エナロデュスタット

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 3
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観 4
2.7.1.1.2 生物学的同等性の概観 7
2.7.1.1.3 分析法の概観 7
2.7.1.1.4 食事の影響 10
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1 臨床試験で使用した製剤の溶出性 10
2.7.1.2.2 第I相臨床試験，単回及び反復投与試験［MBX1-1］ 17
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.1.3.1 臨床試験に使用した製剤間の同等性 17
2.7.1.3.2 薬物動態に及ぼす食事の影響 18
2.7.1.4 付録 18

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
^{14}C-JTZ-951	[carbonyl-^{14}C]labeled JTZ-951, ^{14}C で標識した JTZ-951
AUC	Area under the concentration-time curve, 濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing to infinity, 投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
C_{max}	Maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
GMP	Good Manufacturing Practice, 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
LLQC	Lower limit QC sample
(R)-M2	(R)-enantiomer of metabolite M2 of JTZ-951, JTZ-951 の代謝物 M2 の鏡像異性体 R 体
$t_{1/2}$	Elimination half-life associated with the terminal slope of a semi-logarithmic concentration-time curve, 最終相における消失半減期
t_{max}	Time to reach peak or maximum plasma concentration following drug administration, 最高血漿中濃度到達時間

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

JTZ-951（以下，本剤）の臨床試験に使用した製剤の処方一覧を表 1，製剤の一覧表を表 2 に示した。

本剤の第 I 相臨床試験で使用した 1 mg，10 mg 及び 50 mg の含量の製剤は素錠であった。第 II 相以降の臨床試験では患者の利便性の向上に加えて，[redacted]も考慮してフィルム層を施した。前期第 II 相臨床試験で使用した 1 mg 及び 5 mg の含量の製剤，後期第 II 相臨床試験で使用した 2 mg，4 mg 及び 6 mg の含量の製剤（以下，2 mg 錠，4 mg 錠，6 mg 錠），並びに第 III 相臨床試験に使用した 1 mg，2 mg 及び 4 mg の含量の製剤（以下，1 mg 錠，2 mg 錠，4 mg 錠）はフィルムコーティング錠であった。後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で使用した 2 mg 錠及び 4 mg 錠は医薬品製造販売承認申請を予定している製剤（以下，申請製剤）と処方が同一である。申請製剤へ[redacted]を付すことが想定されたため，第[redacted]相臨床試験に使用した製剤には，[redacted]を付与した。申請製剤が第[redacted]相臨床試験に使用した製剤と異なる点は，[redacted]によって含量間の識別性を付与することのみである。

表 1　臨床試験に使用した製剤の処方一覧

治験の相		第 I 相			前期第 II 相		後期第 II 相			第 III 相			（申請製剤）	
製剤の含量		1 mg	10 mg	50 mg	1 mg	5 mg	2 mg	4 mg	6 mg	1 mg	2 mg	4 mg	2 mg	4 mg
内核の成分名と配合量（mg/錠）	JTZ-951	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	D-マンニトール	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	--	--	[redacted]	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	L-HPC*1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	--	[redacted]	[redacted]	--	[redacted]	--	--	[redacted]	--	--	--	--	--
	ヒプロメロース*2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	小計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
フィルム層の成分名と配合量（mg/錠）	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910・酸化チタン・マクロゴール 400 混合物	--	--	--	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
計		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*1：低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
*2：置換度タイプ：[redacted]，表示粘度：[redacted] mPa·s

表 2　臨床試験で使用した製剤の一覧表

治験の相	治験の種類［治験実施計画書番号］	実施国	第 I 相 臨床試験用製剤			前期第 II 相 臨床試験用製剤		後期第 II 相 臨床試験用製剤			第 III 相 臨床試験用製剤		
			1 mg	10 mg	50 mg	1 mg	5 mg	2 mg	4 mg	6 mg	1 mg	2 mg	4 mg
第 I 相	単回及び反復投与試験［MBX1-1］	日本	X	X	X	--	--	--	--	--	--	--	--
	臨床薬理試験［MBX1-2］	日本	X	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	単回投与試験［AZ951-U-[redacted]-001］	米国	X	X	X	--	--	--	--	--	--	--	--
	薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-002］	米国	X	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	反復投与及び薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-003］	米国	X	X	X	--	--	--	--	--	--	--	--
	反復投与試験［AZ951-U-12-004］	米国	X	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	臨床薬理試験［AZ951-U-13-005］	米国	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	薬物相互作用試験［AZ951-U-15-009］	米国	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	QT/QTc 評価試験［AZ951-U-[redacted]-011］	米国	--	X	X	--	--	--	--	--	--	--	--
前期第 II 相	貧血改善試験［MBA2-1］	日本	--	--	--	X	X	--	--	--	--	--	--
	貧血改善試験［MBA2-2］	日本	--	--	--	X	X	--	--	--	--	--	--
後期第 II 相	貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］	日本	--	--	--	--	--	X	X	X	--	--	--
	貧血改善／維持試験［MBA3-2］	日本	--	--	--	--	--	X	X	X	--	--	--
	切替え／維持試験［MBA3-3］	日本	--	--	--	--	--	X	X	X	--	--	--
第 III 相	長期投与試験［MBA4-1］	日本	--	--	--	--	--	--	--	--	X	X	X
	長期投与試験［MBA4-2］	日本	--	--	--	--	--	--	--	--	X	X	X
	一般臨床試験［MBA4-3］	日本	--	--	--	--	--	--	--	--	X	X	X
	比較試験［MBA4-4］	日本	--	--	--	--	--	--	--	--	X	X	X
	比較試験［MBA4-5］	日本	--	--	--	--	--	--	--	--	X	X	X
	貧血改善／維持試験［MBA4-6］	日本	--	--	--	--	--	--	--	--	X	X	X

2.7.1.1.2 生物学的同等性の概観

臨床試験で使用した製剤の生物学的同等性検討の概略を図 1 に示した。臨床試験で使用した製剤の溶出性を，「CTD2.3.P.5.4 ロット分析」に記載したとおり，日本薬局方（以下，日局）溶出試験第 2 液（pH6.8）を試験液として評価した。

「治験薬の製造管理，品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）に関する Q&A について」（平成 21 年 7 月 2 日 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）では，「一般に後期第 II 相臨床試験以降の治験製剤は市販製剤との同等性が求められる。」と示されている。本事務連絡に従って，申請製剤である 2 mg 錠及び 4 mg 錠，並びに第 III 相臨床試験で使用した 1 mg 錠及び後期第 II 相臨床試験で使用した 6 mg 錠について，異なる含量間の溶出挙動の同等性を検証した。溶出試験は，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発第 0229 第 10 号）の別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って，日局溶出試験第 1 液（pH1.2），薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]），日局溶出試験第 2 液（pH6.8）及び水を試験液として実施した。

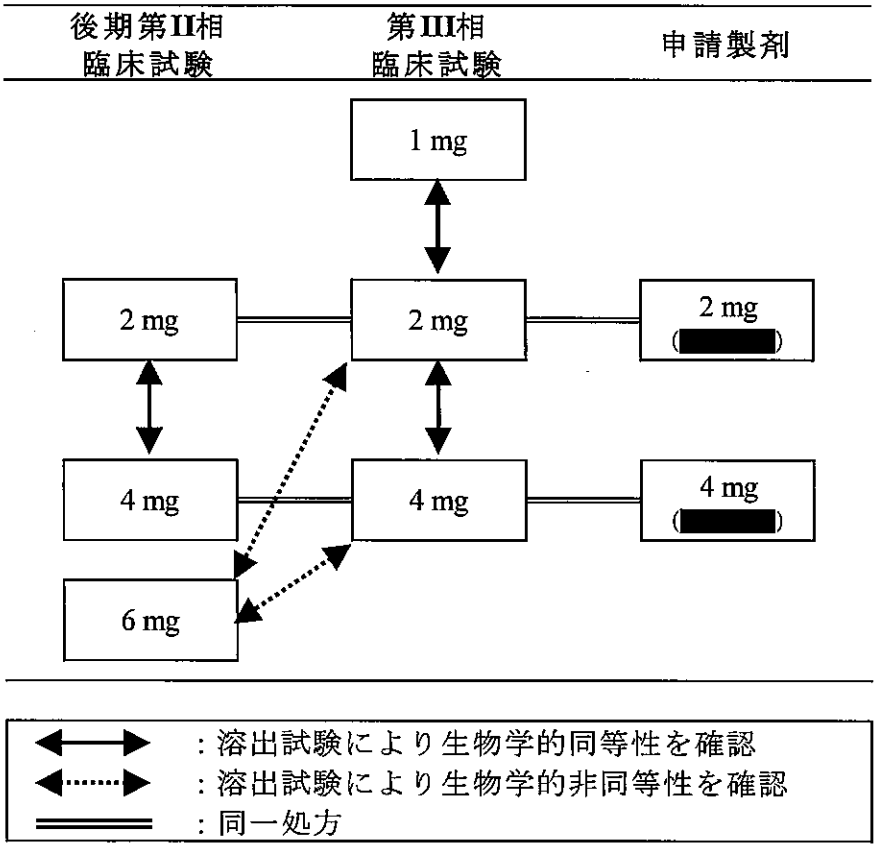


図 1　臨床試験で使用した製剤間の生物学的同等性の概略

2.7.1.1.3 分析法の概観

臨床試験で使用した JTZ-951 の血漿中濃度，尿中濃度及び透析液中濃度の定量法，並びに(R)-M2（JTZ-951 の代謝物 M2 の鏡像異性体 R 体）の血漿中濃度の定量法を以下に示した。臨床試験で採

取された血漿試料はアセトニトリルによる除蛋白法によって前処理した。

国内で実施した臨床試験の JTZ-951 の血漿中濃度及び尿中濃度の測定は，[redacted]で liquid chromatography/tandem mass spectrometry（LC/MS/MS）法により実施した。また，米国で実施した臨床試験の JTZ-951 の血漿中濃度，尿中濃度及び透析液中濃度の測定，並びに(R)-M2 の血漿中濃度の測定は[redacted]で LC/MS/MS 法により実施した。

分析法バリデーションガイダンスとして，以下の文献を参考とした。

- Bioanalytical Method Validation (Prepared by the Biopharmaceutics Coordinating Committee in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in Cooperation with the Center for Veterinary Medicine (CVM) at the Food and Drug Administration, May 2001)

分析法バリデーションパラメータとして，特異性，直線性，日内再現性，日間再現性，回収率，安定性，希釈の影響，キャリーオーバーの影響，マトリックス効果及び定量下限値の設定を検討した。また，[redacted]では併用薬剤の影響及びクロスバリデーション用試料の検討も行った。なお，日内再現性及び日間再現性の判断基準は以下のとおりとした。

