglobin (pg).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_6.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—8 より引用

表 2.7.6.28－29　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
MT-6548	Week 2	23	27.69 (1.94)	-0.04	0.60	(-1.26, 1.19)
	Week 4	22	27.74 (1.97)	0.69	0.61	(-0.54, 1.93)
	Week 6	21	27.88 (1.91)	1.59	0.62	(0.34, 2.84)
	Week 8	20	27.97 (1.91)	2.69	0.62	(1.43, 3.95)
	Week 10	19	27.92 (1.95)	3.39	0.63	(2.11, 4.66)
	Week 12	19	27.92 (1.95)	3.69	0.63	(2.42, 4.97)
	Week 16	19	27.92 (1.95)	5.36	0.63	(4.08, 6.63)
	Week 20	19	27.92 (1.95)	4.88	0.63	(3.60, 6.15)
	Week 24	19	27.92 (1.95)	4.55	0.63	(3.28, 5.82)

Note(s): Hematocrit (%).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_1.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—9 より引用

表 2.7.6.28－30　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
MT-6548	Week 2	23	289.4 (30.4)	-3.6	6.3	(-16.3, 9.2)
	Week 4	22	290.7 (30.5)	1.0	6.4	(-11.9, 13.9)
	Week 6	21	291.8 (30.9)	8.9	6.4	(-4.1, 21.9)
	Week 8	20	293.6 (30.5)	18.6	6.5	(5.5, 31.7)
	Week 10	19	292.4 (30.8)	25.7	6.6	(12.4, 39.0)
	Week 12	19	292.4 (30.8)	28.6	6.6	(15.3, 41.9)
	Week 16	19	292.4 (30.8)	47.3	6.6	(34.0, 60.5)
	Week 20	19	292.4 (30.8)	45.2	6.6	(32.0, 58.5)
	Week 24	19	292.4 (30.8)	42.0	6.6	(28.8, 55.3)

Note(s): Red Blood Cell Count (10^4/uL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_2.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—10 より引用

表 2.7.6.28－31　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
MT-6548	Week 2	23	3.09 (1.81)	2.79	0.35	(2.09, 3.49)
	Week 4	22	3.23 (1.72)	2.55	0.35	(1.84, 3.26)
	Week 6	21	3.27 (1.75)	2.80	0.36	(2.08, 3.51)
	Week 8	20	3.38 (1.72)	2.25	0.37	(1.52, 2.98)
	Week 10	19	3.47 (1.71)	1.77	0.37	(1.03, 2.52)
	Week 12	19	3.47 (1.71)	1.76	0.37	(1.02, 2.51)
	Week 16	19	3.47 (1.71)	1.96	0.37	(1.21, 2.70)
	Week 20	19	3.47 (1.71)	2.36	0.37	(1.61, 3.10)
	Week 24	19	3.47 (1.71)	2.40	0.37	(1.65, 3.14)

Note(s): Reticulocyte Count (10^4/uL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_3.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—11 より引用

表 2.7.6.28－32　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
MT-6548	Week 2	23	10.7 (6.4)	9.7	1.3	(7.1, 12.3)
	Week 4	22	11.2 (6.1)	8.4	1.3	(5.8, 11.0)
	Week 6	21	11.3 (6.3)	8.7	1.3	(6.1, 11.4)
	Week 8	20	11.7 (6.2)	6.6	1.3	(3.9, 9.3)
	Week 10	19	12.0 (6.1)	4.8	1.4	(2.1, 7.6)
	Week 12	19	12.0 (6.1)	4.5	1.4	(1.8, 7.2)
	Week 16	19	12.0 (6.1)	4.3	1.4	(1.5, 7.0)
	Week 20	19	12.0 (6.1)	5.4	1.4	(2.7, 8.1)
	Week 24	19	12.0 (6.1)	5.6	1.4	(2.9, 8.4)

Note(s): Reticulocyte Ratio (%).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_4.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—12 より引用

(8)　EPO

MMRM を用いた EPO のベースラインからの変化量を表 2.7.6.28－33，EPO の記述統計量を表 2.7.6.28－34 に示した．

MMRM を用いた EPO の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，9.80 mIU/mL 及び 4.83～14.78 mIU/mL であった．また，2 週～24 週後における EPO の最大値は 79.5 mIU/mL であった．

表 2.7.6.28－33　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	23	6.19 (3.64)	9.27	2.30	(4.67, 13.87)
	Week 4	22	6.25 (3.72)	7.43	2.35	(2.74, 12.12)
	Week 6	21	6.28 (3.81)	11.46	2.40	(6.68, 16.25)
	Week 12	19	6.54 (3.92)	9.05	2.50	(4.08, 14.03)
	Week 24	19	6.54 (3.92)	9.80	2.50	(4.83, 14.78)

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_11_1_7.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—13 より引用

表 2.7.6.28－34　エリスロポエチンの記述統計量（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	24	6.43	3.75	5.40	(2.2, 15.2)	(4.85, 8.01)							
	Week 2	23	15.34	10.23	12.40	(4.2, 39.6)	(10.91, 19.76)	23	9.15	7.63	8.60	(-0.6, 25.3)	(5.85, 12.45)	<0.001
	Week 4	22	13.68	9.20	11.05	(2.1, 37.7)	(9.60, 17.76)	22	7.44	6.78	6.10	(-0.7, 22.5)	(4.43, 10.44)	<0.001
	Week 6	21	17.82	14.27	13.60	(2.8, 49.2)	(11.32, 24.31)	21	11.54	12.55	7.70	(0.5, 40.2)	(5.82, 17.25)	<0.001
	Week 12	19	15.62	11.78	10.60	(4.0, 48.0)	(9.94, 21.29)	19	9.08	11.27	6.00	(-6.9, 41.1)	(3.65, 14.51)	0.002
	Week 24	19	16.36	18.20	10.00	(3.5, 79.5)	(7.59, 25.14)	19	9.83	16.99	4.50	(-4.3, 68.1)	(1.64, 18.01)	0.021
	Week 24 (LOCF)	23	16.04	16.76	10.00	(3.5, 79.5)	(8.79, 23.29)	23	9.85	15.71	4.50	(-4.3, 68.1)	(3.05, 16.64)	0.007

Note(s): Erythropoietin (mIU/mL).
Note(s): p value is analyzed by paired t-test from baseline value.
Data Source: Listing 16.2.4.6
Source: t_14_2_3_10_1_7.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—14 より引用

(9)　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 2.7.6.28－35，表 2.7.6.28－36，表 2.7.6.28－37，表 2.7.6.28－38 及び表 2.7.6.28－39 に示した．

MMRM を用いた総コレステロールの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，3.8 mg/dL 及び -3.2～10.8 mg/dL であった．

MMRM を用いた LDL-C の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，0.1 mg/dL 及び -5.4～5.5 mg/dL であった．

MMRM を用いた HDL-C の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，-0.5 mg/dL 及び -3.4～2.4 mg/dL であった．

MMRM を用いた LDL-C／HDL-C 比の 24 週後ベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，0.04 及び -0.12～0.20 であった．

MMRM を用いた中性脂肪の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，5.7 mg/dL 及び -17.0～28.4 mg/dL であった．

表 2.7.6.28－35　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	23	156.7 (34.7)	1.1	3.3	(-5.5, 7.7)	23	1.4	2.2	(-3.0, 5.7)
	Week 4	22	159.0 (33.5)	-0.9	3.4	(-7.6, 5.8)	22	-0.1	2.2	(-4.6, 4.3)
	Week 6	21	159.6 (34.2)	-2.1	3.4	(-8.9, 4.7)	21	-1.1	2.2	(-5.6, 3.4)
	Week 8	20	160.6 (34.8)	0.6	3.5	(-6.3, 7.6)	20	0.5	2.3	(-4.1, 5.0)
	Week 10	19	162.4 (34.8)	0.9	3.5	(-6.2, 7.9)	19	0.3	2.3	(-4.3, 4.9)
	Week 12	19	162.4 (34.8)	2.0	3.5	(-5.0, 9.0)	19	1.3	2.3	(-3.3, 5.9)
	Week 16	19	162.4 (34.8)	7.8	3.5	(0.7, 14.8)	19	4.4	2.3	(-0.2, 9.0)
	Week 20	19	162.4 (34.8)	2.6	3.5	(-4.4, 9.6)	19	1.6	2.3	(-3.0, 6.2)
	Week 24	19	162.4 (34.8)	3.8	3.5	(-3.2, 10.8)	19	2.3	2.3	(-2.4, 6.9)

Note(s): Total Cholesterol (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_6.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—15 より引用

表 2.7.6.28－36　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	23	85.3 (29.7)	-1.2	2.6	(-6.4, 3.9)	23	-0.9	3.3	(-7.6, 5.9)
	Week 4	22	86.8 (29.5)	-1.3	2.6	(-6.6, 3.9)	22	-1.3	3.4	(-8.1, 5.5)
	Week 6	21	88.4 (29.2)	-4.8	2.7	(-10.1, 0.5)	21	-5.3	3.4	(-12.1, 1.6)
	Week 8	20	89.4 (29.7)	0.0	2.7	(-5.4, 5.4)	20	0.3	3.5	(-6.7, 7.3)
	Week 10	19	90.6 (29.9)	-0.3	2.7	(-5.7, 5.2)	19	-0.6	3.5	(-7.7, 6.4)
	Week 12	19	90.6 (29.9)	0.2	2.7	(-5.2, 5.7)	19	0.0	3.5	(-7.0, 7.1)
	Week 16	19	90.6 (29.9)	3.5	2.7	(-1.9, 9.0)	19	3.6	3.5	(-3.5, 10.7)
	Week 20	19	90.6 (29.9)	1.4	2.7	(-4.1, 6.8)	19	2.1	3.5	(-4.9, 9.2)
	Week 24	19	90.6 (29.9)	0.1	2.7	(-5.4, 5.5)	19	0.3	3.5	(-6.8, 7.3)

Note(s): LDL-C (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_7.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—16 より引用

表 2.7.6.28－37　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	23	48.5 (20.1)	-1.5	1.3	(-4.2, 1.2)	23	-2.0	2.7	(-7.4, 3.5)
	Week 4	22	48.6 (20.5)	-1.2	1.4	(-3.9, 1.6)	22	-1.6	2.8	(-7.2, 3.9)
	Week 6	21	47.5 (20.4)	-3.4	1.4	(-6.2, -0.6)	21	-5.5	2.8	(-11.1, 0.2)
	Week 8	20	47.6 (20.9)	-3.4	1.4	(-6.3, -0.6)	20	-5.8	2.9	(-11.5, -0.1)
	Week 10	19	47.9 (21.4)	-3.3	1.4	(-6.2, -0.5)	19	-6.1	2.9	(-11.9, -0.3)
	Week 12	19	47.9 (21.4)	-3.7	1.4	(-6.5, -0.8)	19	-5.7	2.9	(-11.5, 0.1)
	Week 16	19	47.9 (21.4)	-2.8	1.4	(-5.7, 0.1)	19	-4.6	2.9	(-10.4, 1.2)
	Week 20	19	47.9 (21.4)	-1.0	1.4	(-3.8, 1.9)	19	-1.7	2.9	(-7.5, 4.1)
	Week 24	19	47.9 (21.4)	-0.5	1.4	(-3.4, 2.4)	19	-0.8	2.9	(-6.6, 4.9)

Note(s): HDL-C (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_8.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—17 より引用

表 2.7.6.28－38　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	23	2.02 (0.96)	0.02	0.08	(-0.13, 0.17)	23	1.22	3.95	(-6.74, 9.19)
	Week 4	22	2.06 (0.96)	0.01	0.08	(-0.14, 0.16)	22	0.87	4.01	(-7.20, 8.94)
	Week 6	21	2.12 (0.94)	0.01	0.08	(-0.14, 0.17)	21	1.56	4.06	(-6.60, 9.72)
	Week 8	20	2.15 (0.95)	0.15	0.08	(-0.01, 0.31)	20	7.68	4.11	(-0.57, 15.94)
	Week 10	19	2.18 (0.97)	0.14	0.08	(-0.03, 0.30)	19	6.83	4.17	(-1.53, 15.19)
	Week 12	19	2.18 (0.97)	0.15	0.08	(-0.02, 0.31)	19	7.06	4.17	(-1.30, 15.42)
	Week 16	19	2.18 (0.97)	0.20	0.08	(0.04, 0.36)	19	10.19	4.17	(1.83, 18.55)
	Week 20	19	2.18 (0.97)	0.08	0.08	(-0.08, 0.25)	19	5.96	4.17	(-2.40, 14.32)
	Week 24	19	2.18 (0.97)	0.04	0.08	(-0.12, 0.20)	19	2.72	4.17	(-5.64, 11.08)

Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_9.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—18 より引用

表 2.7.6.28－39　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	N	LSMean	SE	95% CI
MT-6548										
	Week 2	23	117.9 (68.6)	13.8	10.6	(-7.1, 34.7)	23	18.0	12.3	(-6.5, 42.6)
	Week 4	22	121.9 (67.4)	13.3	10.8	(-8.1, 34.6)	22	18.9	12.5	(-6.1, 43.9)
	Week 6	21	123.0 (68.9)	27.1	11.0	(5.3, 48.9)	21	30.1	12.8	(4.7, 55.5)
	Week 8	20	123.4 (70.6)	12.7	11.2	(-9.5, 35.0)	20	21.6	13.0	(-4.3, 47.5)
	Week 10	19	124.9 (72.2)	6.2	11.5	(-16.6, 28.9)	19	20.1	13.3	(-6.3, 46.4)
	Week 12	19	124.9 (72.2)	31.2	11.5	(8.5, 53.9)	19	49.0	13.3	(22.6, 75.4)
	Week 16	19	124.9 (72.2)	30.8	11.5	(8.1, 53.6)	19	34.9	13.3	(8.6, 61.3)
	Week 20	19	124.9 (72.2)	2.5	11.5	(-20.3, 25.2)	19	13.8	13.3	(-12.5, 40.2)
	Week 24	19	124.9 (72.2)	5.7	11.5	(-17.0, 28.4)	19	15.4	13.3	(-10.9, 41.8)

Note(s): Triglyceride (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_3_10.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—19 より引用

(10)　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 2.7.6.28－40 に示した.