〔日内再現性〕

- 精度：変動係数が Lower limit QC sample（LLQC）で 20%以下，その他の濃度で 15%以下
- 真度：LLQC で 100%±20%以内，その他の濃度で 100%±15%以内

〔日間再現性〕

- 精度：変動係数が LLQC で 20%以下，その他の濃度で 15%以下
- 真度：LLQC で 100%±20%以内，その他の濃度で 100%±15%以内

本分析法での JTZ-951 及び(R)-M2 の定量範囲を試料ごとに表 3 に示した。なお，測定値に対して JTZ-951 は，血漿試料で 2，5，10 及び 100 倍希釈，尿試料で 5，10 及び 100 倍希釈，透析液試料で 4 倍希釈の影響がないこと，並びに(R)-M2 は血漿試料で 2 及び 10 倍希釈の影響がないことが確認された。また，−20°C±5°C 及び−70°C 以下の凍結保存条件下での JTZ-951 及び(R)-M2 の安定性が確認された期間を試料ごとに表 4 に示した。

分析法バリデーション試験の結果，すべての分析法バリデーションパラメータは許容基準を満たした。また，クロスバリデーションの結果，分析施設間差は認められなかった。バリデーション結果の要約を表 3 に示した。分析法バリデーション報告書を「CTD5.3.1.4 項」に示した。

表 3　定量分析法のバリデーション結果の要約

試料	バリデーション報告書番号	分析施設	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	精度 (%)		真度 (%)*1		臨床試験番号
					日内	日間	日内	日間	
血漿	[redacted]1291	[redacted]	JTZ-951	1～500	1.6%～3.6%	0.7%～1.5%	94.3%～107.0%	94.4%～107.0%	MBX1-1 MBX1-2 MBA2-1 MBA2-2 MBA3-1 MBA3-2 MBA3-3 MBA4-1 MBA4-2 MBA4-3 MBA4-6
	[redacted]577	[redacted]	JTZ-951	1～500	2.63%～9.38%	3.97%～9.75%	90.68%～105.13%	96.50%～99.53%	AZ951-U-[redacted]-001 AZ951-U-[redacted]-002 AZ951-U-[redacted]-003 AZ951-U-12-004 AZ951-U-13-005 AZ951-U-15-009 AZ951-U-15-010*2 AZ951-U-[redacted]-011
	[redacted]780	[redacted]	(R)-M2	0.25～100	0.957%～5.93%	1.91%～4.93%	97.85%～104.12%	99.00%～101.72%	AZ951-U-15-010*2 AZ951-U-[redacted]-011
尿	[redacted]1281	[redacted]	JTZ-951	5～2500	1.7%～6.4%	2.3%～4.1%	97.0%～108.2%	98.5%～108.8%	MBX1-1
	[redacted]577.1	[redacted]	JTZ-951	5～2500	1.75%～7.14%	4.91%～6.48%	91.55%～105.48%	95.11%～99.36%	AZ951-U-[redacted]-001 AZ951-U-[redacted]-003 AZ951-U-12-004 AZ951-U-13-005
透析液	[redacted]577.2	[redacted]	JTZ-951	0.1～50	1.06%～4.77%	2.47%～5.42%	89.3%～101.6%	91.37%～99.69%	AZ951-U-13-005

[redacted]：[redacted]，[redacted]：[redacted]

*1：[redacted]で分析した値は 100 に Difference from Theoretical (%)を加算して提示した。*2：^{14}C-JTZ-951 を含む溶液として JTZ-951 を投与

表 4 凍結保存条件下における JTZ-951 及び(R)-M2 の試料中安定性保証期間

試料	分析施設	JTZ-951		(R)-M2	
		−20°C±5°C	−70°C 以下	−20°C±5°C	−70°C 以下
血漿	[redacted]	549 日間	732 日間	−	
	[redacted]	216 日間		179 日間	
尿	[redacted]	366 日間	181 日間	−	
	[redacted]	851 日間		−	
透析液	[redacted]	404 日間		−	

−：該当なし
[redacted]

2.7.1.1.4 食事の影響

JTZ-951 の薬物動態に及ぼす食事の影響を第 I 相臨床試験（MBX1-1，単回及び反復投与試験）の第 1 部（単回投与時の評価）で検討した。試験の概観を表 5 に示した。なお，MBX1-1 試験の詳細は「CTD2.7.6.2 項」に記載した。

表 5 生物薬剤学試験の概観

試験略名［計画書番号］	目的・デザイン・被験者数			CTD 番号
単回及び反復投与試験［MBX1-1］	目的	JTZ-951 を経口投与した場合の安全性，薬物動態，薬物動態に及ぼす食事の影響の検討		5.3.3.1-1
	デザイン	ランダム化，単盲検，プラセボ対照		
	対象	健康成人男性		
	第 1 部	空腹時単回投与	投与量：1，5，15，50，100，200 mg，プラセボ 投与被験者数：42 名（JTZ-951 36 名，プラセボ 6 名）	
		食後単回投与	投与量：100 mg，プラセボ 投与被験者数：7 名（JTZ-951 6 名，プラセボ 1 名）	
	第 2 部	1 日 1 回朝食前 7 日間投与 投与量：25，50，100 mg，プラセボ 投与被験者数：36 名（JTZ-951 27 名，プラセボ 9 名）		

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 臨床試験で使用した製剤の溶出性

臨床試験で使用したいずれの製剤も日局溶出試験第 2 液（pH6.8）に対する平均溶出率が試験開始後 [redacted] 分以内に平均 [redacted]%以上であることを確認した。

2.7.1.2.1.1 後期第 II 相臨床試験用製剤と第 III 相臨床試験用製剤の溶出性の比較

（評価資料：CTD3.2.P.2）

2.7.1.2.1.1.1 処方及び処方変更水準

後期第 II 相臨床試験用製剤の含量は 2 mg，4 mg 及び 6 mg とし，第 III 相臨床試験用製剤の含量は 1 mg, 2 mg 及び 4 mg とした。後期第 II 相臨床試験, 第 III 相臨床試験用製剤で使用された 2 mg 錠及び 4 mg 錠は含量の同じ申請製剤と処方が同一である。そこで，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして, 標準製剤を後期第 II 相臨床試験用製剤の 6 mg 錠，試験製剤を第 III 相臨床試験用製剤の 2 mg 錠及び 4 mg 錠とし，有効成分の含量が異なる製剤間の溶出挙動の同等性を検証した。評価した製剤の処方及び処方変更水準を表 6 に示した。なお，フィルム層の処方は変更がないことから，記載を省略した。また，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づく 4 mg 錠及び 2 mg 錠の処方変更水準は，6 mg 錠に対してそれぞれ [redacted] 水準である。

表 6　6 mg 錠及び 4 mg 錠の処方及び処方変更水準

内核		標準製剤		試験製剤			
		6 mg 錠（後期第 II 相臨床試験用製剤）		2 mg 錠（第 III 相臨床試験用製剤		4 mg 錠（第 III 相臨床試験用製剤）	
配合目的	成分名	配合量 (mg/錠)	割合 (%)	配合量 (mg/錠)	割合 (%)	配合量 (mg/錠)	割合 (%)
有効成分	JTZ-951	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
賦形剤	D-マンニトール	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
崩壊剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	--	--	--	--
結合剤	ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
小計		[redacted]	--	[redacted]	--	[redacted]	--
標準製剤に対する処方変更の程度							
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和				[redacted]% ([redacted] + [redacted])		[redacted]% ([redacted] + [redacted])	
変更水準				[redacted]		[redacted]	

2.7.1.2.1.1.2 6 mg 錠に対する 2 mg 錠及び 4 mg 錠の溶出挙動の同等性の評価

試験液として日局溶出試験第 1 液（pH1.2），薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]），日局溶出試験第 2 液（pH6.8）及び水を用いた際の，6 mg 錠，2 mg 錠及び 4 mg 錠の溶出挙動の同等性の判定結果を表 7，表 8 及び表 9 に示した。日局溶出試験第 1 液（pH1.2）及び薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]）では，2 mg 錠及び 4 mg 錠の平均溶出率と比較して 6 mg 錠の平均溶出率は低い傾向を示

した。標準製剤（6 mg 錠）の平均溶出率が約 [redacted]%及び [redacted]%となる 2 時点で，試験製剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）の平均溶出率は標準製剤（6 mg 錠）の平均溶出率の±[redacted]%の範囲に入っていなかったため，後期第 II 相臨床試験用の 6 mg 錠と第 III 相臨床試験用の 2 mg 錠及び 4 mg 錠との溶出試験による生物学的同等性は，溶出挙動の同等性の判定基準を満たさなかった。一方，日局溶出試験第 2 液（pH6.8）及び水では，6 mg 錠，2 mg 錠及び 4 mg 錠の平均溶出率は [redacted] 分以内に平均 [redacted]%以上であり，溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。

表 7　6 mg 錠（後期第 II 相臨床試験用製剤）に対する 2 mg 錠及び 4 mg 錠（第 III 相臨床試験用製剤）の溶出挙動の同等性の判定結果（1）

試験液	項目	判定基準	試験結果	判定結果
pH1.2	平均溶出率	標準製剤の平均溶出率が約 [redacted]%及び [redacted]%となる適当な 2 時点において，試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±[redacted]%の範囲にある。	[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤（6 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%） 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%）	-- [redacted] [redacted]
			[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤（6 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%） 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%）	-- [redacted] [redacted]
pH[redacted]			[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤（6 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%） 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%）	-- [redacted] [redacted]
			[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤（6 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%） 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%）	-- [redacted] [redacted]
pH[redacted]（パドル回転数：100 rpm）			[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤（6 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%） 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%）	-- [redacted] [redacted]
			[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤（6 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%） 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%（差：[redacted]%）	-- [redacted] [redacted]
pH6.8		試験製剤が [redacted] 分以内に平均 [redacted]%以上溶出するか，又は [redacted] 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲にある。	[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤（6 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%	-- [redacted] [redacted]
水			[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤（6 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%	-- [redacted] [redacted]

表 8　2mg 錠（第 III 相臨床試験用製剤）の個々の溶出率に関する溶出挙動の同等性の判定結果

試験液	項目	判定基準	試験結果	判定結果
pH6.8	個々の溶出率（2 mg）	試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±[redacted]%の範囲を超えるものがない。	[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
水			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]

表 9　4 mg 錠（第 III 相臨床試験用製剤）の個々の溶出率に関する溶出挙動の同等性の判定結果

試験液	項目	判定基準	試験結果	判定結果
pH6.8	個々の溶出率（4 mg）	試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±[redacted]%の範囲を超えるものがない。	[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
水			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]