MMRM を用いた随時血糖の 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，-1.5 mg/dL 及び -11.4～8.4 mg/dL であった.

表 2.7.6.28－40　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
MT-6548	Week 2	23	125.0 (30.6)	-8.1	4.6	(-17.2, 1.0)
	Week 4	22	125.1 (31.3)	-2.5	4.7	(-11.8, 6.8)
	Week 6	21	123.0 (30.4)	-12.8	4.8	(-22.2, -3.3)
	Week 8	20	124.3 (30.6)	-15.0	4.9	(-24.7, -5.4)
	Week 10	19	125.4 (31.0)	-6.2	5.0	(-16.0, 3.7)
	Week 12	19	125.4 (31.0)	-1.8	5.0	(-11.7, 8.0)
	Week 16	19	125.4 (31.0)	-5.3	5.0	(-15.1, 4.6)
	Week 20	19	125.4 (31.0)	-6.1	5.0	(-16.0, 3.7)
	Week 24	19	125.4 (31.0)	-1.5	5.0	(-11.4, 8.4)

Note(s): Blood Glucose (mg/dL).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_2_3.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—20 より引用

(11)　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 2.7.6.28－41 及び表 2.7.6.28－42 に示した.

MMRM を用いた収縮期血圧の 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，3.6 mmHg 及び -3.5～10.8 mmHg であった.

MMRM を用いた拡張期血圧の 24 週後ベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は，2.5 mmHg 及び -1.9～7.0 mmHg であった.

表 2.7.6.28－41　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
MT-6548	Week 2	23	141.6 (17.1)	1.9	3.4	(-4.8, 8.6)
	Week 4	22	141.1 (17.3)	2.5	3.4	(-4.4, 9.3)
	Week 6	21	141.2 (17.8)	-1.2	3.5	(-8.2, 5.7)
	Week 8	20	140.6 (18.0)	-1.2	3.6	(-8.3, 5.9)
	Week 10	19	139.7 (18.0)	2.7	3.6	(-4.4, 9.9)
	Week 12	19	139.7 (18.0)	-0.3	3.6	(-7.4, 6.9)
	Week 16	19	139.7 (18.0)	-1.9	3.6	(-9.1, 5.3)
	Week 20	19	139.7 (18.0)	3.3	3.6	(-3.9, 10.5)
	Week 24	19	139.7 (18.0)	3.6	3.6	(-3.5, 10.8)

Note(s): Systolic Blood Pressure (mmHg).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_2_1.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—21 より引用

表 2.7.6.28－42　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
MT-6548	Week 2	23	78.0 (10.0)	1.3	2.1	(-2.9, 5.5)
	Week 4	22	77.7 (10.2)	0.1	2.1	(-4.2, 4.3)
	Week 6	21	78.0 (10.3)	-1.9	2.2	(-6.2, 2.5)
	Week 8	20	78.1 (10.6)	1.1	2.2	(-3.3, 5.5)
	Week 10	19	77.8 (10.8)	1.1	2.2	(-3.3, 5.6)
	Week 12	19	77.8 (10.8)	-1.8	2.2	(-6.2, 2.7)
	Week 16	19	77.8 (10.8)	0.4	2.2	(-4.1, 4.9)
	Week 20	19	77.8 (10.8)	0.0	2.2	(-4.4, 4.5)
	Week 24	19	77.8 (10.8)	2.5	2.2	(-1.9, 7.0)

Note(s): Diastolic Blood Pressure (mmHg).
Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.7
Source: t_14_2_3_12_2_2.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—22 より引用

(12)　救済治療

ESA 製剤，赤血球輸血及び瀉血による救済治療を受けた被験者数とその割合を表 2.7.6.28－43，表 2.7.6.28－44 及び表 2.7.6.28－45 に示した．

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 12.5%，赤血球輸血による救済治療を受けた被験者の割合は 8.3%であり，瀉血による救済治療を受けた被験者はいなかった．

表 2.7.6.28－43　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=24)		
	N*	n (%)	95% CI of proportion
Baseline <= to < Week 2	24	0 (0.0)	(0.00, 14.25)
Week 2 <= to < Week 4	23	1 (4.3)	(0.11, 21.95)
Week 4 <= to < Week 6	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)
Week 6 <= to < Week 8	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)
Week 8 <= to < Week 10	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
Week 10 <= to < Week 12	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
Week 12 <= to < Week 16	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
Week 16 <= to < Week 20	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
Week 20 <= to <= Week 24	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
Baseline <= to <= Week 24	24	3 (12.5)	(2.66, 32.36)

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 16.2.2.9
Source: t_14_2_3_3_1_1.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.3.1.1 より引用

表 2.7.6.28－44　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）

	MT-6548(N=24)		
Period	N*	n (%)	95% CI of proportion
Baseline <= to < Week 2	24	1 (4.2)	(0.11, 21.12)
Week 2 <= to < Week 4	23	0 (0.0)	(0.00, 14.82)
Week 4 <= to < Week 6	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
Week 6 <= to < Week 8	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
Week 8 <= to < Week 10	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)
Week 10 <= to < Week 12	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)
Week 12 <= to < Week 16	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
Week 16 <= to < Week 20	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
Week 20 <= to <= Week 24	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
Baseline <= to <= Week 24	24	2 (8.3)	(1.03, 27.00)

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 16.2.2.10
Source: t_14_2_3_3_2_1.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.3.2.1 より引用

表 2.7.6.28－45　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=24)		
	N*	n (%)	95% CI of proportion
Baseline <= to < Week 2	24	0 (0.0)	(0.00, 14.25)
Week 2 <= to < Week 4	23	0 (0.0)	(0.00, 14.82)
Week 4 <= to < Week 6	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
Week 6 <= to < Week 8	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
Week 8 <= to < Week 10	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
Week 10 <= to < Week 12	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
Week 12 <= to < Week 16	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
Week 16 <= to < Week 20	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
Week 20 <= to <= Week 24	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
Baseline <= to <= Week 24	24	0 (0.0)	(0.00, 14.25)

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 16.2.2.11
Source: t_14_2_3_3_3_1.sas

5.3.5.2—2 表 14.2.3.3.3.1 より引用

(13)　QOL 指標

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 2.7.6.28－46 に示した.

MMRM を用いた Index Value 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，0.0250 及び -0.0232～0.0733 であった.

MMRM を用いた VAS スコアの 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，-1.3 及び -5.7～3.2 であった.

表 2.7.6.28－46　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
Index value	MT-6548	Week 12	19	0.8838 (0.1542)	-0.0187	0.0235	(-0.0669, 0.0296)
		Week 24	19	0.8838 (0.1542)	0.0250	0.0235	(-0.0232, 0.0733)
VAS score	MT-6548	Week 12	19	78.4 (17.2)	-0.5	2.2	(-5.0, 3.9)
		Week 24	19	78.4 (17.2)	-1.3	2.2	(-5.7, 3.2)

Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.8
Source: t_14_2_3_13_2_1.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—23 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 2.7.6.28－47 に示した.

MMRM を用いた KDQOL のスコアの 24 週後のベースラインからの変化量について，LSMean の 95%CI が 0 を含まなかったサブスケールのスコアの LSMean 及びその 95%CI は，それぞれ Physical Functioning で 8.82 及び 1.69～15.96，General Health Perceptions で 4.71 及び 0.76～8.65，Social Functioning で -8.82 及び -16.91～ -0.74，Effect of kidney disease で 5.15 及び 1.84～8.45 及び Sleep で -7.94 及び -14.50～ -1.39 であった.

表 2.7.6.28－47　KDQOL のスコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）

Subscale	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
Physical Functioning	MT-6548	Week 12	17	69.12 (27.00)	5.59	3.46	(-1.55, 12.72)
		Week 24	17	69.12 (27.00)	8.82	3.46	(1.69, 15.96)
Role Functioning Physical	MT-6548	Week 12	17	58.82 (40.45)	4.41	6.93	(-9.95, 18.77)
		Week 24	17	58.82 (40.45)	1.47	6.93	(-12.89, 15.83)
Bodily Pain	MT-6548	Week 12	17	70.15 (23.48)	1.18	4.42	(-7.88, 10.23)
		Week 24	17	70.15 (23.48)	6.76	4.42	(-2.29, 15.82)
General Health Perceptions	MT-6548	Week 12	17	48.82 (15.76)	2.35	1.93	(-1.59, 6.30)
		Week 24	17	48.82 (15.76)	4.71	1.93	(0.76, 8.65)
Vitality	MT-6548	Week 12	17	62.06 (21.80)	2.65	3.32	(-4.23, 9.53)
		Week 24	17	62.06 (21.80)	4.71	3.32	(-2.17, 11.58)
Social Functioning	MT-6548	Week 12	17	91.18 (13.08)	-4.41	3.95	(-12.50, 3.68)
		Week 24	17	91.18 (13.08)	-8.82	3.95	(-16.91, -0.74)
Role Functioning Emotional	MT-6548	Week 12	17	62.75 (42.30)	15.69	7.15	(0.65, 30.72)
		Week 24	17	62.75 (42.30)	9.80	7.15	(-5.23, 24.84)
Mental Health	MT-6548	Week 12	17	79.53 (14.13)	-1.65	2.78	(-7.35, 4.06)
		Week 24	17	79.53 (14.13)	-0.24	2.78	(-5.94, 5.47)
Symptoms/Problems	MT-6548	Week 12	17	82.84 (14.06)	1.84	2.20	(-2.66, 6.33)
		Week 24	17	82.84 (14.06)	0.61	2.20	(-3.88, 5.11)
Effect of kidney disease	MT-6548	Week 12	17	82.17 (15.96)	4.41	1.61	(1.11, 7.72)
		Week 24	17	82.17 (15.96)	5.15	1.61	(1.84, 8.45)
Burden of kidney disease	MT-6548	Week 12	17	41.91 (24.18)	4.78	3.99	(-3.39, 12.95)
		Week 24	17	41.91 (24.18)	-0.74	3.99	(-8.91, 7.44)
Work status	MT-6548	Week 12	17	61.76 (33.21)	-8.82	7.44	(-24.50, 6.85)
		Week 24	17	61.76 (33.21)	-14.71	7.44	(-30.38, 0.97)

表 2.7.6.28－47　KDQOL のスコアのベースラインからの変化量（MMRM，FAS）（続き）

Subscale	Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
Cognitive function	MT-6548	Week 12	17	95.69 (8.80)	1.18	1.70	(-2.34, 4.69)
		Week 24	17	95.69 (8.80)	-2.35	1.70	(-5.87, 1.16)
Quality of social interaction	MT-6548	Week 12	17	94.12 (9.09)	1.18	2.18	(-3.36, 5.72)
		Week 24	17	94.12 (9.09)	-1.18	2.18	(-5.72, 3.36)
Sexual function	MT-6548	Week 12	2	81.25 (26.52)			
		Week 24	1	62.50 (-)			
Sleep	MT-6548	Week 12	17	74.12 (15.13)	-6.03	3.15	(-12.58, 0.52)
		Week 24	17	74.12 (15.13)	-7.94	3.15	(-14.50, -1.39)
Social support	MT-6548	Week 12	17	74.51 (16.79)	-3.92	6.20	(-16.75, 8.91)
		Week 24	17	74.51 (16.79)	-0.98	6.20	(-13.81, 11.85)
Dialysis staff encouragement	MT-6548	Week 12	17	77.21 (17.81)	2.94	3.66	(-4.53, 10.42)
		Week 24	17	77.21 (17.81)	2.94	3.66	(-4.53, 10.42)
Patient satisfaction	MT-6548	Week 12	17	86.27 (12.13)	-3.92	2.78	(-9.60, 1.76)
		Week 24	17	86.27 (12.13)	1.96	2.78	(-3.72, 7.64)

Note(s): N: number of subjects by visit.
Note(s): This MMRM model includes visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect.
Data Source: Listing 16.2.4.11
Source: t_14_2_3_13_5_1.sas

5.3.5.2—2 表 11.4.1—24 より引用

2.7.6.28.2.4　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 2.7.6.28－48 に示した. 治験薬投与期間の平均値±SD は 151.0±46.3 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 2.7.6.28－49 に示した. 治験薬の累積投与量の平均値±SD は 52368.8±28560.5 mg であった.

表 2.7.6.28－48　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=24)
Mean	151.0
SD	46.3
Median	168.0
Minimum, Maximum	(7, 170)

Listing 16.2.3.2
Source: t_14_1_4_4_1.sas

5.3.5.2—2 表 12.1—1 より引用

表 2.7.6.28－49　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=24) (mg)
Mean	52368.8
SD	28560.5
Median	46200.0
Minimum, Maximum	(900, 94500)

Data Source: Listing 16.2.3.1
Source: t_14_1_4_5_2.sas

5.3.5.2—2 表 12.1—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 2.7.6.28－50 に示した．有害事象及び副作用の発現割合は，それぞれ 95.8%（23／24 名）及び 8.3%（2／24 名）であった．重篤な有害事象の発現割合は，29.2%（7 名）であった．重篤な副作用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，8.3%（2 名）であった．治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は，4.2%（1 名）であった．死亡に至った有害事象は，認められなかった．

表 2.7.6.28－50　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	MT-6548 (N=24) n (%)
Subjects with at least one adverse event	23 (95.8)
Subjects with at least one adverse drug reaction	2 (8.3)
Subjects with at least one serious adverse event	7 (29.2)
Subjects with at least one serious adverse drug reaction	0 (0.0)
Subjects with at least one adverse event leading to study discontinuation	2 (8.3)
Subjects who had dose reduction or interruption of study drug due to adverse event	1 (4.2)
Deaths due to adverse event	0 (0.0)

Data Source: Listing 16.2.5.1
Source: t_14_3_1_1.sas

5.3.5.2—2 表 12.2.1—1 より引用

2)　有害事象及び副作用

治療期間中に認められた有害事象及び副作用を表 2.7.6.28－51 及び表 2.7.6.28－52 に示した.

有害事象のうち，発現割合が 20%以上の SOC は，「傷害、中毒および処置合併症」54.2%（13 名），「感染症および寄生虫症」45.8%（11 名），「胃腸障害」33.3%（8 名）であった．副作用のうち，発現割合が 20%以上の SOC は認められなかった.

発現割合が 5%以上の有害事象は，「シャント狭窄」25.0%（6 名），「上咽頭炎」20.8%（5 名），「下痢」16.7%（4 名），「皮膚擦過傷」12.5%（3 名）及び「嘔吐」8.3%（2 名）であった．発現割合が 5%以上の副作用は認められなかった．副作用は，下痢と嘔吐が各 1 名に認められた.

SOC「傷害、中毒および処置合併症」に関する有害事象の発現割合が高かったが，これは「シャント狭窄」が 6 名，「動静脈瘻閉塞」，「シャント血流過剰」及び「血管アクセス機能不全」が各 1 名と，透析時に使用するシャントに関連した有害事象が多く認められた. シャントに関連した有害事象で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．SOC「感染症および寄生虫症」に関する有害事象で発現割合が高かった事象は「上咽頭炎」であり，5 名で認められた．また，「上咽頭炎」を含め SOC「感染症および寄生虫症」に関する有害事象はすべて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．SOC「胃腸障害」に関する有害事象で発現割合が高かった事象は「下痢」及び「嘔吐」であったが，いずれも程度は軽度であった．「下痢」は 4 名で認められ，治験薬との因果関係は 3 名で合理的な可能性なしと判断された．「嘔吐」は 2 名で認められ，治験薬との因果関係は 1 名で合理的な可能性なしと判断された.

表 2.7.6.28－51　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=24) n (%)
Subjects with at least one adverse event		23(95.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11(45.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5(20.8)
Epididymitis	精巣上体炎	1(4.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	1(4.2)
Herpes zoster	帯状疱疹	1(4.2)
Hordeolum	麦粒腫	1(4.2)
Otitis media chronic	慢性中耳炎	1(4.2)
Pneumonia	肺炎	1(4.2)
Shunt infection	シャント感染	1(4.2)
Nervous system disorders	神経系障害	1(4.2)
Headache	頭痛	1(4.2)
Eye disorders	眼障害	1(4.2)
Cataract	白内障	1(4.2)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1(4.2)
Vertigo	回転性めまい	1(4.2)
Cardiac disorders	心臓障害	2(8.3)
Atrial fibrillation	心房細動	1(4.2)
Cardiac dysfunction	心機能障害	1(4.2)
Vascular disorders	血管障害	2(8.3)
Aneurysm	動脈瘤	1(4.2)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	1(4.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(4.2)
Sputum increased	喀痰増加	1(4.2)

表 2.7.6.28－51　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=24) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8(33.3)
Diarrhoea	下痢	4(16.7)
Vomiting	嘔吐	2(8.3)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	1(4.2)
Gastritis	胃炎	1(4.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1(4.2)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1(4.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3(12.5)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1(4.2)
Pruritus	そう痒症	1(4.2)
Rash	発疹	1(4.2)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1(4.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4(16.7)
Back pain	背部痛	1(4.2)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1(4.2)
Muscle spasms	筋痙縮	1(4.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1(4.2)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1(4.2)
Investigations	臨床検査	2(8.3)
Blood urine present	尿中血陽性	1(4.2)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1(4.2)

表 2.7.6.28－51　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=24) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	13(54.2)
Shunt stenosis	シャント狭窄	6(25.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	3(12.5)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1(4.2)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1(4.2)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1(4.2)
Excoriation	擦過傷	1(4.2)
Contusion	挫傷	1(4.2)
Wound	創傷	1(4.2)
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	1(4.2)
Pelvic fracture	骨盤骨折	1(4.2)
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1(4.2)
Vascular access malfunction	血管アクセス機能不全	1(4.2)

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.sas

5.3.5.2—2 表 12.2.3—1 より引用

表 2.7.6.28－52　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=24) n (%)
Subjects with at least one adverse drug reaction		2(8.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2(8.3)
Diarrhoea	下痢	1(4.2)
Vomiting	嘔吐	1(4.2)

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.sas

5.3.5.2—2 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 8.3%（2 名）であり，内訳は「出血性十二指腸潰瘍」，「動静脈瘻閉塞」及び「骨盤骨折」が各 1 名で認められた．そのうち「出血性十二指腸潰瘍」及び「骨盤骨折」は同一被験者で認められた．

中等度と判断された有害事象の発現割合は，12.5%（3 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 日後までが 62.5%（15／24 名），85 日後以降が 81.0%（17／21 名）であった．84 日後までと比較し，85 日後以降の発現割合が 10%以上高かった有害事象は「上咽頭炎」で，84 日後までが 8.3%（2／24 名），85 日後以降が 19.0%（4／21 名）であった．「上咽頭炎」はすべて治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断され，1 名を除き回復した．

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日数あたりの有害事象の発現率は，0 mg，150 mg，300 mg，450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 3.6%（8 件），1.3%（9 件），1.8%（22 件），1.8%（12 件）及び 1.8%（15 件）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，それぞれ 62.5%（15／24 名），59.1%（13／22 名），58.3%（7／12 名）及び 57.1%（4／7 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，休薬前 4 週間で 28.6%（2／7 名），休薬後 4 週間で 28.6%（2／7 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

死亡は認められなかった．

2)　重篤な有害事象及び副作用

重篤な有害事象は，「肺炎」，「動脈瘤」，「末梢動脈閉塞性疾患」，「出血性十二指腸潰瘍」，「鎖骨骨折」，「動静脈瘻閉塞」，「シャント狭窄」，「骨盤骨折」及び「血管アクセス機能不全」が各 1 名で認められた．そのうち「出血性十二指腸潰瘍」，「骨盤骨折」及び「鎖骨骨折」は同一被験者で認められた．

重篤な副作用は，認められなかった．

3)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は，「出血性十二指腸潰瘍」及び「ヘモグロビン減少」が各 1 名で認められた．「出血性十二指腸潰瘍」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，転帰は回復であった．「ヘモグロビン減少」は非重篤，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．

4)　休薬又は減量に至った有害事象

休薬に至った有害事象は，「嘔吐」が 1 名で認められた．「嘔吐」は非重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性ありと判断され，発現日当日に回復した．減量に至った有害事象は認められなかった．

(4)　臨床検査値の評価

1)　治験期間を通しての臨床検査値

中性脂肪はベースライン以降上昇し，12 週後に最大値を示し，その平均値±SD 及びベースラインからの変化量±SD は 150.524±82.052 mg/dL 及び 27.286±57.664 mg/dL であり，24 週後はベースラインの値まで復した．

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 が「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，「尿中血陽性」及び「ヘモグロビン減少」が各 1 名で認められた．「尿中血陽性」は非重篤，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．「ヘモグロビン減少」は非重篤，治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断され，転帰は軽快であり，Hb 値（中央測定）は，ベースラインで 9.0 g/dL，発現日で 7.6 g/dL であった．

また，血管内皮増殖因子（以下，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認められなかった．

3)　Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合

治療期間中に Hb 値が 12.0 g/dL 以上又は 13.0 g/dL 以上になった被験者の割合の記述統計量を表 2.7.6.28－53 に示した．

治療期間中に Hb 値が 12.0 g/dL 以上になった被験者の割合は 29.2%（7 名）であった．また，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 4.2%（1 名）であった．

表 2.7.6.28－53　12.0 g/dL 以上又は 13.0 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=24)		
Criteria	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb >=12.0 g/dL	Baseline	24	0 (0.0)	(0.00, 14.25)
	Baseline < to <= Week 2	23	0 (0.0)	(0.00, 14.82)
	Week 2 < to <= Week 4	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 4 < to <= Week 6	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 6 < to <= Week 8	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)
	Week 8 < to <= Week 10	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)
	Week 10 < to <= Week 12	21	2 (9.5)	(1.17, 30.38)
	Week 12 < to <= Week 16	22	5 (22.7)	(7.82, 45.37)
	Week 16 < to <= Week 20	21	1 (4.8)	(0.12, 23.82)
	Week 20 < to <= Week 24	21	3 (14.3)	(3.05, 36.34)
	Baseline < to <= Week 24	24	7 (29.2)	(12.62, 51.09)
Hb >=13.0 g/dL	Baseline	24	0 (0.0)	(0.00, 14.25)
	Baseline < to <= Week 2	23	0 (0.0)	(0.00, 14.82)
	Week 2 < to <= Week 4	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 4 < to <= Week 6	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 6 < to <= Week 8	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 8 < to <= Week 10	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 10 < to <= Week 12	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Week 12 < to <= Week 16	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)
	Week 16 < to <= Week 20	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Week 20 < to <= Week 24	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Baseline < to <= Week 24	24	1 (4.2)	(0.11, 21.12)

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.sas

5.3.5.2—2 表 12.4.3—1 より引用

4)　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

治験期間中に 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 2.7.6.28－54 に示した.

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 50.0%（12 名）であった. そのうち，ベースラインでも Hb 値が 9.0 g/dL 未満であった被験者は 8 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 16.7%（4 名）であった. そのうち, ベースラインでも Hb 値が 8.0 g/dL 未満であった被験者は 1 名であった.