2.7.1.2.1.2 第 III 相臨床試験用製剤と申請製剤の溶出性の比較

（評価資料：CTD3.2.P.2）

2.7.1.2.1.2.1 処方及び処方変更水準

第 III 相臨床試験用製剤の含量は 1 mg，2 mg 及び 4 mg であった。一方，申請製剤の含量は 2 mg 及び 4 mg である。申請製剤が第 III 相臨床試験に使用した 2 mg 錠及び 4 mg 錠と異なる点は，[redacted]によって含量間の識別性を付与することのみであり，製剤に[redacted]を付与する点及び製剤の処方は同一である。そこで，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い，第 III 相臨床試験に使用した 1 mg 錠，2 mg 錠及び 4 mg 錠の各製剤間の溶出挙動の同等性を検証した。評価した製剤の処方及び処方変更の水準を表 10 及び表 11 に示した。なお，フィルム層の処方は変更がないことから，記載を省略した。「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づく処方変更水準は，いずれの含量間においても[redacted]水準である。

表 10 異なる含量の製剤間（1 mg 錠，2 mg 錠及び 4 mg 錠）の処方

内核		第 III 相臨床試験用製剤					
		1 mg 錠		2 mg 錠		4 mg 錠	
配合目的	成分名	配合量 (mg/錠)	割合 (%)	配合量 (mg/錠)	割合 (%)	配合量 (mg/錠)	割合 (%)
有効成分	JTZ-951	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
賦形剤	D-マンニトール	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
崩壊剤	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結合剤	ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
小計		[redacted]	--	[redacted]	--	[redacted]	--

表 11 異なる含量の製剤間（1 mg 錠，2 mg 錠及び 4 mg 錠）の処方変更水準

処方変更の程度	1 mg 錠対 2 mg 錠	1 mg 錠対 4 mg 錠	2 mg 錠対 4 mg 錠
内核で変更した成分の含有率の差の絶対値の和	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
変更水準	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.7.1.2.1.2.2 含量が異なる製剤（1 mg 錠，2 mg 錠及び 4 mg 錠）の溶出挙動の同等性の評価

試験液として日局溶出試験第 1 液（pH1.2），薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]），日局溶出試験第 2 液（pH6.8）及び水を用いた際の，含量が異なる製剤（1 mg 錠，2 mg 錠及び 4 mg 錠）の溶出挙動の同等性の判定結果を表 12，表 13，表 14，表 15 に示した。

1 mg 錠，2 mg 錠及び 4 mg 錠の平均溶出率は，すべての試験液で[redacted]分以内に平均[redacted]%以上であり，いずれの試験条件でも溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。なお，標準製剤及び試験製剤はいずれの含量の組み合わせでも溶出挙動の同等性の判定基準を満たした（標準製剤を 1 mg 錠とした場合を表 12 に示した）。

申請製剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）は，第 III 相臨床試験用製剤と同一処方であるため，第 III 相臨床試験用製剤で示された各製剤間の溶出挙動の同等性結果は，申請製剤に外挿できると判断した。これらの結果より，申請製剤は第 III 相臨床試験に使用した製剤も含めて生物学的同等であることが示されたと考える。

表 12 1 mg 錠に対する 2 mg 錠及び 4 mg 錠（第 III 相臨床試験用製剤）の溶出挙動の同等性の判定結果

試験液*1	項目	判定基準	試験結果	判定結果
pH1.2	平均溶出率	試験製剤が [redacted] 分以内に平均 [redacted]%以上溶出するか，又は [redacted] 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± [redacted]%の範囲にある。	[redacted] 分の平均溶出率 標準製剤（1 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%	-- [redacted] [redacted]
pH[redacted]			15 分の平均溶出率 標準製剤（1 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%	-- [redacted] [redacted]
pH6.8			15 分の平均溶出率 標準製剤（1 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%	-- [redacted] [redacted]
水			15 分の平均溶出率 標準製剤（1 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（2 mg 錠）：[redacted]% 試験製剤（4 mg 錠）：[redacted]%	-- [redacted] [redacted]

*1：パドル法，50 回転の溶出試験で，30 分以内に標準製剤，試験製剤ともに 85%以上溶出したため，パドル法，100 回転の溶出試験を省略した。

表 13 1 mg 錠（第 III 相臨床試験用製剤）の個々の溶出率に関する溶出挙動の同等性の判定結果

試験液*1	項目	判定基準	試験結果	判定結果
pH1.2	個々の溶出率	試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±[redacted]%の範囲を超えるものがない。	[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
pH[redacted]			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
pH6.8			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
水			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]

*1：パドル法，50 回転の溶出試験で，30 分以内に標準製剤，試験製剤ともに 85%以上溶出したため，パドル法，100 回転の溶出試験を省略した。

表 14 2 mg 錠（第 III 相臨床試験用製剤）の個々の溶出率に関する溶出挙動の同等性の判定結果

試験液*1	項目	判定基準	試験結果	判定結果
pH1.2	個々の溶出率	試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±[redacted]%の範囲を超えるものがない。	[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
pH[redacted]			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
pH6.8			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
水			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]

*1：パドル法，50 回転の溶出試験で，30 分以内に標準製剤，試験製剤ともに 85%以上溶出したため，パドル法，100 回転の溶出試験を省略した。

表 15 4 mg 錠（第 III 相臨床試験用製剤）の個々の溶出率に関する溶出挙動の同等性の判定結果

試験液*1	項目	判定基準	試験結果	判定結果
pH1.2	個々の溶出率	試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±[redacted]%の範囲を超えるものがない。	[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
pH[redacted]			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
pH6.8			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]
水			[redacted]分の個々の溶出率 [redacted]%～[redacted]% 平均溶出率[redacted]%の±[redacted]%の範囲を超えるもの：0 個	[redacted]

*1：パドル法，50 回転の溶出試験で，30 分以内に標準製剤，試験製剤ともに 85%以上溶出したため，パドル法，100 回転の溶出試験を省略した。

2.7.1.2.2 第 I 相臨床試験，単回及び反復投与試験［MBX1-1］

（評価資料：CTD5.3.3.1-1）

JTZ-951 の薬物動態に対する食事の影響の検討結果［MBX1-1 試験］は「CTD2.7.2.2.2.1.1.3 項」に詳細を記載し，要約を以下に記載した。

本剤を 100 mg の用量で食後に経口投与した場合，空腹時と比較して，JTZ-951 の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）に明らかな違いはなかったが，JTZ-951 の最高血漿中濃度（C_{max}）は 47%低下し，投与開始時から投与後無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）は 26%低下した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 臨床試験に使用した製剤間の同等性

臨床試験で使用した製剤の溶出性は，「CTD2.3.P.5.4 ロット分析」に記載したとおり，日局溶出試験第 2 液（pH6.8）を試験液として評価し，いずれの製剤も規格に適合していることを確認した。

後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で使用し申請製剤と同一処方である 2 mg 錠及び 4 mg 錠，並びに第 III 相臨床試験で使用した 1 mg 錠，後期第 II 相臨床試験で使用した 6 mg 錠に関して，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして，異なる含量間の溶出挙動の同等性を検証した。その結果，後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で使用した 2 mg 錠及び 4 mg 錠並びに，第 III 相臨床試験に使用した 1 mg 錠は，いずれの試験条件においても溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。このため，申請製剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）は

第 III 相臨床試験に使用した製剤も含めて異なる含量間の生物学的同等性が示されたと判断した。一方，後期第 II 相臨床試験で使用した 6 mg 錠は後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で使用した 2 mg 錠及び 4 mg 錠と一部の試験条件（日局溶出試験第 1 液（pH1.2），薄めた McIlvaine 緩衝液（pH[redacted]））で，溶出挙動の同等性の判定基準を満たさなかった。本検討結果に基づき，「後期第 II 相臨床試験用製剤 6 mg 錠と第 III 相臨床試験用製剤 2 mg 錠」，「後期第 II 相臨床試験用製剤 6 mg 錠と第 III 相臨床試験用製剤 4 mg 錠」の[redacted]について医薬品医療機器総合機構（以下，機構）に医薬品[redacted]相談（P[redacted]）を実施した。機構との相談結果を踏まえ，[redacted]ことにした。

以上より，[redacted]して検討を行った。一方，[redacted]ことが適切と考えた。

2.7.1.3.2 薬物動態に及ぼす食事の影響

健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験（単回及び反復投与試験：MBX1-1）で JTZ-951 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。JTZ-951 を 100 mg の用量で食後に単回経口投与した場合，空腹時と比較して JTZ-951 の t_{max} 及び $t_{1/2}$ に明らかな違いはなかったが，C_{max} は 47%低下し，AUC_{inf} は 26%低下した。JTZ-951 を経口投与した場合に食事の影響が認められ，食事により JTZ-951 の吸収量は低下した。このため，後期第 II 相及び第 III 相臨床試験では，本剤を食前若しくは就寝前に投与することとし，有効性及び安全性を評価した。

2.7.1.4 付録

該当なし

エナロデュスタット

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理の概要

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 3
2.7.2 臨床薬理の概要 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1.3 JTZ-951 の母集団薬物動態解析 14
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 14
2.7.2.2.2 日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験 18
2.7.2.2.3 米国で実施した健康成人を対象とした臨床薬理試験 26
2.7.2.2.4 日本人血液透析患者を対象とした臨床薬理試験 35
2.7.2.2.5 米国で実施した血液透析患者を対象とした臨床薬理試験 43
2.7.2.2.6 日本人保存期 CKD 患者を対象とした臨床薬理試験 53
2.7.2.2.7 日本人腹膜透析患者を対象とした臨床薬理試験 58
2.7.2.2.8 薬物相互作用試験 58
2.7.2.2.9 QT/QTc 評価試験 60
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 63
2.7.2.3.1 JTZ-951 の薬物動態 63
2.7.2.3.2 JTZ-951 の薬物動態に対する内因性要因の影響 72
2.7.2.3.3 JTZ-951 の薬物動態に対する外因性要因の影響 75
2.7.2.3.4 JTZ-951 の赤血球造血メカニズム 77
2.7.2.3.5 QT/QTc 評価 78
2.7.2.4 特別な試験 78
2.7.2.5 付録 79

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
^{14}C-JTZ-951	[carbonyl-^{14}C]labeled JTZ-951, ^{14}C で標識した JTZ-951
Ae_{total}	Cumulative amount excreted in the urine over entire collection interval, 累積尿中排泄量
ALT	Alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ
AR_{AUCtau}	Accumulation ratio of AUC_{tau}, AUC_{tau} における蓄積率
AR_{Cmax}	Accumulation ratio of C_{max}, C_{max} における蓄積率
$AR_{Ctrough}$	Accumulation ratio based on trough concentrations, C_{trough} における蓄積率
AST	Aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve, 濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	AUC from the time of dosing to time t, 投与開始時から投与後 t 時間までの AUC
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing to infinity, 投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC_{last}	AUC from the time of dosing to the last quantifiable time point, 投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの AUC
AUC_{tau}	AUC during the dosing interval, 投与間隔における AUC
$AUC_{tau,ss}$	AUC_{tau} in steady state, 投与間隔における定常状態時の AUC
$AUEC_{0-t}$	Area under the serum EPO concentration-time curve from the time of dosing to time t, 投与開始時から投与 t 時間後までの EPO の AUC
$AUEC_{tau}$	Area under the serum EPO concentration-time curve during the dosing interval, 投与間隔における EPO の AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein, 乳癌耐性蛋白
Caco-2 細胞	Human colonic adenocarcinoma cells, ヒト結腸腺癌由来細胞
CKD	Chronic kidney disease, 慢性腎臓病
CL_F	Apparent total body clearance of drug following oral administration, 経口投与後の全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance, 見かけの全身クリアランス
CL_r	Renal clearance of drug, 腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
CTA	Cellulose triacetate, セルローストリアセテート
CYP	Cytochrome P450, チトクローム P450
E_{24}	Serum EPO concentration at the 24-hour time point, EPO の投与 24 時間後における血清中濃度
ECG	Electrocardiography, 心電図
eGFRcreat	Estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, 血清クレアチニン値より算出した推算糸球体濾過量
E_{max}	Maximum serum concentration of EPO, EPO の最高血清中濃度
EPO	Erythropoietin, エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent, 赤血球造血刺激因子製剤
E_{trough}	Trough serum EPO concentration during multiple dosing prior to next dose, EPO のトラフ血清中濃度
Ext F-up Visit	2 weeks after the end of treatment in Period II, 継続投与期の投与終了 2 週後
Ext Week X	X weeks after the start of extended study treatment, 継続投与 X 週後
fe_{tau}	Fraction of systemically available drug excreted into the urine during a dosing interval, 投与間隔における累積尿中排泄率
fe_{total}	Fraction of systemically available drug excreted into the urine over entire collection interval, 全採尿区間における累積尿中排泄率
Hb	Hemoglobin, ヘモグロビン

略号及び用語	定義
HD	Hemodialysis，血液透析
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293，ヒト胎児腎細胞 293
hERG	Human ether-a-go-go-related gene，ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
hERG 電流	Delayed rectifier potassium current (in cells expressing human voltage-gated K^+ channel α-subunit gene)，遅延整流性カリウム電流
hOAT1	Human organic anion transporter 1，ヒト有機アニオントランスポーター1
hOAT3	Human organic anion transporter 3，ヒト有機アニオントランスポーター3
hOCT2	Human organic cation transporter 2，ヒト有機カチオントランスポーター2
Ht	Hematocrit，ヘマトクリット
IC_{50}	50% inhibitory concentration，50%阻害濃度
Ka	First-order Absorption Rate Constant，一次吸収速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry，液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
M1～M6	Metabolites of JTZ-951，JTZ-951 の代謝物
MATE1	Multidrug and toxin extrusion 1，プロトン／有機カチオン逆輸送体 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion 2-K，プロトン／有機カチオン逆輸送担体 2-K
MDR1	Multidrug resistance protein 1，多剤耐性蛋白質 1
mRNA	Messenger ribonucleic acid，メッセンジャーリボ核酸
NDD-CKD	Non-dialysis-dependent chronic kidney disease，保存期 CKD
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3
PD	Peritoneal dialysis，腹膜透析
PES	Polyether Sulfone，ポリエーテルスルホン
PK	Pharmacokinetic(s)，薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic(s)，母集団薬物動態
PPS	Per protocol set，治験実施計画に適合した対象集団
PS	Polysulfone，ポリスルホン
QTc	Corrected QT interval，補正した QT 間隔
QTcI	QT interval corrected by individual rate-correction，被験者ごとに補正した QT 間隔
RBC	Red blood cell，赤血球
Ret	Reticulocyte，網状赤血球
(R)-M2	(R)-enantiomer of metabolite M2 of JTZ-951，JTZ-951 の代謝物 M2 の鏡像異性体（R 体）
S_2 細胞	Second segment of mouse proximal tubule cells，マウス近位尿細管 S_2 領域由来細胞
Scr Visit 1	Starting day of screening，観察開始日
sTfR	soluble transferrin receptor，ヒト可溶型トランスフェリンレセプター
$t_{1/2}$	Elimination half-life associated with the terminal slope of a semi-logarithmic concentration-time curve，最終相における消失半減期
$t_{1/2(eff)}$	Effective half-life，有効半減期
t_{Emax}	Time to reach peak or maximum serum EPO concentration following drug administration，EPO の最高血清中濃度到達時間
TIBC	Total iron-binding capacity，総鉄結合能
t_{max}	Time to reach peak or maximum plasma concentration following drug administration，最高血漿中濃度到達時間

略号及び用語	定義
TSAT	Transferrin saturation，トランスフェリン飽和度
UIBC	Unsaturated iron-binding capacity，不飽和鉄結合能
V/F	Apparent volume of distribution，見かけの分布容積
V_z_F	Volume of distribution during terminal phase following oral administration，経口投与後の最終相における分布容積
Week 0	The first treatment day，投与開始日
Week X	X weeks after the start of treatment，投与開始 X 週後
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
$\Delta AUEC_{0-t}$	$AUEC_{0-t}$ subtracted by the area under the serum EPO concentration at pre-dose，$AUEC_{0-t}$ から投与前の EPO の血清中濃度以下の面積を除いた面積
ΔE_{max}	Difference between E_{max} and serum EPO concentration at pre-dose，E_{max} と投与前の EPO の血清中濃度の差

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒトでの JTZ-951 の薬物動態を解釈するために実施したヒト生体試料を用いた試験を表 1 に示した。

ヒト生体試料を用いて，*in vitro* で蛋白結合，血球移行，代謝，CYP 阻害・誘導，トランスポーター基質評価・阻害評価，小型化血液透析膜による除去に関する試験を実施した。また，健康成人を対象とした第 I 相臨床試験の単回及び反復投与試験［MBX1-1］（以下，MBX1-1 試験），血液透析（HD）患者を対象とした第 I 相臨床試験の反復投与試験［AZ951-U-12-004］（以下，AZ951-U-12-004 試験）で得た試料を用いて，ヒト血漿及び尿での代謝物を検索した。

表 1　ヒト生体試料を用いた試験の一覧表

項目	試験内容	ヒト生体試料	終濃度	報告書番号	CTD 番号
分布	蛋白結合	血漿	1～300 μg/mL	JTZ951-AD-006	4.2.2.3-4
	ヒト精製蛋白への結合性	血清アルブミン α1-酸性糖蛋白	1, 10 μg/mL*1	JTZ951-AD-037	4.2.2.3-7
	血球移行	血液	1～300 μg/mL*1	JTZ951-AD-007	4.2.2.3-8
代謝	肝ミクロソームでの代謝	肝ミクロソーム	10 μmol/L*1	JTZ951-AD-010	4.2.2.4-6
	肝細胞での代謝	凍結肝細胞	10 μmol/L*1	JTZ951-AD-011	4.2.2.4-7
	CYP 発現系酵素での代謝	CYP 発現系酵素	10 μmol/L*1	JTZ951-AD-012	4.2.2.4-9
	CYP 阻害剤の影響	肝ミクロソーム	10 μmol/L*1	JTZ951-AD-012	4.2.2.4-9
	CYP 阻害試験	肝ミクロソーム	1～100 μmol/L	JTZ951-AD-021	4.2.2.4-10
	代謝物検索	JTZ-951 を 200 mg の用量で健康成人に空腹時単回経口投与した際に得られた血漿，尿（MBX1-1 試験）		JTZ951-AD-023	4.2.2.4-3
		JTZ-951 を 10 mg の用量で HD 患者に空腹時 15 日間反復経口投与した際に得られた血漿（AZ951-U-12-004 試験）		JTZ951-AD-032	4.2.2.4-4
	CYP 誘導試験	非凍結肝細胞	0.1～100 μmol/L	JTZ951-AD-013	4.2.2.4-11
薬物動態学的相互作用	トランスポーター基質評価・阻害評価	ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞単層膜（MDR1，BCRP）	1～100 μmol/L*2	JTZ951-AD-022	4.2.2.6-1
		hOAT1，hOAT3 発現 S_2 細胞	1～100 μmol/L*2		
		hOCT2，OATP1B1，OATP1B3 発現 HEK293 細胞	1～100 μmol/L*2		
		MATE1，MATE2-K 発現 HEK293 細胞	1～100 μmol/L*2	JTZ951-AD-038	4.2.2.6-2
その他	小型化血液透析膜による除去	血漿	0.1～10 μg/mL	JTZ951-AD-019	4.2.2.7-1

*1：^{14}C-JTZ-951，*2：基質評価は ^{14}C-JTZ-951，阻害評価は JTZ-951

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の概念図を図 1 に，臨床薬理試験の一覧表を表 2 に示した。これらの試験により

ヒトでの JTZ-951 の薬物動態，薬物相互作用，JTZ-951 の薬物動態に対する血液透析の影響，JTZ-951 のマスバランス，JTZ-951 の薬力学的作用及び JTZ-951 の心室の再分極とその他の心電図パラメータへの影響を評価した。JTZ-951 の薬力学的作用として，エリスロポエチン（EPO）の産生促進作用の評価，赤血球関連パラメータ，ヘモグロビン（Hb）濃度及び鉄関連検査の探索的な評価を行った。

第 I 相臨床試験の単回及び反復投与試験［MBX1-1］，単回投与試験［AZ951-U-[redacted]-001］（以下，AZ951-U-[redacted]-001 試験），反復投与及び薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-003］（以下，AZ951-U-[redacted]-003 試験）では健康成人を対象に，JTZ-951 の薬物動態を評価した。

第 I 相臨床試験の臨床薬理試験［MBX1-2］（以下，MBX1-2 試験），反復投与試験［AZ951-U-12-004］，前期第 II 相臨床試験の貧血改善試験［MBA2-1］（以下，MBA2-1 試験），後期第 II 相臨床試験の貧血改善／維持試験［MBA3-2］（以下，MBA3-2 試験），切替え／維持試験［MBA3-3］（以下，MBA3-3 試験），第 III 相臨床試験の貧血改善／維持試験［MBA4-6］（以下，MBA4-6 試験），長期投与試験［MBA4-2］（以下，MBA4-2 試験）では HD 患者を対象に，JTZ-951 の薬物動態を評価した。