表 2.7.6.28－54　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=24)		
Criteria	Period	N*	n (%)	95% CI of proportion
Hb <9.0 g/dL	Baseline	24	10 (41.7)	(22.11, 63.36)
	Baseline < to <= Week 2	23	9 (39.1)	(19.71, 61.46)
	Week 2 < to <= Week 4	22	7 (31.8)	(13.86, 54.87)
	Week 4 < to <= Week 6	22	5 (22.7)	(7.82, 45.37)
	Week 6 < to <= Week 8	22	3 (13.6)	(2.91, 34.91)
	Week 8 < to <= Week 10	22	2 (9.1)	(1.12, 29.16)
	Week 10 < to <= Week 12	21	2 (9.5)	(1.17, 30.38)
	Week 12 < to <= Week 16	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)
	Week 16 < to <= Week 20	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Week 20 < to <= Week 24	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Baseline < to <= Week 24	24	12 (50.0)	(29.12, 70.88)
Hb <8.0 g/dL	Baseline	24	1 (4.2)	(0.11, 21.12)
	Baseline < to <= Week 2	23	4 (17.4)	(4.95, 38.78)
	Week 2 < to <= Week 4	22	3 (13.6)	(2.91, 34.91)
	Week 4 < to <= Week 6	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)
	Week 6 < to <= Week 8	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 8 < to <= Week 10	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 10 < to <= Week 12	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Week 12 < to <= Week 16	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 16 < to <= Week 20	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Week 20 < to <= Week 24	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Baseline < to <= Week 24	24	4 (16.7)	(4.74, 37.38)

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.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_8_2.sas

5.3.5.2—2 表 12.4.4—1 より引用

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

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 2.7.6.28－55 に示した．また，投与初期に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合を表 2.7.6.28－56 に示した．

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 4.3%（1 名）であった．

また，Hb 値の上昇速度（0～4 週）及び回帰直線の傾きから求めた Hb 値の上昇速度（0～6 週）が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合はそれぞれ，4.3%（1 名）及び 4.5%（1 名）であった．

表 2.7.6.28－55　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=24)		
Criteria	Visit	N*	n (%)	95% CI of proportion
Increase of >0.5 g/dL/week in Hb	Week 4	23	1 (4.3)	(0.11, 21.95)
	Week 8	22	0 (0.0)	(0.00, 15.44)
	Week 12	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Week 16	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Week 20	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Week 24	21	0 (0.0)	(0.00, 16.11)
	Baseline < to <= Week 24	23	1 (4.3)	(0.11, 21.95)

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.sas

5.3.5.2—2 表 12.4.5—1 より引用

表 2.7.6.28－56　投与初期に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合（安全性解析対象集団）

	MT-6548(N=24)		
Parameter(unit)	N*	n (%)	95% CI of proportion
Rate of increase in Hb calculated from baseline and Week 4 (g/dL/week)	23	1 (4.3)	(0.11, 21.95)
Rate of increase in Hb calculated from baseline to Week 6 (regression) (g/dL/week)	22	1 (4.5)	(0.12, 22.84)

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_9_2.sas

5.3.5.2—2 表 12.4.5—2 より引用

6)　減量・休薬前後の Hb 値

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 2.7.6.28－57 に示した.

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 はそれぞれ 10.42±2.14 g/dL 及び 10.58±1.71 g/dL，その間の Hb 値の変化量の平均値±SD は 0.16±0.77 g/dL であった.

表 2.7.6.28－57　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	9	10.42	2.14	11.40	(7.4, 13.1)	(8.78, 12.07)
	4 weeks after interruption or dose reduction	MT-6548	9	10.58	1.71	11.70	(7.7, 12.0)	(9.26, 11.90)
	Difference of Hb	MT-6548	9	0.16	0.77	0.20	(-1.4, 1.6)	(-0.44, 0.75)
Interval (days)		MT-6548	9	28.11	7.61	29.00	(14.0, 43.0)	(22.26, 33.96)

Note(s): N: Number interruption or dose reduction.
Note(s): Difference of Hb: difference of Hb between 2 time points (At interruption or dose reduction - 4 weeks after interruption or dose reduction).
Note(s): Interval (days): interval between 'At interruption or dose reduction' and '4 weeks after interruption or dose reduction'.
Data Source: Listing 16.2.4.1
Source: t_14_3_10_1.sas

5.3.5.2—2 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，認められなかった．

2) 透析後体重及びドライウェイト

透析後体重の 24 週後のベースラインからの変化量の平均値±SD は，-0.16±1.62 kg であった．ドライウェイトの 24 週後のベースラインからの変化量の平均値±SD は，-0.31±1.85 kg であった．

3) バイタルサイン

収縮期血圧の 24 週後のベースラインからの変化量の平均値±SD は，4.5±16.6 mmHg であった．拡張期血圧の 24 週後のベースラインからの変化量の平均値±SD は，3.2±11.9 mmHg であった．脈拍の 24 週後のベースラインからの変化量の平均値±SD は，0.8±8.2 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は，認められなかった．

なお，SOC が「眼障害」の有害事象は，「白内障」が 1 名で認められた．「白内障」は，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は，認められなかった．

6) 標準化透析量

Kt/V の 24 週後のベースラインから 24 週後の変化量の平均値±SD は，-0.0262±0.1249 であった．

2.7.6.28.3 結論

(1) 有効性

主要な評価項目である 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，10.75 g/dL 及び 10.35～11.14 g/dL であり，95%CI は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった．

Hb 値の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持

した．また，24 週後に Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 73.7%であり，ベースラインから増加した．以上より，MT-6548 による Hb 値の改善維持効果が確認された．

24 週後のベースラインからの変化量に関して，治験薬の投与により[redacted]は[redacted]し，[redacted]及び MCV は[redacted]が認められた．[redacted]の[redacted]及び[redacted]の[redacted]が認められたことから，治験薬により[redacted]が[redacted]する可能性が考えられ，MCV 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．

EPO の 2 週～24 週後の最大値は 79.5 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 95.8%（23／24 名）であり，副作用は 8.3%（2／24 名）であった．

有害事象のうち，発現割合が 20%以上の SOC は，「傷害、中毒および処置合併症」，「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であり，副作用のうち，発現割合が 20%以上の SOC は認められなかった．発現割合が 5%以上の有害事象は，「シャント狭窄」，「上咽頭炎」，「下痢」，「皮膚擦過傷」及び「嘔吐」であり，発現割合が 5%以上の副作用は認められなかった．副作用は，下痢と嘔吐が各 1 名に認められた．

SOC「傷害、中毒および処置合併症」の発現割合が高かった要因として，本治験の対象が血液透析患者であるために透析時に使用するシャントに関連した有害事象が多く認められたことが考えられる．SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合が高かった要因は，「上咽頭炎」の発現が多かったことによるものであった．SOC「胃腸障害」のうち「下痢」及び「嘔吐」の発現割合が高かったが，いずれも軽度であった．「下痢」は 4 名で認められ，治験薬との因果関係は 3 名で合理的な可能性なしと判断された．「嘔吐」は 2 名で認められ，治験薬との因果関係は 1 名で合理的な可能性なしと判断された．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 1 名は，本事象の発現により治験薬を休薬し，発現日当日に速やかに回復した．

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，29.2%（7 名）であり，「肺炎」，「動脈瘤」，「末梢動脈閉塞性疾患」，「出血性十二指腸潰瘍」，「鎖骨骨折」，「動静脈瘻閉塞」，「シャント狭窄」，「骨盤骨折」及び「血管アクセス機能不全」が各 1 名で認められた．そのうち「出血性十二指腸潰瘍」，「骨盤骨折」及び「鎖骨骨折」は同一被験者で認められた．これらの事象はすべて治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断され，すべて軽快又は回復した．

中止に至った有害事象の発現割合は 8.3%（2 名）であり，「出血性十二指腸潰瘍」及び「ヘモグロビン減少」が各 1 名認められた．いずれも治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断され，軽快又は回復した．休薬に至った有害事象の発現割合は 4.2%（1 名）で，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「嘔吐」が該当した．減量に至った有害事象は認められなかった．

発現時期別の有害事象の発現割合は，85 日後以降の有害事象の発現割合がわずかに高かった. 84 日後までと比較し, 85 日後以降の発現割合が 10%以上高かった有害事象は「上咽頭炎」であった．発現直前の投与量又は累積投与量が高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. 休薬前後別の有害事象の発現割合に差は認められなかった.

治験期間中に，変動があった臨床検査値は中性脂肪であったが，臨床的に問題となる顕著な変動は認められなかった．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認められなかった.

治験期間を通じて，安静時標準 12 誘導心電図，体重，バイタルサイン，眼底検査，胸部 X 線及び Kt/V において，特に臨床的に問題となる異常は認めなかった.

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，過度な減少及び急速な上昇は起こしにくいと考えられた.

以上の結果から, 本治験では治験薬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

ESA 製剤の治療を受けていない透析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．その結果，20 週及び 24 週後の平均 Hb 値は目標範囲内であり, 良好な Hb 値のコントロールが可能であったことから，ESA 製剤による治療を受けていない血液透析を実施中の慢性腎臓病に伴う貧血患者に対する MT-6548 の貧血治療効果が確認された．また，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 の投与によ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 ESA 製剤の治療を受けていない血液透析を実施中の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.

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

被験者識別コード J400202：Arteriovenous fistula occlusion（動静脈瘻閉塞）

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					
Arteriovenous fistula occlusion 動静脈瘻閉塞	Obstruction of arteriovenous fistula	入院又は入院期間の延長 高度	2018/06/11 （15 日目）	2018/06/27 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：41 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： ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE（2 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（9000 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），FLUTICASONE PROPIONATE; SALMETEROL XINAFOATE（2 吸入/日），ETELCALCETIDE HYDROCHLORIDE（5 mg/日，週 3 回），CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT（20 mL/日，週 3 回），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，週 3 回），FOLIC ACID（15 mg/日），ETHINYLESTRADIOL; NORGESTREL（1 錠/日），ALFACALCIDOL（0.75 μg/日），PARACETAMOL（400 mg/日，1 回），CEFACLOR（750 mg/日），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
2018/05/28～2018/05/30	MT-6548	300 mg/日
2018/06/04		治験中止

経過

日付	内容
2018/04/23	同意取得
2018/05/28	治療期間開始
2018/05/30	Hb 値低値のため輸血が必要となり，治験薬内服中止となった.
2018/06/04	治療期間中止 Visit 実施.
2018/06/11 （SAE 発現日）	本人より看護師へ，シャントが閉塞したため他院を受診し，シャント再造設のため 2018/06/11 より入院すると連絡があった.
2018/06/27	透析のため来院し，診療情報提供書を入手した. 入院後，経皮的血管形成術（PTA）試みるが閉塞しており，2018/06/13 右内シャント造設手術を実施．2018/06/25 退院したとのことであった．転帰を回復とした.

治験責任医師コメント

治験薬内服は終了しているため因果関係は否定できる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

なし

被験者識別コード J401002：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 軽度	2018/08/24 （131 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：68 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/09/01～持続），末期腎不全（2016/11/28～持続），高血圧症（2009/03/13～持続），発作性心房細動（1999/10/23～持続），狭心症（2010/05/11～持続），シャント造設術（2016/11/28），透析導入（2018/01/15）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： VONOPRAZAN FUMARATE（10 mg/日），FEBUXOSTAT（10 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（1.75 mg/日），CARVEDILOL（10 mg/日），NIFEDIPINE（40 mg/日），NICORANDIL（10 mg/日），ACETYLSALICYLIC ACID（100 mg/日），GLYCYRRHIZA SPP. ROOT; PAEONIA LACTIFLORA ROOT（適量，頓用），CALCIUM CARBONATE（1000 mg/日），FUROSEMIDE（40 mg/日），LEVOCARNITINE（1000 mg/日，週 3 回），INDOMETACIN（適量，頓用），VONOPRAZAN FUMARATE（20 mg/日），TECHNETIUM TC 99M TETROFOSMIN（888 MBq/日，1 回），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 3 回），CLOBETASOL PROPIONATE（適量/日），WARFARIN POTASSIUM（2 mg/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），PIPERACILLIN SODIUM（1 g，1 回），MAXACALCITOL（2.5 μg/日，週 2 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
2018/04/16～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/15～	MT-6548	450 mg/日
2018/05/29～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/12～	MT-6548	150 mg/日
2018/08/07～2018/08/28	MT-6548	0 mg/日（休薬）

経過

日付	内容
2018/03/28	同意取得
2018/04/16	治療期間開始
2018/08/06	TV 8（Week 16）Hb 値が 13.1 g/dL となり，用量アルゴリズムに則り MT-6548 投与中断.
2018/08/17	シャント部位エコー検査実施．吻合部より 12 cm 中枢側の位置に狭窄（+）．吻合部から 17 cm 中枢側の位置に狭窄（+）.
2018/08/24 （SAE 発現日）	シャント狭窄のため，2018/08/27 シャント経皮的血管形成術（PTA）予定とする.

日付	内容
2018/08/26	入院.
2018/08/27	シャント PTA 施行．病変狭窄率 70%から 20%に改善.
2018/08/28	術後合併症なし．本日退院となった．転帰回復とした.