前期第 II 相臨床試験の貧血改善試験［MBA2-2］（以下，MBA2-2 試験），後期第 II 相臨床試験の貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］（以下，MBA3-1 試験），第 III 相臨床試験の長期投与試験［MBA4-1］（以下，MBA4-1 試験）では保存期慢性腎臓病（CKD）患者を対象に，JTZ-951 の薬物動態を評価した。

第 III 相臨床試験の一般臨床試験［MBA4-3］（以下，MBA4-3 試験）では腹膜透析（PD）患者を対象に，JTZ-951 の薬物動態を評価した。

健康成人を対象にした第 I 相臨床試験の AZ951-U-[redacted]-003 試験，薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-002］（以下，AZ951-U-[redacted]-002 試験），HD 患者を対象にした第 I 相臨床試験の薬物相互作用試験［AZ951-U-15-009］（以下，AZ951-U-15-009 試験）では薬物相互作用を評価した。AZ951-U-[redacted]-002 試験ではセベラマー炭酸塩が，AZ951-U-15-009 試験ではラパチニブが JTZ-951 の薬物動態に及ぼす影響を評価した。AZ951-U-[redacted]-003 試験では，JTZ-951 が CYP プローブ基質の薬物動態に及ぼす影響を評価した。

HD 患者を対象にした第 I 相臨床試験の臨床薬理試験［AZ951-U-13-005］（以下，AZ951-U-13-005 試験）では，JTZ-951 の薬物動態に対する血液透析の影響を評価した。

HD 患者を対象にした第 I 相臨床試験のマスバランス試験［AZ951-U-15-010］（以下，AZ951-U-15-010 試験）では，JTZ-951 のマスバランス及び JTZ-951 の代謝物の薬物動態を評価した。

健康成人を対象にした第 I 相臨床試験の QT/QTc 評価試験［AZ951-U-[redacted]-011］（以下，AZ951-U-[redacted]-011 試験）では，JTZ-951 の心室の再分極とその他の心電図パラメータへの影響を評価した。

健康成人を対象とした MBX1-1 試験，AZ951-U-[redacted]-001 試験，AZ951-U-[redacted]-003 試験，HD 患者を

対象とした MBX1-2 試験，AZ951-U-12-004 試験，MBA2-1 試験，MBA3-2 試験，MBA3-3 試験，MBA4-2 試験，MBA4-6 試験，保存期 CKD 患者を対象とした MBA2-2 試験，MBA3-1 試験，MBA4-1 試験，PD 患者を対象とした MBA4-3 試験で，EPO，Ret 数及び鉄関連検査（血清鉄，TIBC，UIBC，フェリチン，TSAT，ヘプシジン）等の薬力学的作用の評価を行った。なお，第 III 相臨床試験（MBA4-2 試験，MBA4-6 試験，MBA4-1 試験，MBA4-3 試験）の Ret 数の結果は CTD2.7.3.3.2 項に記載した。

以上の臨床薬理試験のうち，11 試験を国内で，8 試験を海外（米国）で実施した。

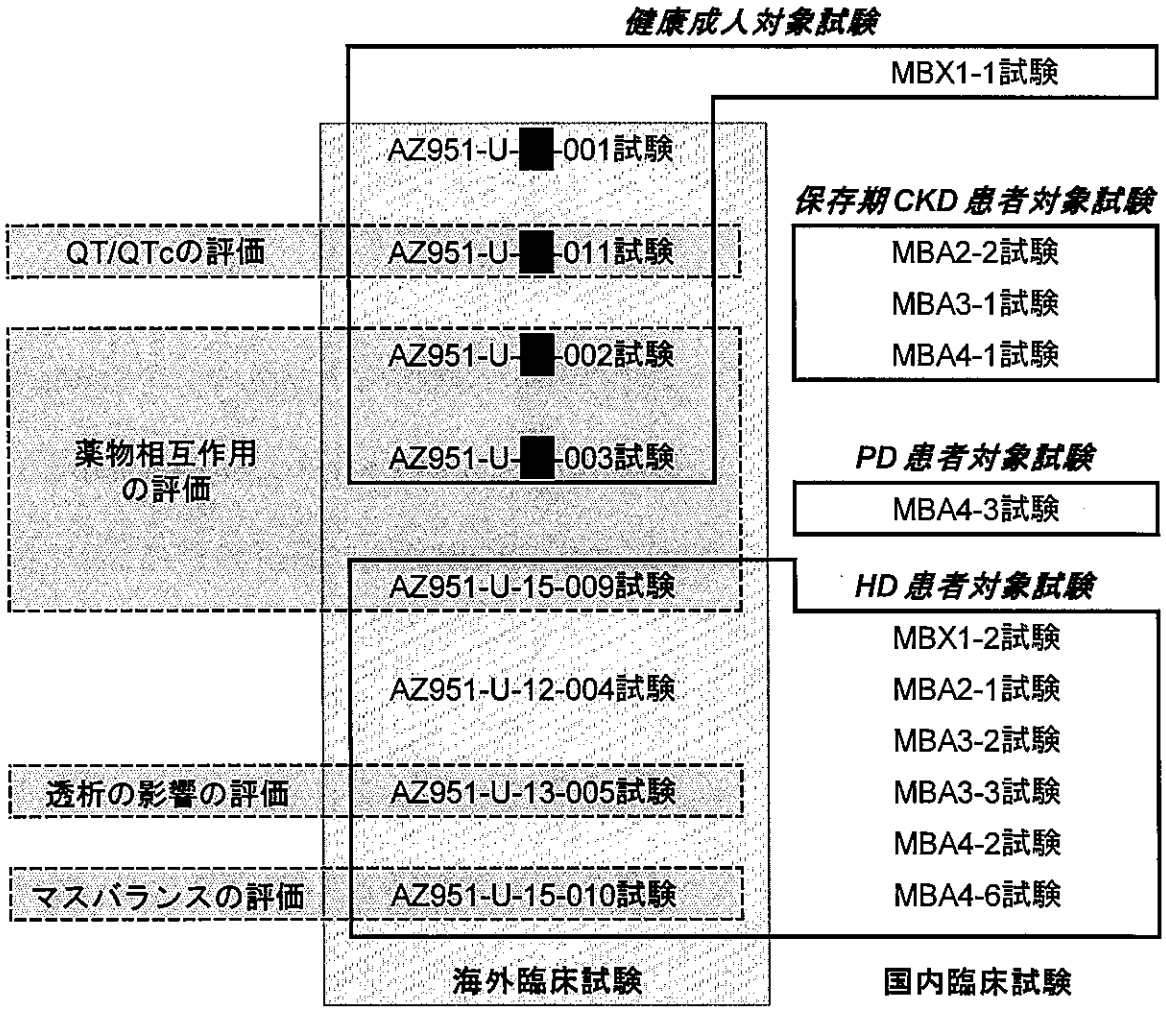


図 1　臨床薬理試験の概念図

表 2　臨床薬理試験の一覧表

試験区分	対象	実施国	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン	用量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相	健康成人男性	日本	単回及び反復投与試験［MBX1-1］	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	JTZ-951：1，5，15，50，100，200 mg，プラセボ	空腹時単回経口投与	42 名	JTZ-951：36 名 プラセボ：6 名	5.3.3.1-1
					JTZ-951：100 mg，プラセボ	食後単回経口投与	7 名	JTZ-951：6 名 プラセボ：1 名	
					JTZ-951： 25，50，100 mg，プラセボ	1 日 1 回 朝食前 7 日間経口投与	36 名	JTZ-951：27 名 プラセボ：9 名	
		米国	薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-002］	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	JTZ-951：25 mg セベラマー炭酸塩：2400 mg	JTZ-951 単独投与／JTZ-951 とセベラマー炭酸塩を同時投与／セベラマー炭酸塩投与 3 時間後に JTZ-951 を投与／セベラマー炭酸塩投与 1 時間前に JTZ-951 を投与（いずれも JTZ-951 投与時空腹）	12 名		5.3.3.4-1

表 2　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験区分	対象	実施国	治験の種類 [計画書番号]	試験デザイン	用量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相	健康成人男女	米国	単回投与試験 [AZ951-U-[redacted]-001]	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	JTZ-951：5，15，50，100，200，300，400 mg，プラセボ	空腹時単回投与	49 名	JTZ-951：42 名 プラセボ：7 名	5.3.3.1-2
			反復投与及び薬物相互作用試験 [AZ951-U-[redacted]-003]	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	JTZ-951： 25，50 mg，プラセボ CYP プローブ基質： カフェイン 200 mg， トルブタミド 500 mg， オメプラゾール 20 mg， デキストロメトルファン 30 mg， ミダゾラム 3 mg	・JTZ-951 投与開始 3 日前に CYP プローブ基質カクテルを朝食前に単回経口投与 ・JTZ-951 を 1 日 1 回，朝食前 14 日間経口投与 ・JTZ-951 投与開始後 15 日目の朝食前に JTZ-951 と CYP プローブ基質カクテルを併用投与 ・JTZ-951 投与開始後 16 日目の朝食前に JTZ-951 を単回経口投与	26 名	JTZ-951：20 名 プラセボ：6 名	5.3.3.1-3
					JTZ-951：100 mg，プラセボ	1 日 1 回 朝食前 14 日間経口投与	13 名	JTZ-951：10 名 プラセボ：3 名	
			QT/QTc 評価試験 [AZ951-U-[redacted]-011]	ランダム化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 クロスオーバー	20，150 mg，プラセボ モキシフロキサシン：400 mg （モキシフロキサシンは非盲検）	JTZ-951 20 mg／JTZ-951 150 mg／プラセボ／モキシフロキサシン 400 mg （いずれも空腹時単回経口投与）	54 名	JTZ-951：53 名	5.3.4.1-1