治験責任医師コメント

治験薬投与開始時より19週経過しており，時間的経過から考察すると因果関係は否定できる.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Shunt infection（シャント感染），Muscle spasms（筋痙縮）

被験者識別コード J402801：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	2018/09/07 （130 日目）	2018/10/16 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：女性	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（2013/06/11～持続），慢性腎不全（2013/06/11～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： TELMISARTAN（80 mg/日），CILNIDIPINE（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），FUROSEMIDE（240 mg/日），AMLODIPINE BESILATE（7.5 mg/日），HEPARINOID（適量，頓用），ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），LANTHANUM CARBONATE（1500 mg/日），HYDROCORTISONE BUTYRATE（適量/日），ACETYLSALICYLIC ACID; CLOPIDOGREL BISULFATE（1 錠/日），ASCORBIC ACID; CALCIUM PANTOTHENATE （1 錠/日），LIRAGLUTIDE（0.9 mg/日），MITIGLINIDE CALCIUM; VOGLIBOSE（3 錠/日），SACCHARATED IRON OXIDE（40 mg/日，週 1 回），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），TERBINAFINE HYDROCHLORIDE（適量，頓用），BETAMETHASONE BUTYRATE PROPIONATE（適量/日），DIMEMORFAN PHOSPHATE（30 mg/日），CARBOCISTEINE（1500 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
2018/05/01～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/22～	MT-6548	450 mg/日
2018/06/26～2018/10/15	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/03	同意取得
2018/05/01	治療期間開始
2018/09/06	CT にて右下葉慢性炎症性変化，左下葉異常陰影出現.
2018/09/07 （SAE 発現日）	呼吸器科受診．炎症性変化を疑うため抗生剤投与.
2018/09/11	偽痛風発現．ロキソプロフェン投与.
2018/09/25	偽痛風にて入院．肺炎にてスルバシリン静注（3.0 g/日）投与.
2018/09/26	事象名を偽痛風から肺炎へ変更.
2018/10/01	スルバシリン静注（3.0 g/日）投与終了.
2018/10/04	肺炎軽快にて退院，外来にて経過観察.
2018/10/18	自覚症状なく落ち着いており，CRP 低下しているため，肺炎回復と

日付	内容
2018/10/18（続き）	判断.

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，因果関係は否定と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Chondrocalcinosis pyrophosphate（ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症）

被験者識別コード J409001：Aneurysm（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					
Aneurysm 動脈瘤	Increase of gastric arterial aneurysm	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/07/06 （54 日目）	2018/07/11 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：75 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2006/05/03～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： MECOBALAMIN（1500 μg/日），PARACETAMOL（適量，頓用），KETOPROFEN（40 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（20 mg/日，週 4 回），ATENOLOL（25 mg/日，週 4 回），NIFEDIPINE（20 mg/日，週 4 回），ENALAPRIL MALEATE（5 mg/日，週 4 回），NIFEDIPINE（20 mg/日），ENALAPRIL MALEATE（2.5 mg/日），WARFARIN POTASSIUM（4 mg/日），CILOSTAZOL（100 mg/日），LEVOTHYROXINE SODIUM（137.5 μg/日），CYSTEINE HYDROCHLORIDE; GLYCINE; GLYCYRRHIZIC ACID, AMMONIUM SALT（20 mL/日，週 3 回），MAXACALCITOL（5 μg/日，週 3 回），SEVELAMER HYDROCHLORIDE（3000 mg/日），AMEZINIUM METILSULFATE（20 mg/日，週 3 回），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（100 mg/日），OFLOXACIN（適量/日），CEFMENOXIME HYDROCHLORIDE（適量/日），BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE（適量/日），IOPAMIDOL（24 g，1 回），NALFURAFINE HYDROCHLORIDE（2.5 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
2018/05/14～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/11～2018/07/11	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/11	同意取得
2018/05/14	治療期間開始
2018/06/06	シャント狭窄，中心静脈狭窄を疑い胸部大血管の造影 CT 検査実施．血管拡張は認めるも狭窄は認めず．合併症である右胃動脈瘤の増大を認めた（読影にて破裂のリスクがあると指摘あり）．
2018/06/26	放射線診断科にコンサルトし，コイル塞栓術の適応と判断． 2018/07/06 入院，2018/07/11 手術予定とした．
2018/07/06 （SAE 発現日）	入院．ワルファリン内服を中止し，ヘパリン置換開始．
2018/07/11	コイル塞栓術施行．
2018/07/12	術後の経過良好．2018/07/13 よりワルファリン再開し，プロトロン

日付	内容
2018/07/12（続き）	ビン時間国際標準比（INR 値）適正化を確認後退院予定.

治験責任医師コメント

胃動脈瘤は治験開始前（2014年）から認めており，治験薬の作用機序により増大するとは考えにくいため因果関係はないと判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Otitis media chronic（慢性中耳炎），Subcutaneous haematoma（皮下血腫），Mouth haemorrhage（口腔内出血）

被験者識別コード J410101：Peripheral arterial occlusive disease（末梢動脈閉塞性疾患）

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					
Peripheral arterial occlusive disease 末梢動脈閉塞性疾患	Aggravation of obstructive arteriosclerosis of lower extremities	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/07/18 （80 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：74 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2014/-/-～持続），下肢閉塞性動脈硬化症（2017/04/10～持続），2 型糖尿病（1981/-/-～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），ALFACALCIDOL（0.25 μg/日），LINAGLIPTIN（5 mg/日），ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM TRIHYDRATE（20 mg/日），ATORVASTATIN CALCIUM TRIHYDRATE（10 mg/日），CARVEDILOL（5 mg/日），NICORANDIL（10 mg/日），LEVOCARNITINE HYDROCHLORIDE（600 mg/日），CALCIUM CARBONATE（2000 mg/日），FERRIC CITRATE（1000 mg/日），CILOSTAZOL（100 mg/日），OLMESARTAN MEDOXOMIL（20 mg/日），LIMAPROST ALFADEX（10 μg/日），WARFARIN POTASSIUM（2.5 mg/日），AMEZINIUM METILSULFATE（適量，頓用），DROXIDOPA（200 mg/日），ALPROSTADIL（10 μg/日，週 3 回），KALLIDINOGENASE（150 U/日），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（100 mg/日），CARBOCISTEINE（1500 mg/日），MOMETASONE FUROATE（適量/日），NADIFLOXACIN（適量/日），GENTAMICIN SULFATE（適量/日），CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE（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
2018/04/30～	MT-6548	300 mg/日
2018/05/28～2018/08/01	MT-6548	450 mg/日

経過

日付	内容
2018/03/19	同意取得
2018/04/30	治療期間開始
2018/06/29	陥入爪あり，皮膚科で処置を受けるように指示した.
2018/06/30	他院 A 受診し，処置を受けた.
2018/07/04	右母指がテープで強く巻かれていたために出血しており，一部水疱形成していた．色調不良となっていたが，圧迫解除後は少しずつ改善あり．水疱は穿刺にて透明の排液あり.

日付	内容
2018/07/04（続き） 2018/07/09 2018/07/18 2018/07/23 2018/08/01	陥入爪にて他院 A 受診中．足趾の虚血には注意するよう指示した． 右足趾の色調不良あり．他院 B へ紹介，受診． 血流が低下しているため，精査が必要とのこと． 2018/07/17：入院，2018/07/18：透析後左下肢の血管造影，必要であれば血管拡張術を実施，2018/07/19：問題なければ退院予定となった． （SAE 発現） 透析のため，当院受診．診療情報提供書持参． 2018/07/17 他院 B へ入院． 2018/07/18 透析後下肢の血管造影を実施．頸骨耕骨動脈幹から後頸骨動脈，腓骨動脈にかけてそれぞれ拡張術を実施． 2018/07/19 退院． 退院後の経過観察のため，2018/07/31 外来受診予定． 透析のため，当院受診．以下を被験者から聴取した． 2018/07/31 退院後の経過観察のため，他院 B を受診．経過良好のため，創部の抜糸を実施．今後も悪化する可能性があるため，定期受診することとなった．

治験責任医師コメント

今回の有害事象は, 治験薬開始前より認められている合併症である下肢閉塞性動脈硬化症が悪化し精査入院することとなったため，治験薬との因果関係はないと判断する．また，今回の入院は合併症の悪化により必要となった手術に伴う事象ではあるが, 日常生活に短期間の支障をきたす程度であるため，中等度と判断する．なお，治験薬は入院期間中や退院後も服薬可能であり，その後も経過良好のため，治験継続は可能と判断する，

術後フォローのための受診の際には, 今後定期的な受診が必要にはなるが, 現在のところは, 特に臨床的に問題となる症状，所見も認められなかったと他院担当医師により判断されている．以上より，本事象は回復したと判断する．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Nasopharyngitis（上咽頭炎），Contusion（挫傷），Ligament sprain（靭帯捻挫），Cardiac dysfunction（心機能障害）

被験者識別コード J410502：Vascular access malfunction（血管アクセス機能不全）

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					
Vascular access malfunction 血管アクセス機能不全	vascular access malfunction	入院又は入院期間の延長 軽度	2018/09/19 （115 日目）	2018/10/04 回復	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2015/10/05～持続），慢性腎臓病（2016/05/26～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： FUROSEMIDE（40 mg/日），CALCITRIOL（0.5 μg/日，週 3 回），BEPOTASTINE BESILATE（10 mg/日），SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE（7.5 g/日），CASANTHRANOL; DOCUSATE SODIUM（3 錠/日），PARACETAMOL（適量，頓用），CALCITRIOL（1 μg/日，週 2 回），ETIZOLAM（適量，頓用），HEPARIN SODIUM（5000 U，1 回），LIDOCAINE（50 mg，1 回），DROXIDOPA（300 mg/日，透析前），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（60 mg/日，透析前），REBAMIPIDE（100 mg/日，透析前），CASANTHRANOL; DOCUSATE SODIUM（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
2018/05/28～	MT-6548	300 mg/日
2018/06/11～	MT-6548	450 mg/日
2018/07/09～2018/10/04	MT-6548	600 mg/日

経過

日付	内容
2018/04/16	同意取得
2018/05/28	治療期間開始
2018/07/16	透析時に血管痛の「Vascular access malfunction」の症状を認めた.
2018/09/12	「Vascular access malfunction」の症状から，手術が必要と判断した.
2018/09/19 （SAE 発現日）	「Vascular access malfunction」治療手術のため入院.
2018/09/20	左前腕人工血管移植術実施.
2018/09/21	自己血管にて血液透析を施行.
2018/10/04	手術箇所の抜糸後，退院.

治験責任医師コメント

本事象は透析によるものであり, 治験薬の作用機序から,「合理的可能性はない」と判断する.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Shunt stenosis（シャント狭窄）

被験者識別コード J413701：Pelvic fracture（骨盤骨折），Clavicle fracture（鎖骨骨折）

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					
Pelvic fracture 骨盤骨折	Fractures (pelvis)	入院又は入院期間の延長，その他医学的に重要 高度	2018/08/31 （66 日目）	2018/10/24 軽快	処置なし	合理的な可能性なし
Clavicle fracture 鎖骨骨折	Fractures (right clavicle)	入院又は入院期間の延長 中等度	2018/08/31 （66 日目）	2018/10/24 軽快	処置なし	合理的な可能性なし

背景

人種：日本人	性別：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（2016/03/09～持続），骨粗鬆症（治療期間開始前～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），CALCITRIOL（0.5 μg/日，週 1 回），LIDOCAINE（適量，頓用）， BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM; BIFIDOBACTERIUM INFANTIS（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
2018/06/27～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/26～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/06～2018/09/10	MT-6548	600 mg/日
2018/09/10		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/16	同意取得
2018/06/27	治療期間開始
2018/08/31 （SAE 発現日）	3 m の高さの塀から転倒し受傷．右鎖骨部痛と臀部痛あり．歩行困難のため救急外来受診． X 線及び CT：右鎖骨骨折と骨盤骨折を認め入院． 胸部 CT：問題なし． 腹部 CT：明らかな出血を示唆する所見なし． 造影 CT：明らかな血管損傷なし，腹腔内出血なし，一部腸間膜に血腫あり，頭部問題なし． ベッド安静指示開始，牽引（右下肢）開始，骨盤ベルトにて固定開始． 疼痛時（頓用適量）アセトアミノフェン使用開始．