表 2　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験区分	対象	実施国	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン	用量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相	HD 患者	日本	臨床薬理試験［MBX1-2］	非盲検	JTZ-951：15 mg	空腹時単回経口投与	6 名		5.3.3.2-1
		米国	反復投与試験［AZ951-U-12-004］	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	JTZ-951： 2，5，10，15 mg，プラセボ	1 日 1 回 朝食前 15 日間経口投与	29 名	JTZ-951：22 名 プラセボ：7 名	5.3.3.2-2
			臨床薬理試験［AZ951-U-13-005］	非盲検	JTZ-951：5 mg	・Day 1 の血液透析開始 120 分前に単回経口投与 ・Day 8 の血液透析終了 120 分後に単回経口投与 （いずれも JTZ-951 投与時空腹）	6 名		5.3.3.4-2
			薬物相互作用試験［AZ951-U-15-009］	非盲検	JTZ-951：5 mg ラパチニブ：250 mg	・Day 1 に JTZ-951 単独投与 ・Day 5 のラパチニブの投与 1 時間後に JTZ-951 を投与 （いずれも JTZ-951 投与時空腹）	12 名		5.3.3.4-3
			マスバランス試験［AZ951-U-15-010］	非盲検	JTZ-951：10 mg （100 μCi の ^{14}C-JTZ-951 を含む）	空腹時単回経口投与	6 名		5.3.3.2-3
前期第 II 相	保存期 CKD 患者	日本	貧血改善試験［MBA2-2］	単盲検 個体内増量	JTZ-951： 1 mg→3 mg→5 mg	1 日 1 回朝食前 6 週間漸増経口投与	22 名		5.3.5.2-1
	HD 患者		貧血改善試験［MBA2-1］	ランダム化 単盲検，漸増型並行群	JTZ-951：1 mg，1 mg→3 mg， 1 mg→3 mg→5 mg	1 日 1 回朝食前 8 週間漸増経口投与	40 名		5.3.5.2-2

HD：血液透析，CKD：慢性腎臓病

表 2 臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験区分	対象	実施国	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン			用量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
後期第 II 相	保存期 CKD 患者	日本	貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］	ESA 未治療患者	初期投与期	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	JTZ-951：2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	94 名	JTZ-951：71 名 プラセボ：23 名	5.3.5.1-1
					継続投与期	非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	77 名	JTZ-951 開始群：54 名 プラセボ開始群：23 名	
				ESA 治療患者	初期投与	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	JTZ-951：2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	106 名[*1]	JTZ-951：80 名[*1] プラセボ：26 名	
					継続投与期	非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	90 名	JTZ-951 開始群：67 名 プラセボ開始群：23 名	
	HD 患者		貧血改善／維持試験［MBA3-2］	初期投与期		ランダム化 二重盲検 非対照 並行群間比較	JTZ-951：2，4，6 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	71 名		5.3.5.2-3
				継続投与期		非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	50 名		
			切替え／維持試験［MBA3-3］	初期投与期		ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	JTZ-951：2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	85 名	JTZ-951：63 名 プラセボ：22 名	5.3.5.1-3
				継続投与期		非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	63 名	JTZ-951 開始群：47 名 プラセボ開始群：16 名	

CKD：慢性腎臓病，HD：血液透析
*1：治験薬の投与が開始されなかった 1 名を除く

表 2　臨床薬理試験の一覧表（続き）

試験区分	対象	実施国	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン	用量	用法・投与期間	投与被験者数	CTD 番号
第 III 相	保存期 CKD 患者	日本	長期投与試験［MBA4-1］	非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 2 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	132 名	5.3.5.2-6 5.3.5.4-1*1
	HD 患者		貧血改善／維持試験［MBA4-6］	非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 4 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	34 名	5.3.5.2-4
			長期投与試験［MBA4-2］	非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 4 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	136 名	5.3.5.2-5
	PD 患者		一般臨床試験［MBA4-3］	非盲検 個体内用量調節	JTZ-951： 開始用量 2 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	42 名	5.3.5.2-7 5.3.5.4-2*1

CKD：慢性腎臓病，HD：血液透析，PD：腹膜透析
*1：24 週間までのデータ

2.7.2.1.3 JTZ-951 の母集団薬物動態解析

日本人 HD 患者を対象にした MBA2-1 試験，MBA3-2 試験，MBA3-3 試験，MBA4-2 試験及び MBA4-6 試験，日本人保存期 CKD 患者を対象にした MBA2-2 試験，MBA3-1 試験及び MBA4-1 試験，並びに，日本人 PD 患者を対象にした MBA4-3 試験の合計 9 試験から得られた JTZ-951 の血漿中濃度を用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施し，JTZ-951 の薬物動態及び JTZ-951 の薬物動態に影響する共変量を検討した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 分布に関する評価

2.7.2.2.1.1.1 *In vitro* 蛋白結合

（評価資料：CTD4.2.2.3-4，4.2.2.3-7）

JTZ-951 を 1～100 μg/mL の濃度範囲でヒトの血漿に添加した時の蛋白結合率は 99.1%～99.5%であった（「CTD2.6.4.4.2 (1)項」参照）。

JTZ-951 を 1 及び 10 μg/mL の濃度範囲で 4%ヒト血清アルブミン及び 0.07% α1-酸性糖タンパク質に添加した時に，ヒト血清アルブミンへの結合率が α1-酸性糖タンパク質よりも高かったことから，アルブミンが JTZ-951 のヒト血漿蛋白結合における主要成分であると考えられた（「CTD2.6.4.4.2 (2)項」参照）。

2.7.2.2.1.1.2 *In vitro* 血球移行

（評価資料：CTD4.2.2.3-8）

1～100 μg/mL の濃度範囲での JTZ-951 のヒトの血球移行率は 2.5%～3.3%，全血／血漿中濃度比は 0.56～0.57 であった（「CTD2.6.4.4.2 (3)項」参照）。

2.7.2.2.1.2 代謝に関する評価

2.7.2.2.1.2.1 肝ミクロソームでの代謝

（評価資料：CTD4.2.2.4-6，4.2.2.4-8）

JTZ-951 は肝ミクロソーム中で代謝を受けにくく，ヒト及びラットにおいてわずかに M2（ベンジル位の水酸化体）が生成し，M1（フェニルエチル基のベンゼン環の水酸化体）も検出された。サルではわずかに M2 及び M6（N-カルボニルグリシン部以外の酸化体）が生成した。一方，イヌでは全く代謝されなかった（「CTD2.6.4.5.3.1 (1)項」参照）。

2.7.2.2.1.2.2 肝細胞での代謝

（評価資料：CTD4.2.2.4-7，4.2.2.4-8）

JTZ-951 は肝細胞中で代謝を受けにくく，ヒト及びラットにおいてわずかに M2 が生成した。また，ヒトでは M3（水酸化体の硫酸抱合体）もわずかに検出された。サルでは M3，M4（グルコース抱合体），M5（グルクロン酸抱合体）及び M6 がわずかに生成した。一方，イヌでは全く代謝されなかった（「CTD2.6.4.5.3.1 (2)項」参照）。

2.7.2.2.1.2.3 CYP 発現系酵素での代謝

（評価資料：CTD4.2.2.4-9）

^{14}C-JTZ-951 はCYP2C8, 2C9及び3A4によって代謝され, M2が生成した。一方, その他のCYP1A2, 2A6，2B6，2C19，2D6，2E1及び3A5では代謝されなかった（「CTD2.6.4.5.3.2 (1)項」参照）。

2.7.2.2.1.2.4 CYP 阻害剤の影響

（評価資料：CTD4.2.2.4-9）

ヒト肝ミクロソーム中における JTZ-951 の代謝及び M2 の生成は，CYP2C8 阻害剤であるクエルセチン及び CYP2C9 阻害剤であるスルファフェナゾールによって顕著に阻害された。また，CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールによっても阻害が認められた。以上の結果とヒト CYP 発現系酵素を用いた代謝試験の結果から, JTZ-951 の酸化的代謝には主に CYP2C8 及び 2C9 が寄与し，CYP3A4 も関与すると考えられた（「CTD2.6.4.5.3.2 (2)項」参照）。

2.7.2.2.1.2.5 JTZ-951 の推定代謝経路

（評価資料：CTD4.2.2.4-1，4.2.2.4-3，4.2.2.4-2，4.2.2.4-4）

JTZ-951 のラット，サル，ヒトでの推定代謝経路を図 2 に示した。

JTZ-951 は，フェニルエチル基のベンゼン環が水酸化され M1 へ，ベンジル位が水酸化され M2 へ，さらに M1 あるいは M2 が硫酸抱合され M3 へと代謝された。また，JTZ-951 は，グルコース抱合を受け M4 へ，グルクロン酸抱合を受け M5 へと代謝された。サルでは N-カルボニルグリシン部以外が酸化された M6 にも代謝された。

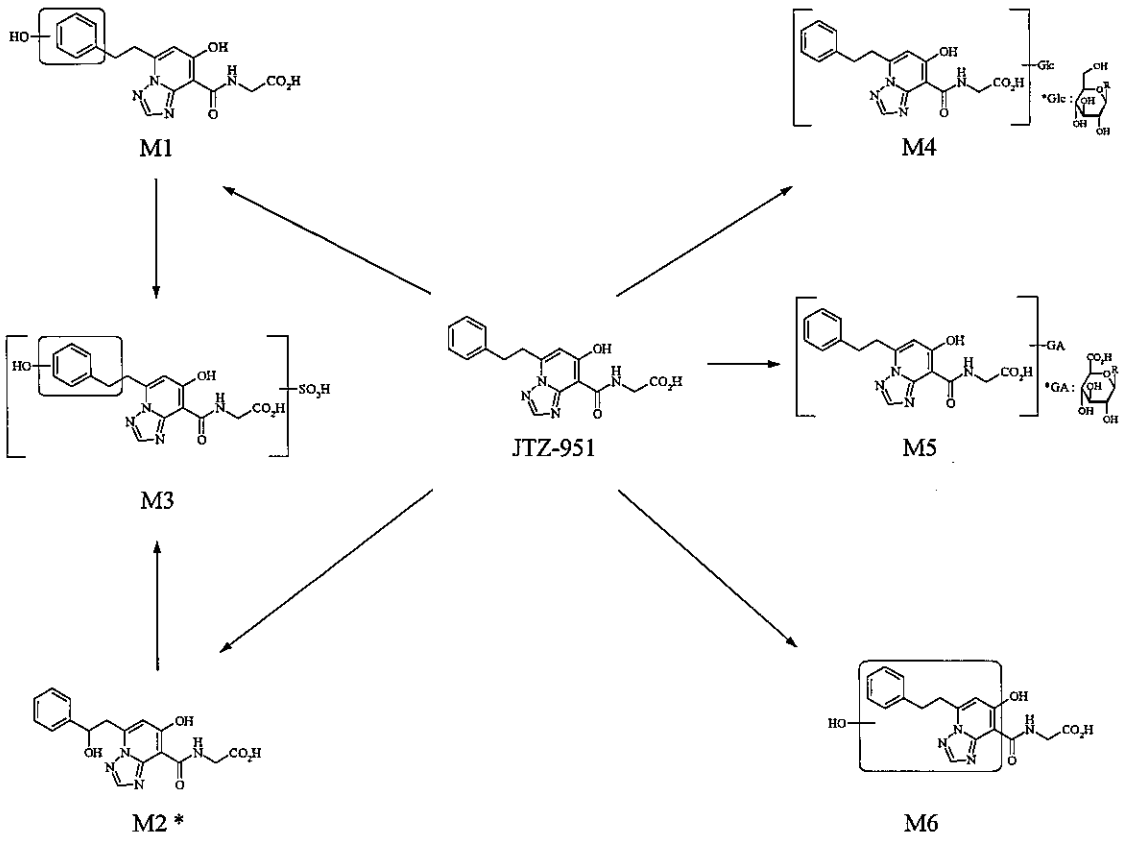


図 2 **JTZ-951** の推定代謝経路

*：M2 は(R)-M2 と(S)-M2 の混合物
Source：CTD2.6.4 表 10，図 5

2.7.2.2.1.2.6 *In vitro* CYP 阻害試験

（評価資料：CTD4.2.2.4-10）

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験で，JTZ-951 は CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6 及び 3A4/5 の活性を阻害しなかった。JTZ-951 を 100 μmol/L の濃度で添加することで，CYP2B6，2C8 及び 2C9 の活性は若干阻害され，それぞれの活性残存率は 75.3%，54.4%及び 83.4%であった。また，JTZ-951 は，いずれの分子種においても時間依存的阻害を示さなかった（「CTD2.6.4.5.5 (1)項」参照）。