日付	内容
2018/09/01	疼痛時（頓用適量）ロキソプロフェン Na 錠使用開始.
	骨折（骨盤）による出血が原因と考えられる Hb 値低下（貧血進行）に対し赤血球輸血実施（MAP 4 単位）
	出血のため透析時の抗凝固剤としてヘパリンからナファモスタットメシル酸塩へ変更.
2018/09/04	骨盤骨折観血的手術（骨盤骨折観血的整復固定術，右寛骨臼骨折観血的整復固定術）実施.
	骨盤輪骨折（右仙骨骨折，腸骨骨折，左恥骨骨折），右寛骨臼骨折
	手術中に明らかな活動性出血なし（出血量 20mL），輸血なし.
	ベッド安静指示終了，牽引（右下肢）終了，骨盤ベルト使用終了.
2018/09/05	本日より車イス許可.
2018/09/06	運動療法開始．両下肢非荷重/車イス離床可.
2018/09/10	朝食後（食べ残しあり）,
	10:45 血圧 100／48 mmHg.
	12:00 頃 食欲不振，吐血なし，下血なし，嘔気及び嘔吐なし．意識レベル低下（受け応えクリア），顔面蒼白.
	14:00 頃 収縮期血圧（SBP）80 mmHg 台，脈拍 80 bpm，SpO_2 92%.
	酸素吸入実施．採血：Hb 値 4.9 g/dL．血便及びタール便なし，心嵩部圧痛なし.
	14:30 頭部 CT：出血なし．胸腹 CT：骨盤部に血腫等，活動性出血を示唆する所見なし．明らかな肺塞栓症（PE）所見なし，肺うっ血なし.
	16:00 治験中止を判断
	造影 CT：明らかな活動性出血なし．ラクトリンゲル／生理食塩液静注（1100 mL）にて SBP 130 mmHg 台に回復.
	18:10 集中治療室（ICU）にて透析開始（4 時間），透析中に赤血球輸血実施（MAP 4 単位）．透析後血圧安定（150／50 mmHg），脈拍 99 bpm，SpO_2 100%.
	消化管出血予防のためオメプラゾール注射用 20 mg 開始．アムロジピン使用中止，ロキソプロフェン Na 錠使用中止.
2018/09/11	黒色便確認．便潜血（+）
2018/09/12	上部内視鏡検査実施．「出血性十二指腸潰瘍」確認．透析中に赤血球輸血実施（MAP 4 単位）
2018/09/14	意識レベルクリア，気分不快なし．ICU から一般病棟へ転床.
	別事象「出血性十二指腸潰瘍」のため赤血球輸血実施（MAP 2 単位）
2018/09/18	骨盤：アライメントは保たれている（X 線）
2018/09/19	右鎖骨：炎症所見あり.
2018/09/22	体動時痛軽減傾向.
2018/09/25	骨盤：第 3 骨片あるがアライメントは保たれている（X 線／CT）
2018/09/27	疼痛時（頓用適量）：アセトアミノフェン使用終了．疼痛自制内.
2018/10/01	出血のため変更していた透析時の抗凝固剤を元に戻した（ナファモスタットメシル酸塩をヘパリンに）
2018/10/02	骨盤：右恥骨 screw 抜けてきている（X 線）
2018/10/03	右下肢非荷重／左下肢部分荷重可．中止時評価実施.
2018/10/06	ネスプ（20 μg/週）開始.
2018/10/10	骨盤：転位増強なし（X 線）

日付	内容
2018/10/12	右 1/3 荷重可／左下肢部分荷重可．部分抜糸施行．
2018/10/22	右 2/3 荷重可／左下肢全荷重可．鎖骨：右肩痛みあるも自制内で可動可．
2018/10/24	骨盤：骨癒合はまだ，荷重面は保たれている．骨盤輪のアライメント良好（X 線）．松葉杖を使用することで退院可能（2018/10/27 退院予定）． 骨折（骨盤）：治験薬との因果関係が否定でき，かつこのままリハビリを継続していくことで回復が見込まれる． 骨折（右鎖骨）：治験薬との因果関係が否定でき，かつこのまま保存的治療を継続していくことで回復が見込まれる．

治験責任医師コメント

治験薬との因果関係の否定理由：不注意による転倒の結果招いた事象であるため．

その他コメント：Hb 値低下による貧血所見や血流量低下，下大静脈（IVC）虚脱，血圧低下による意識障害は，明らかな出血源の特定が出来ていない 2018 年 9 月 10 日時点では，慢性腎性貧血，降圧剤投与，消化管出血などの要因も考えられたが，本事象（骨盤骨折）による緩やかな出血が継続していることが最も優位な要因と考えていた．

なお，消化管出血の可能性は低いものの，念のため，2018 年 9 月 10 日よりプロトンポンプ阻害薬（PPI）にて予防措置を実施．2018 年 9 月 11 日，前日まで確認されていなかった黒色便を確認，便潜血陽性の結果であったため，前日に確認された Hb 値低下による貧血所見や血流量低下，IVC 虚脱，血圧低下による意識障害は，消化管からの出血が原因であることが強く考えられた（2018 年 9 月 12 日）．

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diarrhoea（下痢），Wound（創傷），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Duodenal ulcer haemorrhage（出血性十二指腸潰瘍）

被験者識別コード J413701：Duodenal ulcer haemorrhage（出血性十二指腸潰瘍）

重篤な有害事象の概要

有害事象名		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					
Duodenal ulcer haemorrhage 出血性十二指腸潰瘍	Duodenal ulcer haemorrhage	入院又は入院期間の延長, その他医学的に重要 高度	2018/09/10 （76 日目）	2018/10/24 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：66 歳
関連する病歴（罹病期間）及び処置（実施期間）： 腎性貧血（2016/03/09～持続），骨粗鬆症（治療期間開始前～持続）		
重篤な有害事象発現までに使用した薬剤： ALFACALCIDOL（0.5 μg/日），AMLODIPINE BESILATE（5 mg/日），FUROSEMIDE（80 mg/日），CALCIUM CARBONATE（1500 mg/日），CINACALCET HYDROCHLORIDE（25 mg/日），CALCITRIOL（0.5 μg/日，週 1 回），LIDOCAINE（適量，頓用），BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM; BIFIDOBACTERIUM INFANTIS（適量，頓用），PARACETAMOL（適量，頓用），IOPAMIDOL（100 mL，1 回），WHITE SOFT PARAFFIN（適量，頓用），LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE（適量，頓用），LEVOGLUTAMIDE; SODIUM GUALENATE（適量，頓用），CEFAZOLIN SODIUM（2 g/日，1 回），GLUCOSE; SODIUM CHLORIDE; SODIUM LACTATE（適量，1 回），ROCURONIUM BROMIDE（50 mg，1 回），EPHEDRINE HYDROCHLORIDE（40 mg，1 回），REMIFENTANIL HYDROCHLORIDE（4 mg，1 回），FENTANYL CITRATE（0.7 mg，1 回），HEPARIN SODIUM（10 mL，1 回），PROPOFOL（200 mg，1 回），PARACETAMOL（1000 mg，1 回），REBAMIPIDE（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
2018/06/27～	MT-6548	300 mg/日
2018/07/26～	MT-6548	450 mg/日
2018/09/06～2018/09/10	MT-6548	600 mg/日
2018/09/10		治験中止

経過

日付	内容
2018/05/16	同意取得
2018/06/27	治療期間開始
2018/08/31	3 m の高さの塀から転倒し受傷．右鎖骨部痛と臀部痛あり．歩行困難のため救急外来受診． X 線及び CT：右鎖骨骨折と骨盤骨折を認め入院． ベッド安静指示開始，牽引（右下肢）開始，骨盤ベルトにて固定開始．

日付	内容
2018/08/31（続き）	疼痛時（頓用適量）アセトアミノフェン使用開始.
2018/09/01	疼痛時（頓用適量）ロキソプロフェン Na 錠使用開始. 別事象「骨折（骨盤，右鎖骨)」による出血が原因と考えられる Hb 値低下（貧血進行）に対し赤血球輸血実施（MAP 4 単位） 出血のため透析時の抗凝固剤としてヘパリンからナファモスタットメシル酸塩へ変更.
2018/09/04	骨盤骨折観血的手術（骨盤骨折観血的整復固定術，右寛骨臼骨折観血的整復固定術）実施. 手術中に明らかな活動性出血なし（出血量 20mL），輸血なし. ベッド安静指示終了，牽引（右下肢）終了，骨盤ベルト使用終了.
2018/09/05	本日より車イス許可.
2018/09/06	運動療法開始.
2018/09/10 （SAE 発現日）	朝食後（食べ残しあり)， 10:45 血圧 100／48 mmHg. 12:00 頃 食欲不振，吐血なし，下血なし，嘔気及び嘔吐なし．意識レベル低下（受け応えクリア)，顔面蒼白. 14:00 頃 収縮期血圧（SBP）80 mmHg 台，脈拍 80 bpm，SpO_2 92%. 酸素吸入実施．採血：Hb 値 4.9 g/dL．血便及びタール便なし，心嵩部圧痛なし. 14:30 頭部 CT：出血なし．胸腹 CT：骨盤部に血腫等，活動性出血を示唆する所見なし．明らかな肺塞栓症（PE）所見なし，肺うつ血なし. 16:00 治験中止を判断 造影 CT：明らかな活動性出血なし．ラクトリンゲル／生理食塩液静注（1100 mL）にて SBP 130 mmHg 台に回復. 18:10 集中治療室（ICU）にて透析開始（4 時間)，透析中に赤血球輸血実施（MAP 4 単位)．透析後血圧安定（150／50 mmHg)，脈拍 99 bpm，SpO_2 100%. 消化管出血予防のためオメプラゾール注射用 20 mg 開始．アムロジピン使用中止，ロキソプロフェン Na 錠使用中止.
2018/09/11	10:00 頃 直腸診で黒色便確認，便潜血（+) 昨日の Hb 値低下による貧血所見や血流量低下，下大静脈（IVC）虚脱，血圧低下による意識障害は，消化管からの出血が原因であることが強く疑われ，骨盤骨折とは別の重篤な有害事象と判断. 絶食開始（昨日の昼食以降食事なし)．ラクトリンゲル点滴静脈注射（DIV）開始，酸素吸入適宜開始．オメプラゾール注射用 20 mg ×2 投与. バイタル安定，意識レベルクリア，嘔気及び嘔吐なし，タール排便あり，眼瞼結膜白.
2018/09/12	ラベプラゾール Na 錠（10）分 1 服用. 上部内視鏡検査実施し，「出血性十二指腸潰瘍 FORREST IIA（血管断端)」確認．十二指腸球部に拍動性出血を伴う潰瘍病変あり．コアグラスパーにて止血施行. オメプラゾール注射用 20 mg をボノプラザンフマル酸塩（20）分 1 へ変更，服用開始．タール便中等量あり．透析中に赤血球輸血実施（MAP 4 単位）

日付	内容
2018/09/13	止血確認のため，上部内視鏡検査実施．「十二指腸潰瘍 Stage A2」（食道及び胃：異常なし）確認．H.ピロリ IgG 抗体（+），抗体濃度 14.7 U/mL. 昨日止血処置を行った十二指腸潰瘍は出血なく，露出血管も消失．周囲再生上皮は認めず．ビーフリード（DIV）投与，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム注射液（DIV）投与，トラネキサム酸注（DIV）投与．夕方より食事開始（全量摂取）.
2018/09/14	意識レベルクリア，気分不快なし，吐血なし，下血なし，朝食全量摂取．ポラプレジンク OD 錠（75）分 2 開始. 集中治療室（ICU）から一般病棟へ転床．酸素吸入終了.
2018/10/01	出血のため変更していた透析時の抗凝固剤を元に戻す（ナファモスタットメシル酸塩をヘパリンに）. 本日の院内 Hb 値を確認のうえ貧血進行は認めず，本事象の転帰を軽快と判断.
2018/10/03	中止時評価実施.
2018/10/06	ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）（20 μg/週）開始.
2018/10/24	出血所見確認されず，回復と判断.

治験責任医師コメント

治験薬を増量したタイミングと本事象発現との時間的関連性を否定することはできないが，他要因として，骨折（骨盤，右鎖骨）による痛みや入院のストレス，非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の投与も考えられる．よって，治験薬が本事象を引き起こす合理的な可能性はないと判断する.

H.ピロリ IgG 抗体（+）も本事象の要因の一つと考える.

他の有害事象：MedDRA PT（MedDRA/J PT）

Diarrhoea（下痢），Wound（創傷），Pelvic fracture（骨盤骨折），Skin abrasion（皮膚擦過傷），Clavicle fracture（鎖骨骨折）

2.7.6.29　第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたパイロット試験（CI-0004 試験）

添付資料：5.3.5.2—3　参考資料

2.7.6.29.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.29－1 に示した.