2.7.2.2.1.2.7 *In vitro* CYP 誘導試験

（評価資料：CTD4.2.2.4-11）

JTZ-951 の濃度に依存した CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現の低下が認められた。これらの変化は，JTZ-951 の薬理作用により HIF が安定化されることにより生じたものであると考えられた（「CTD2.6.4.5.5 (2)項」及び「CTD2.4.5.2 項」参照）。

2.7.2.2.1.3 薬物動態学的相互作用

2.7.2.2.1.3.1 *In vitro* トランスポーター基質評価

1）MDR1 及び BCRP による輸送

（評価資料：CTD4.2.2.6-1）

JTZ-951 は多剤耐性蛋白質 1（MDR1）の基質ではなく，乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であることが示唆された（「CTD2.6.4.7.1 (1)項」参照）。

2）腎トランスポーターによる細胞内取込み

（評価資料：CTD4.2.2.6-1，4.2.2.6-2）

JTZ-951 はヒト有機アニオントランスポーター3（hOAT3）及びヒト有機カチオントランスポーター2（hOCT2），プロトン／有機カチオン逆輸送担体 1（MATE1）及びプロトン／有機カチオン逆輸送担体 2-K（MATE2-K）の基質ではないと考えられた。一方，JTZ-951 はヒト有機アニオントランスポーター1（hOAT1）の基質であることが示唆された（「CTD2.6.4.7.1 (2)項」参照）。

3）肝取込みトランスポーターによる輸送

（評価資料：CTD4.2.2.6-1）

JTZ-951 は肝取込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1 及び 1B3（OATP1B1 及び OATP1B3）の基質ではないことが示唆された（「CTD2.6.4.7.1 (3)項」参照）。

2.7.2.2.1.3.2 *In vitro* トランスポーター阻害評価

（評価資料：CTD4.2.2.6-1，4.2.2.6-2）

JTZ-951 は MDR1，OATP1B3，hOCT2，MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示さなかったが，BCRP に対して 43.2 μmol/L，OATP1B1 に対して 30.0 μmol/L，hOAT1 に対して 0.956 μmol/L，hOAT3 に対して 1.67 μmol/L の IC_{50} で阻害作用を示した（「CTD2.6.4.7.1 (4)項」参照）。

2.7.2.2.1.4 その他の試験

2.7.2.2.1.4.1 JTZ-951 の小型化血液透析膜による除去

（評価資料：CTD4.2.2.7-1）

JTZ-951（終濃度：0.1，1 及び 10 μg/mL）をヒト血漿に添加し，各種小型血液透析膜（ポリスルホン［PS］，セルローストリアセテート［CTA］及びポリエーテルスルホン［PES］）を用いて 120 分間透析を行い，JTZ-951 の血漿中濃度を LC/MS/MS を用いて測定し，JTZ-951 の血漿中残存率を算出した。

JTZ-951 の血漿中残存率は PS で 95.0%～97.0%，CTA で 98.5%～100%，PES で 94.9%～98.6%であり，JTZ-951 の血漿中濃度は透析開始時と透析終了時でほとんど変わらなかった。JTZ-951 はいずれの膜でもほとんど除去されないことが示された（「CTD2.6.4.8.1 (1)項」参照）。

2.7.2.2.2 日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 第 I 相臨床試験，単回及び反復投与試験［MBX1-1］

（評価資料：CTD5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性を対象として，プラセボを対照としたランダム化単盲検法により，JTZ-951（以下，本剤）を 1，5，15，50，100 及び 200 mg の用量で空腹時単回経口投与した場合（第 1 部），並びに本剤を 25，50 及び 100 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に反復経口投与した場合（第 2 部）の安全性及び薬物動態について検討した。また，JTZ-951 の薬物動態に及ぼす食事の影響についても併せて検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.2 項」に記載した。本項では薬物動態及び薬力学的作用の評価結果を要約した。

2.7.2.2.2.1.1 単回投与（第 1 部）

2.7.2.2.2.1.1.1 JTZ-951 の血漿中濃度

本剤を 1，5，15，50，100 及び 200 mg の用量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の血漿中濃度推移を図 3，JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 3 に示した。

JTZ-951 の血漿中濃度は投与 0.500～2.500 時間後に最大に達し（t_{max}），t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の消失を示した。JTZ-951 の血漿中からの消失は比較的速やかであった。最終相の消失半減期（$t_{1/2}$）は 7.676～9.067 hr であり，用量に依存せず同程度であった。CL_F 及び V_z_F も，いずれの用量でも同程度であった。最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与開始時から投与後無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）は用量の増加に伴い上昇した。

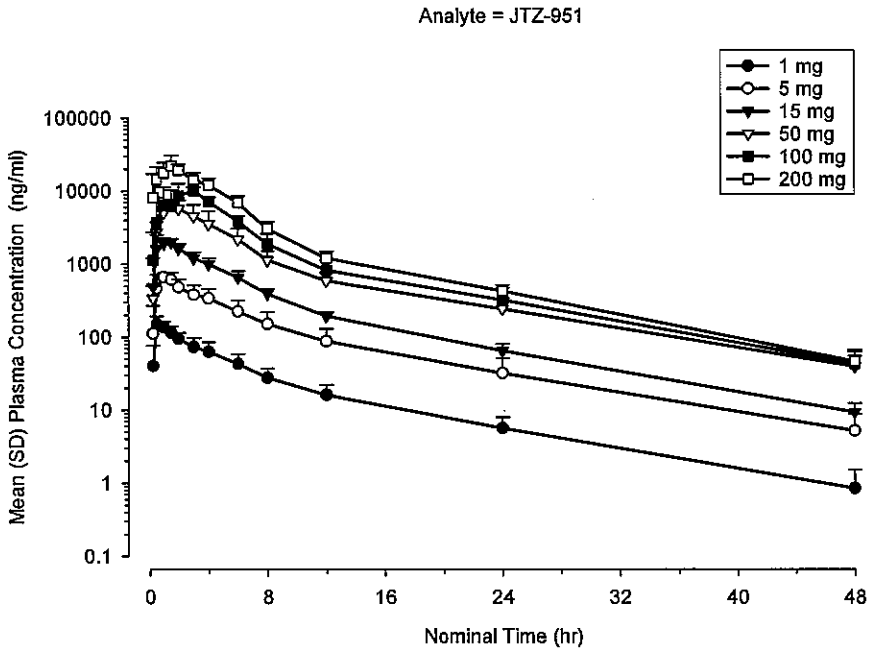


図 3　空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の血漿中濃度推移
（MBX1-1 試験，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.2-3

表 3　空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（MBX1-1 試験，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

投与条件	空腹時					
用量	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg
例数	6	6	6	6	6	6
t_{max}*1 (hr)	0.500 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.50)	1.250 (0.50 - 1.50)	1.500 (1.00 - 3.00)	2.500 (1.00 - 3.00)	1.500 (0.50 - 4.00)
C_{max} (ng/mL)	156.8 ± 34.77	721.3 ± 127.3	2270 ± 563.8	7407 ± 939.8	11340 ± 1460	23480 ± 7647
$t_{1/2}$ (hr)	8.354 ± 1.941	8.671 ± 0.767	8.228 ± 0.768	9.067 ± 1.741	8.365 ± 0.651	7.676 ± 0.511
AUC_{last} (ng·hr/mL)	801.3 ± 266.2	4166.5 ± 1447.8	11492.1 ± 1696.1	36997.4 ± 10036.4	59257.9 ± 13752.2	111384.9 ± 22219.7
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	823.1 ± 262.2	4233.9 ± 1492.6	11606.1 ± 1721.0	37570.1 ± 10471.8	59787.7 ± 13981.5	111901.8 ± 22232.4
CL_F (L/hr)	1.344 ± 0.506	1.330 ± 0.538	1.317 ± 0.203	1.418 ± 0.388	1.746 ± 0.380	1.845 ± 0.348
V_z_F (L)	15.27 ± 3.24	16.55 ± 6.71	15.52 ± 1.78	18.18 ± 4.63	20.92 ± 4.11	20.51 ± 4.58

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-8

2.7.2.2.2.1.1.2 JTZ-951 の用量比例性

本剤を 1，5，15，50，100 及び 200 mg の用量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} を用いて JTZ-951 の用量比例性をパワーモデルにて検討し，その結果を表 4 に示した。

JTZ-951 の用量比例性を示すパラメータ β の推定値は，C_{max} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 0.94（95%信頼区間：0.90～0.99）及び 0.93（95%信頼区間：0.88～0.98）となった。JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} は，ほぼ用量比に従い上昇した。

表 4　空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比例性
（MBX1-1 試験，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	用量比例性を示すパラメータ（β）		
	推定値	95%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}	0.94	0.90	0.99
AUC_{inf}	0.93	0.88	0.98

用量：1，5，15，50，100，200 mg，N＝6
パワーモデル：C_{max}（又は AUC_{inf}）＝α×用量$^{\beta}$
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-9

2.7.2.2.2.1.1.3 JTZ-951 の薬物動態に対する食事の影響

本剤を 100 mg の用量で空腹時及び食後に単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 5 に，JTZ-951 の薬物動態に及ぼす食事の影響を表 6 に示した。

空腹時投与群及び食後投与群において，JTZ-951 の C_{max} はそれぞれ 11340 及び 6092 ng/mL，AUC_{inf} はそれぞれ 59787.7 及び 44359.4 ng·hr/mL であった。空腹時投与と食後投与で JTZ-951 の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は同程度であった。

空腹時投与に対する食後投与の比の幾何平均は，C_{max} において 0.53（90%信頼区間：0.46～0.61），AUC_{inf} において 0.74（90%信頼区間：0.65～0.84）となり，食事により JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 47%及び 26%低下した。