表 2.7.6.29－1　試験方法

項目	内容
試験課題名	Phase 2a Open-Label Pilot Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of 28-day Repeat Oral Doses of AKB-6548 in Subjects with Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 and/or 4
試験番号	AKB-6548-CI-0004
試験実施国，実施施設数	アメリカ，2 施設
試験実施期間	2010 年 10 月 21 日（最初の被験者の最初の来院）～2011 年 4 月 13 日（最後の被験者の最終来院）
開発のフェーズ	第 II 相
目的	(1) 主目的 ステージ 3 及び 4 の慢性腎臓病（以下，CKD）患者に MT-6548 を 28 日間反復経口投与したときの血液学的作用を評価する. (2) 副次目的 ステージ 3 及び 4 の CKD 患者に MT-6548 を 28 日間反復経口投与したときの薬物動態（以下，PK），安全性及び忍容性を評価する.
試験デザイン	多施設共同，非盲検，パイロット試験 すべての被験者が，MT-6548 の投与開始日から Day 28 まで，鉄剤（元素鉄 50 mg/日又は治療学的に同等な製剤）の補充療法を受けた．既に治療計画の中で鉄剤（経口又は静注）の補充療法を受けていた被験者は，治療学的に元素鉄 50 mg/日以上と同等の治療であった場合はその治療レジメンを継続可能とした.
被験者数	［計画時］15 名 ［登録時］10 名 ［解析時］ Full analysis set（以下，FAS）：10 名，Per protocol set（以下，PPS）：9 名
対象（主な選択基準）	- ステージ 3 又は 4 の CKD を有する男性又は女性 - 年齢が 18 歳以上 79 歳以下 - BMI が 40 kg/m^2 以下 - Hb 値が 10.5 g/dL 未満，トランスフェリン飽和度（以下，TSAT）が 20%超，及び血算検査にて RBC が正球性であった患者
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法	被験薬： MT-6548 200 mg カプセル（ロット番号；[redacted]） MT-6548 300 mg カプセル（ロット番号；[redacted]）

表 2.7.6.29－1　試験方法（続き）

項目	内容
被験薬（ロット番号），用量及び投与方法（続き）	用量及び投与方法： 1 日 1 回，28 日間経口投与した． MT-6548 カプセルの開始用量は，CKD ステージ 3 の被験者は 400 mg/日，CKD ステージ 4 の被験者は 300 mg/日とした．投与期間中，毎週網状赤血球数及び Hb 値をモニターし，治験実施計画書にて規定した用量調節アルゴリズムに従い，下記用量内で適宜増減した． CKD ステージ 3 の被験者：200，300，400，500，600 又は 700 mg/日 CKD ステージ 4 の被験者：200，300，400，500 又は 600 mg/日 すべての用量調節は，100 mg ずつ行った． MT-6548 カプセルの用量調節アルゴリズム 網状赤血球数のベースライン（スクリーニング，ベースライン前及びベースラインの 3 つの値の平均値）からの変化量が - 18,000 cells/μL 未満の場合，1 段階増量（例えば，300 mg/日の被験者は 400 mg/日に，400 mg/日の被験者は 500 mg/日に増量）した． - 18,000 cells/μL 以上，かつ 100%未満の上昇の場合，投与量を変更しなかった． - 100%以上上昇した場合，1 段階減量した．（又は，被験者が既に最低用量を服用していた場合は，投与を中止した．） Hb 値がベースライン（ベースライン前及びベースラインの 2 つの値の平均値）から 1.5 g/dL 以上上昇，又は Hb 値が 12 g/dL を超えた（ただし 12.5 g/dL 以下の）場合，1 段階減量した．（又は，被験者が既に最低用量を服用していた場合は，投与を中止した．） 治験中のいずれの時点においても，Hb 値のベースラインからの変化量が 2.0 g/dL を超えた，又は Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合は，その時の投与量にかかわらず投与を中止した．
試験期間	スクリーニング期間：治験薬投与前 28 日以内 投与期間：4 週間 後観察来院：2 週間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 治療期間終了時の Hb 値のベースラインからの変化量 2) 副次評価項目 - 投与後の各時点及び後観察来院時の Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数，網状赤血球ヘモグロビン含量（以下，CHr）のベースラインからの変化量 - 投与後の各時点の Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数の反応率 - 投与後の各時点及び後観察来院時の鉄関連指標｛血清鉄，総鉄結合能（以下，TIBC），血清フェリチン値及び TSAT｝のベースラインからの変化量

表 2.7.6.29－1　試験方法（続き）

項目	内容
	(2) 安全性 - 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合 - 臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び凝固検査）のベースラインからの変化量 - バイタルサイン及び 12 誘導心電図のベースラインからの変化量 - 12 誘導心電図のベースラインからの全体的な動き (3) PK MT-6548 及び代謝物の血漿中濃度，MT-6548 と代謝物の比
検査・観察スケジュール	表 2.7.6.29－2 に示した．
統計手法	すべての有効性，安全性及び PK の解析は FAS を対象として，加えて有効性の解析は PPS も対象として実施した． (1) 有効性 主要解析は，Wilcoxon の符号順位検定を用い，有意水準 5%として実施した．副次評価項目である Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数，CHr 及び鉄関連指標のベースラインからの変化量及び変化率について，記述統計量（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）を算出した．また，Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数の反応率（被験者数及び割合）を算出した． (2) 安全性 治験中に記録されたすべての有害事象は，国際医薬用語集（以下，MedDRA）version 13.0 を用いてコーディングし，器官別大分類（以下，SOC）を割り当てた．治験薬投与後に発現した有害事象は，治験薬の初回投与後に初めて発現した又は程度が悪化した事象と定義した．発現日が不明の事象は，治験薬投与後に発現したとみなした．有害事象又は重篤な有害事象は，SOC 別及び基本語（以下，PT）別に被験者数と割合を算出した．また，治験薬との因果関係別又は程度別の有害事象内訳を示した．1 名の被験者で複数のデータが存在する場合，最も重い程度及び最も強い治験薬との因果関係を割合の算出に用いた． 臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び凝固検査），心電図及びバイタルサインのパラメータは，時点ごとに要約した．報告されたデータについて，記述統計量（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）及びベースラインからの変化を示した．心電図は，時点ごとにベースラインからのシフトテーブルを示すことで，全体的な動きを把握した．重大な臨床検査値異常は，あらかじめ規定した基準に従って評価し，被験者数及び割合を算出した．

表 2.7.6.29－2 検査，観察スケジュール

Protocol Activities	Screening [1]	Pre-Baseline[1]	Baseline (Day 1)[1]	During Study Visits (Days 8, 15, 22, and 29)	Follow-up Visit (2 weeks after last dose)
Informed consent	X				
Inclusion/exclusion criteria	X		X		
Demographics (including height and weight)	X				
Medical history	X				
Physical examination	X		As needed	As needed	As needed
Vital signs	X		X	X	X
Laboratory Procedures[2]					
Serum pregnancy test	X			Day 29 visit	
Urine pregnancy test			X		
Urine drug screen	X				
Serology (HBsAg. HIV. HCV)	X				
CBC	X	X	X	X	X[3]
Reticulocyte Hgb content			X	Day 15 and 29 visits	X
Coagulation tests	X		X	X	X
Serum chemistry	X		X	X	X
C-reactive protein			X	Day 29 visit	
Iron Indices	X		X	Day 15 and 29 visits	X
PK/metabolite sample[4]				X	
Study medication[5]			Study medication taken Days 1 through 28		
Dosing diary			X		
Iron supplementation[6]			Iron supplementation taken Days 1 through 28		
12-lead ECG	X			Day 15 and 29 visits	
AE assessment				X	X
Concomitant medication review	X		X	X	X

AE: adverse event; CBC: complete blood count; ECG: electrocardiogram; HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HCV: Hepatitis c virus; Hgb: hemoglobin; HIV: human immunodeficiency virus; PK: pharmacokinetic

[1] The Screening visit was to be performed within 28 days prior to dosing and a minimum of 4 days was to be between each of the pre-dose visits (Screening, Pre-Baseline, and Baseline).

[2] With the exception of the PK and metabolite samples, the other laboratory assays could have been drawn without regard to food intake or time of dosing.

[3] Hemoglobin was assessed through the Follow-up Visit or until it was within +0.75 g/dL of Baseline, whichever was longer.

[4] Trough PK/metabolite samples: for samples drawn at the Day 8, 15, 22, and 29 visits. For samples drawn at the morning dose of study medication was to be held until after the PK/metabolite sample had been obtained at the study

visit.
[5] Subjects were provided with 1 week's worth of study medication at each study visit. Subjects were required to take the study medication with 4 oz water, regardless of food intake, preferably between 7 AM and 12 noon, except for study visits on Days 8, 15, and 22 for which the dose of study medication was to be held until after the PK/metabolite sample had been obtained.
[6] 50 mg of elemental iron per day through Day 28. Iron was to be taken with a meal and at least 4 hours after dosing with vadadustat. Subjects already receiving iron supplementation (oral or intravenous) as part of their treatment plan could have continued their current treatment regimen as long as they were receiving the therapeutic equivalent of a minimum daily dose of 50 mg elemental iron.
vadadustat : MT-6548
5.3.5.2―3 Table 2 より引用

2.7.6.29.2　結果の要約

2.7.6.29.2.1　被験者の内訳

10名の被験者がMT-6548の投与を受け，10名すべての被験者が治験を完了した．10名がFASに，9名がPPSに含まれた．1名は治験薬の服用遵守割合が80%～120%の範囲内でなかったため，PPS除外となった．

2.7.6.29.2.2　被験者背景

(1)　被験者背景

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの特性を表 2.7.6.29－3 に要約した．全体として，黒人又はアフリカ系アメリカ人（5 名，50.0%）が，他の人種より多かった．性別の割合は男性，女性ともに 50.0%であり，均等であった．被験者の平均年齢は 60.1 歳で，30～75 歳の被験者が含まれた．10 名中 6 名が，CKD ステージ 3 であった．

表 2.7.6.29－3　人口統計学的特性及びベースラインの特性（FAS）

Characteristics	**Vadadustat (N=10)**
Gender, n (%)	
Male	5 (50.0)
Female	5 (50.0)
Age, years	
Mean (SD)	60.1 (11.8)
Median	62.0
Minimum, maximum	30, 75
Race, n (%)	
Black or African American	5 (50.0)
White/Caucasian	4 (40.0)
Other	1 (10.0)
Ethnic group, n (%)	
Hispanic or Latino	1 (10.0)
Not Hispanic or Latino	9 (90.0)
Weight (lb)	
Mean (SD)	188.2 (69.0)
Median	168.0
Minimum, maximum	93, 275
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	30.3 (9.1)
Median	29.5
Minimum, maximum	16, 45
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	
Mean (SD)	34.301 (14.122)
Median	37.773
Minimum, maximum	14.26, 58.43
Kidney disease stage, n (%)	
Stage 3	6 (60.0)
Stage 4	4 (40.0)

BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate; SD: standard deviation.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.2—3 Table 4 より引用

(2)　治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

治験薬の曝露量を表 2.7.6.29－4に示した．治験薬の曝露量の中央値は，4週間の間に上昇した．曝露量の中央値は，Week 1で1週間あたり2800 mgであり，Week 4までに1週間あたり3900 mgに増加した．MT-6548の1日あたりの投与量の平均値（SD）は，Week 1で360 mg（51.6 mg），Week 2で410 mg（73.8 mg），Week 3で480 mg（122.9 mg），Week 4で550 mg（126.9 mg）であった．

MT-6548の開始用量は，4名が300 mg/日，6名が400 mg/日であった．治験中のMT-6548の投与量は, 300～700 mg/日であった. MT-6548の最終投与量及びその被験者数は, 300 mg/日が1名，400 mg/日が1名，500 mg/日が2名，600 mg/日が4名，700 mg/日が2名であった．

表 2.7.6.29－4　MT-6548 の週ごとの曝露量及び総曝露量（FAS）

Study Medication Exposure (mg)	Vadadustat (N=10)
Week 1	
n	10
Mean (SD)	2520.0 (361.5)
Median	2800.0
Minimum, maximum	2100, 2800
Week 2	
n	10
Mean (SD)	2660.0 (537.9)
Median	2800.00
Minimum, maximum	1500, 3500
Week 3	
n	9
Mean (SD)	3233.3 (950.0)
Median	3500.0
Minimum, maximum	1400, 4200
Week 4	
n	10
Mean (SD)	3590.0 (956.2)
Median	3900.0
Minimum, maximum	1800, 4900
Total exposure	
n	10
Mean (SD)	12050.0 (2744.8)
Median	11950.0
Minimum, maximum	7700, 15700

SD: standard deviation.

Study medication exposure = $\sum_{i=1}^{4} Dose_i(\#\ of\ envelopes\ dispensed - \#\ of\ envelopes\ returned)_i$, where i is for Week 1, 2, 3, or 4 and $dose_i$ is the assigned dose for Week 1, 2, 3, or 4.

Vadadustat: MT-6548

5.3.5.2—3 Table 9 より引用

(3)　治験薬の服用遵守割合

治験薬の服用遵守割合の平均値は 95.2%，その範囲は 68.8%～101.9%であった．

2.7.6.29.2.3　有効性

(1)　主要評価項目：Day 29 の Hb 値のベースラインからの変化量

FASにおけるHb値のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.29－5に示した．ベー

スライン（Day 1）の平均Hb値は9.91 g/dLであった．Day 29の平均Hb値は10.54 g/dLに上昇した．ベースラインからの平均変化量は0.63 g/dLであり，統計学的に有意であった（p=0.0020）．

PPSにおける結果も同様であった．

表 2.7.6.29－5　ベースライン及び Day 29 の Hb 値，Hb 値変化量（FAS）

Hemoglobin (g/dL)	Vadadustat (N=10)
Baseline	
Mean (SD)	9.91 (0.63)
Median	9.95
Minimum, maximum	8.9, 10.8
Day 29 Visit	
Mean (SD)	10.54 (0.89)
Median	10.50
Minimum, maximum	9.1, 12.1
Change from baseline	
Mean (SD)	0.63 (0.46)
Median	0.53
Minimum, maximum	0.2, 1.3
p-value[1]	0.0020

SD: standard deviation.
1. The test was based on Wilcoxon signed rank test.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.2—3 Table 5 より引用

(2) 副次評価項目

1) Hb 値，ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び CHr のベースラインからの変化量

FASにおけるDay 29のヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及びCHrのベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.29－6に示した．Day 29のヘマトクリット，RBC及び網状赤血球数のベースラインからの変化量は，統計学的に有意であった．

加えて，FASにおける以下の測定項目に関するベースラインからの変化量も，統計学的に有意であった．

- Hb値：Day 22のベースラインからの上昇（p=0.0020）及び後観察来院時のベースラインからの上昇（p=0.0039）
- 網状赤血球数：Day 8のベースラインからの上昇（p=0.0488）及び後観察来院時のベースラインからの減少（p=0.0039）

PPSにおける結果も同様であった．

表 2.7.6.29－6　ヘマトクリット，RBC，網状赤血球数及び網状赤血球ヘモグロビン含量のベースライン値及びベースラインから Day 29 までの変化量（FAS）

Analyte (unit)	Vadadustat (N=10)
HCT (%)	
Baseline	
Mean (SD)	30.43 (2.69)
Median	31.00
Minimum, maximum	26.0, 35.0
Change from baseline to Day 29 Visit	
Mean (SD)	1.62 (1.71)
Median	2.00
Minimum, maximum	-1.0, 4.0
p-value[1]	0.0156
Total RBC Count (m/mm^3)	
Baseline	
Mean (SD)	3.313 (0.389)
Median	3.255
Minimum, maximum	2.65, 3.99
Change from baseline to Day 29 Visit	
Mean (SD)	0.167 (0.170)
Median	0.122
Minimum, maximum	-0.05, 0.42
p-value[1]	0.0098
Absolute Reticulocytes (cell/µL)	
Baseline	
Mean (SD)	51076.00 (24975.76)
Median	50550.00
Minimum, maximum	17140.0, 100040.0
Change from baseline to Day 29 Visit	
Mean (SD)	18647.00 (18289.84)
Median	24166.67
Minimum, maximum	-16546.7, 37106.7
p-value[1]	0.0195
CHr (pg)	
Baseline	
Mean (SD)	31.49 (2.44)
Median	31.95
Minimum, maximum	26.5, 34.0
Change from baseline to Day 29 Visit	
Mean (SD)	0.13 (0.84)
Median	-0.10
Minimum, maximum	-0.6, 2.3
p-value[1]	0.8262

CHr: reticulocyte hemoglobin content; HCT: hematocrit; RBC: red blood cell; SD: standard deviation.
[1] The test was based on Wilcoxon signed rank test.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.2—3 Table 6 より引用

2)　Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数の反応率

FAS における Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数の反応率の要約を表 2.7.6.29－7 に示した．治験薬投与期間終了時点までに，多くの被験者で Hb 値のベースラインからの変化量が 0.4 g/dL 以上，ヘマトクリットのベースラインからの変化量が 5.0%以上，RBC のベースラインからの変化量が 5.0%以上，網状赤血球数のベースラインからの変化量が 18,000 cells/μL 以上となった．

PPSにおける結果も同様であった．

表 2.7.6.29－7　治験薬投与期間終了時点までの Hb 値，ヘマトクリット，RBC 及び網状赤血球数の反応率（FAS）

Analyte	Vadadustat (N=10) n (%)
Hgb	
Change from Baseline ≥ 0.4 g/dL	6 (60.0)
Change from Baseline ≥ 0.6 g/dL	5 (50.0)
Change from Baseline ≥ 0.8 g/dL	3 (30.0)
Change from Baseline ≥ 1.0 g/dL	2 (20.0)
% change from Baseline ≥ 5.0%	5 (50.0)
% change from Baseline ≥ 7.5%	3 (30.0)
% change from Baseline ≥ 10.0%	3 (30.0)
HCT	
% change from Baseline ≥ 5.0%	6 (60.0)
% change from Baseline ≥ 7.5%	2 (20.0)
% change from Baseline ≥ 10.0%	2 (20.0)
RBC Count	
% change from Baseline ≥ 5.0%	5 (50.0)
% change from Baseline ≥ 7.5%	3 (30.0)
% change from Baseline ≥ 10.0%	3 (30.0)
Absolute Reticulocyte Count	
Change from Baseline ≥ 6,000 cells/μL	8 (80.0)
Change from Baseline ≥ 12,000 cells/μL	7 (70.0)
Change from Baseline ≥ 18,000 cells/μL	6 (60.0)

HCT: hematocrit; Hgb: hemoglobin; RBC: red blood cell.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.2—3 Table 7 より引用

3) 鉄関連指標（血清フェリチン値，血清鉄，TIBC 及び TSAT）のベースラインからの変化量

FAS における Day 29 の血清フェリチン値，血清鉄，TIBC 及び TSAT のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.29－8 に示した．Day 29 の血清フェリチン値，TIBC 及び TSAT のベースラインからの変化量は，統計学的に有意であった．

加えて，FAS における以下の測定項目に関するベースラインからの変化量も，統計学的に有意であった．

- 血清フェリチン値：Day 15 のベースラインからの減少（p=0.0020）
- TIBC：Day 15 のベースラインからの上昇（p=0.0020）

PPSにおける結果も同様であった．

表 2.7.6.29－8　鉄関連指標のベースライン値及びベースラインから Day 29 までの変化量（FAS）

Analyte (unit)	Vadadustat (N=10)
Ferritin (ng/mL)	
Baseline	
Mean (SD)	324.0 (199.2)
Median	311.0
Minimum, maximum	29, 655
Change from baseline to Day 29 Visit	
Mean (SD)	-52.3 (36.6)
Median	-46.0
Minimum, maximum	-137, -17
p-value [1]	0.0020
Iron (µg/dL)	
Baseline	
Mean (SD)	69.4 (18.4)
Median	64.0
Minimum, maximum	48, 104
Change from baseline to Day 29 Visit	
Mean (SD)	-8.2 (20.3)
Median	-5.0
Minimum, maximum	-57, 14
p-value [1]	0.2383
TIBC (µg/dL)	
Baseline	
Mean (SD)	266.4 (56.4)
Median	256.5
Minimum, maximum	183, 357
Change from baseline to Day 29 Visit	
Mean (SD)	43.4 (34.8)
Median	42.0
Minimum, maximum	-1, 120
p-value [1]	0.0039
TSAT (%)	
Baseline	
Mean (SD)	26.1 (6.3)
Median	27.0
Minimum, maximum	16, 35
Change from baseline to Day 29 Visit	
Mean (SD)	-6.4 (5.4)
Median	-5.5
Minimum, maximum	-19, 1
P-value [1]	0.0039

SD: standard deviation; TIBC: total iron binding capacity; TSAT: transferrin saturation

[1] The test was based on Wilcoxon signed ranktest.

Vadadustat: MT-6548

5.3.5.2―3 Table 8 より引用

2.7.6.29.2.4　安全性

(1)　有害事象

1)　有害事象の簡潔な要約

治験中に認められた有害事象の要約を表 2.7.6.29－9に示した．治験中に死亡又はその他の重篤な有害事象は報告されなかった．1件以上の有害事象を認めた被験者の割合は全体の50.0%（5／10名）で，治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された有害事象を発現した被験者の割合は30.0%（3／10名）であった．有害事象による治験中止は報告されなかった．

表 2.7.6.29－9　有害事象の要約（FAS）

Adverse Events	Vadadustat (N=10) n (%)
Number of TEAEs	15
Subjects with at least 1 TEAE	5 (50.0)
Subjects with drug-related TEAE	3 (30.0)
Subjects with severe TEAE	0
Subjects with TEAEs leading to withdrawal	0
Subjects with SAEs	0
Death	0

SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.2—3 Table 10 より引用

2)　有害事象

SOC及びPT別の有害事象の要約を表 2.7.6.29－10に示した．治験中に2名以上の被験者に認められた有害事象は下痢のみであり，その発現割合は20.0%（2／10名）であった．2名に認められた下痢はともに，治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．その他の有害事象はすべて，1名のみに認められた．有害事象の程度は，すべて軽度であった．

治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された有害事象を発現した被験者の割合は30.0%（3／10名）であった．その詳細は，被験者01-104で認められた悪心（回復した），被験者02-207で認められた悪寒，末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー（すべて回復した），被験者02-209で認められた筋痙縮（継続中）であった．その他の有害事象はすべて，治験薬との関連なしと判断された．

表 2.7.6.29－10　器官別大分類及び基本語別有害事象（FAS）

System Organ Class [1] Preferred Term [2]	器官別大分類 基本語	Vadadustat (N=10) n (%)
Overall		
Subjects with at least 1TEAE		**5 (50.0)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	
Constipation	便秘	1 (10.0)
Diarrhoea	下痢	2 (20.0)
Dyspepsia	消化不良	1 (10.0)
Nausea	悪心	1 (10.0)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	
Chills	悪寒	1 (10.0)
Fatigue	疲労	1 (10.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	
Decreased appetite	食欲減退	1 (10.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (10.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	
Muscle spasms	筋痙縮	1 (10.0)
Nervous system disorders	**神経系障害**	
Dizziness	浮動性めまい	1 (10.0)
Headache	頭痛	1 (10.0)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (10.0)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (10.0)

TEAE: treatment-emergent adverse event.
[1] Subjects who had more than 1event within a SOC were counted once.
[2] Subjects who had more than 1event assigned to the same preferred term were counted once.
Vadadustat: MT-6548
MedDRA version, MedDRA/J version: 13.0
5.3.5.2―3 Table 11 より引用（一部改変）

3) 死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

治験中に死亡又はその他の重篤な有害事象は報告されなかった．また，治験中止に至った有害事象は報告されなかった．

(2) 臨床検査値

臨床検査値のベースラインからの平均変化量は概して小さく，臨床的な意義はなかった．

(3) バイタルサイン，身体検査及び心電図

バイタルサイン，身体検査及び心電図のパラメータに，臨床的に重要な変化は認められなかった．

2.7.6.29.2.5　薬物動態

MT-6548 及び代謝物のトラフ濃度を測定するため，Day 8，15，22 の治験薬投与前及び Day 29 に採血を行った．MT-6548 及び代謝物のトラフ濃度の要約を表 2.7.6.29－11 に示した．MT-6548 の平均投与量が増加するにつれて，MT-6548 及び代謝物のトラフ濃度は上昇したが，Day 29 までに代謝物のトラフ濃度は減少した．

表 2.7.6.29－11　MT-6548 及び代謝物の血漿中濃度（FAS）

Day	Dose (mg)	Vadadustat Concentration		Metabolite Concentration	
		Raw (ng/mL)	Dose-normalized (ng/mL.mg)	Raw (ng/mL)	Dose-normalized (ng/mL.mg)
Day 8					
Mean (SD)	360 (51.6)	3260.6 (2763.8)	8.86 (7.13)	1658.7 (1723.6)	4.75 (5.03)
Minimum, maximum	300, 400	39, 7967	0.1, 19.9	56, 3998	0.2, 12.1
Day 15					
Mean (SD)	410 (73.8)	3826.3 (2537.5)	9.66 (6.55)	2127.6 (2095.3)	5.44 (5.26)
Minimum, maximum	300, 500	428, 8492	1.1, 21.2	464, 7135	0.9, 17.8
Day 22					
Mean (SD)	480 (122.9)	3667.4 (1933.4)	8.97 (6.44)	2963.6 (3103.7)	7.07 (6.46)
Minimum, maximum	200, 600	1243, 7371	2.1, 21.5	433, 9089	0.9, 18.2
Day 29					
Mean (SD)	550 (126.9)	5622.4 (5385.4)	10.23 (8.22)	1927.5 (2017.8)	3.43 (2.90)
Minimum, maximum	300, 700	682, 19140	1.1, 27.3	478, 7070	0.8, 10.1

SD: standard deviation.
Vadadustat: MT-6548
5.3.5.2—3 Table 13 より引用

2.7.6.29.3 結論

- 主要評価項目であった投与期間終了時（Day 29）の Hb 値のベースラインからの平均変化量は 0.63 g/dL であり，統計学的に有意に上昇した（p=0.0020）.
- Day 29 の血清フェリチン値，TIBC 及び TSAT のベースラインからの変化量は，統計学的に有意であった.
- 治験薬投与期間終了時点までに，多くの被験者で Hb 値のベースラインからの変化量が 0.4 g/dL 以上，ヘマトクリットのベースラインからの変化量が 5.0%以上，RBC のベースラインからの変化量が 5.0%以上，網状赤血球数のベースラインからの変化量が 18,000 cells/μL 以上となった.
- 有害事象を認めた被験者の割合は 50.0%（5／10 名）であった．最も多く認められた有害事象は下痢｛20.0%（2／10 名）｝であり，その他の有害事象はすべて 1 名のみに認められた.
- 治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された有害事象を認めた被験者の割合は 30.0%（3／10 名）であった．その内訳は，被験者 01-104 で認められた悪心，被験者 02-207 で認められた悪寒，末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチー，被験者 02-209 で認められた筋痙縮であった.
- 治験中に死亡，その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は報告されなかった.
- 臨床検査値，バイタルサイン，身体検査及び心電図で，臨床的に重要な変化は認められなかった.
- MT-6548 は安全で，忍容性は良好であった.