表 5　空腹時及び食後単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（MBX1-1 試験，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

投与条件	空腹時	食後
例数	6	6
t_{max}*1 (hr)	2.500 (1.00 - 3.00)	3.000 (0.50 - 4.00)
C_{max} (ng/mL)	11340 ± 1460	6092 ± 1481
$t_{1/2}$ (hr)	8.365 ± 0.651	7.765 ± 0.771
AUC_{last} (ng·hr/mL)	59257.9 ± 13752.2	43986.0 ± 11985.8
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	59787.7 ± 13981.5	44359.4 ± 12079.9
CL_F (L/hr)	1.746 ± 0.380	2.370 ± 0.524
V_z_F (L)	20.92 ± 4.11	26.58 ± 6.28

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
用量：100 mg
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-10

表 6　JTZ-951 の薬物動態に及ぼす食事の影響（MBX1-1 試験，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	例数	食後／空腹時		
		幾何平均	90%信頼区間	
			下限	上限
C_{max}	6	0.53	0.46	0.61
AUC_{inf}	6	0.74	0.65	0.84

用量：100 mg
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-11

2.7.2.2.2.1.1.4 JTZ-951 の尿中排泄

本剤を 1，5，15，50，100 及び 200 mg の用量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の累積尿中排泄率（fe_{total}）と腎クリアランス（CL_r）を表 7 に示した。JTZ-951 の fe_{total} は 26.79%～61.03%，CL_r は 0.395～1.017 L/hr であった。

表 7　JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランス
（MBX1-1 試験，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

投与条件	空腹時						食後
用量	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	100 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
fe_{total} (%)	26.79 ± 10.60	34.26 ± 18.97	39.95 ± 17.74	61.03 ± 17.20	52.25 ± 12.50	54.55 ± 13.66	47.26 ± 7.23
CL_r (L/hr)	0.395 ± 0.277	0.527 ± 0.466	0.535 ± 0.294	0.877 ± 0.376	0.913 ± 0.286	1.017 ± 0.340	1.147 ± 0.389

平均値±標準偏差
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-12

2.7.2.2.2.1.1.5 JTZ-951 の薬力学的作用

1) EPO

プラセボ又は，本剤を 1，5，15，50，100 及び 200 mg の用量で空腹時単回投与した場合の，EPO の推移を図 4，EPO の薬力学的パラメータを表 8 に示した。

プラセボ又は，本剤を空腹時に単回投与した場合，プラセボ，1 及び 5 mg 群の EPO は投与前と同程度の値を推移した。15，50，100 及び 200 mg 群の EPO は上昇し，投与 12.000 時間後に最高血清中濃度（E_{max}）に達した。E_{max} 以降，EPO は低下した。投与 48 時間後に 15 及び 50 mg 群では EPO がほぼ投与前値まで低下した。EPO の上昇には大きな個体間変動が認められた。15～200 mg の用量範囲で，EPO の E_{max} 及び $AUEC_{0\text{-}48}$（投与開始時から投与 48 時間後までの EPO の AUC）は用量比以上の上昇を示した。

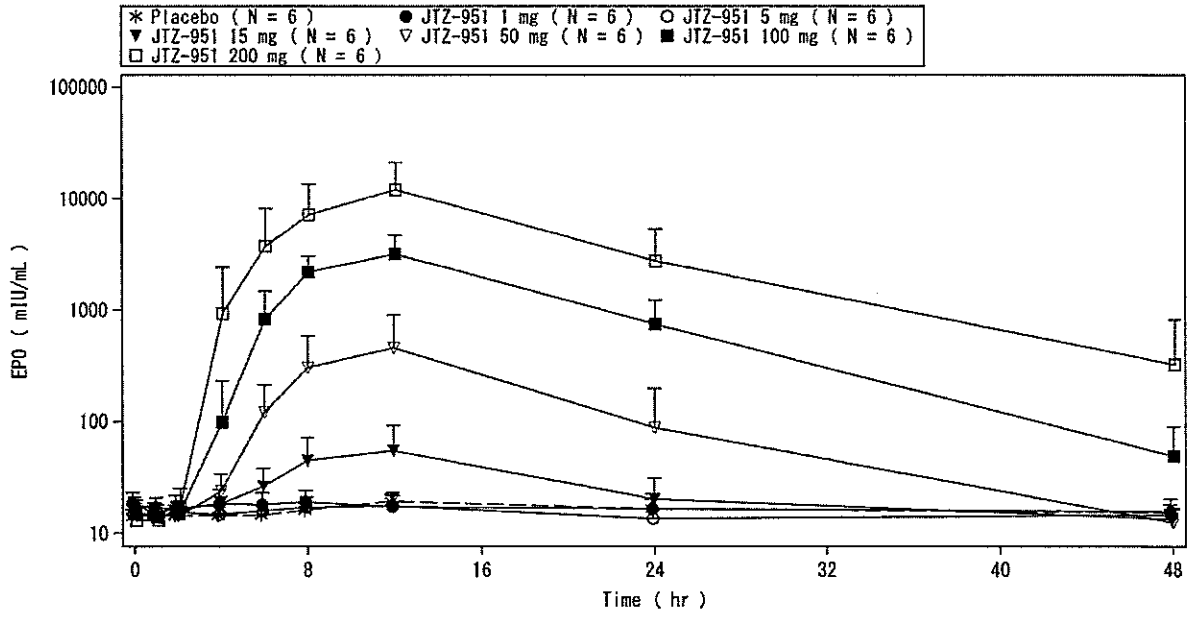


図 4 空腹時単回投与における EPO の血清中濃度推移（MBX1-1 試験 単回投与）

平均値＋標準偏差
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.2-5

表 8　空腹時単回投与における EPO の薬力学的パラメータ（MBX1-1 試験　単回投与）

投与群	プラセボ	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
t_{Emax}*1 (hr)	12.000 (12.00-12.00)	8.000 (0.00-12.00)	10.000 (0.00-48.00)	12.000 (8.00-12.00)	12.000 (8.00-12.00)	12.000 (8.00-12.00)	12.000 (12.00-12.00)
E_{max} (mIU/mL)	19.38 ± 2.708	20.98 ± 5.002	18.32 ± 3.615	55.30 ± 37.10	467.7 ± 440.9	3267 ± 1434	12110 ± 9077
ΔE_{max} (mIU/mL)	5.350 ± 1.751	2.383 ± 1.530	3.500 ± 2.742	37.45 ± 35.18	452.4 ± 440.3	3252 ± 1433	12090 ± 9078
$AUEC_{0-48}$ (mIU·hr/mL)	783.8 ± 125.3	801.7 ± 254.2	717.8 ± 126.1	1193.7 ± 559.5	5759.0 ± 5377.7	41324.2 ± 19676.6	157788.3 ± 139295.8
$\Delta AUEC_{0-48}$ (mIU·hr/mL)	110.2 ± 65.3	11.0 ± 17.2	48.5 ± 55.9	359.2 ± 448.5	5023.0 ± 5341.6	40615.4 ± 19623.3	157164.3 ± 139370.2
E_{24} (mIU/mL)	16.57 ± 3.628	16.52 ± 5.942	13.60 ± 2.975	20.25 ± 10.93	88.47 ± 111.5	756.3 ± 468.9	2765 ± 2584

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-17

2.7.2.2.2.1.2 反復投与（第 2 部）

2.7.2.2.2.1.2.1 JTZ-951 の血漿中濃度

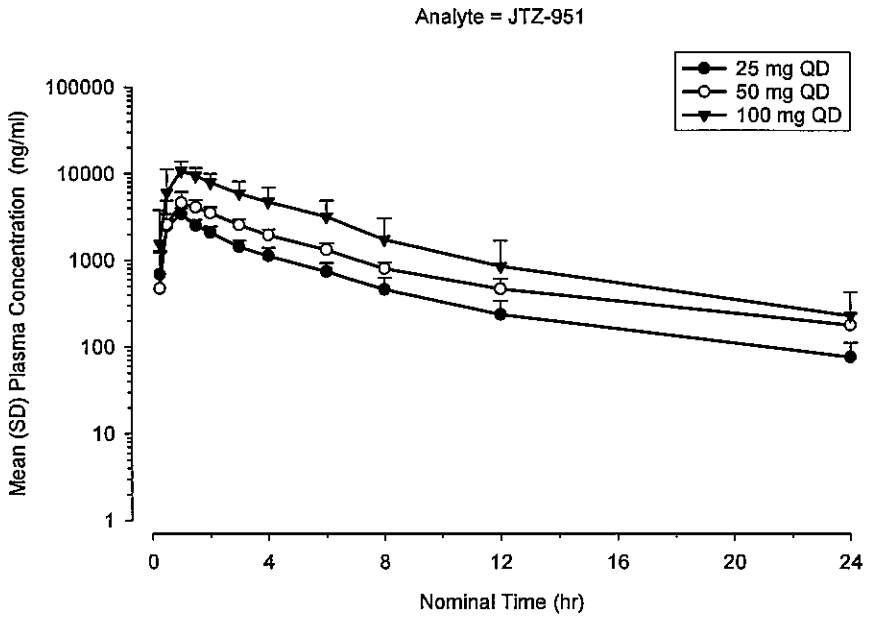
本剤を 25, 50 及び 100 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場合の Day 1 及び Day 7 の JTZ-951 の血漿中濃度推移を図 5，JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 9 に示した。100 mg 群は Day 7 投与前に全例で投与中止となったため, Day 7 の薬物動態パラメータは算出できなかった。

本剤を 25，50 及び 100 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場合，JTZ-951 の血漿中濃度は Day 1 及び Day 7 のいずれでも投与 1 時間後に最大に達した。Day 7 の 25 及び 50 mg 投与時の $t_{1/2}$ は 8.040 及び 7.850 hr であり，同程度であった。C_{max} 及び投与間隔における濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）は，Day 1 及び Day 7 のいずれにおいても，用量比に応じて上昇した。CL_F 及び V_z_F はいずれの用量でも同程度であった。

JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は，いずれの用量でも投与期間中ほぼ一定であった。

Day 7 の JTZ-951 の 25 及び 50 mg 投与時の AR_{Cmax}（C_{max} における蓄積率）は 25 mg 投与時に 0.974, 50 mg 投与時に 1.678，AR_{AUCtau}（AUC_{tau} における蓄積率）は 25 mg 投与時に 1.066，50 mg 投与時に 1.542 となった。また，$AR_{Ctrough}$（C_{trough} における蓄積率）は 25 mg 投与時に 1.471，50 mg 投与時に 1.575 となった。

A) Day 1



B) Day 7

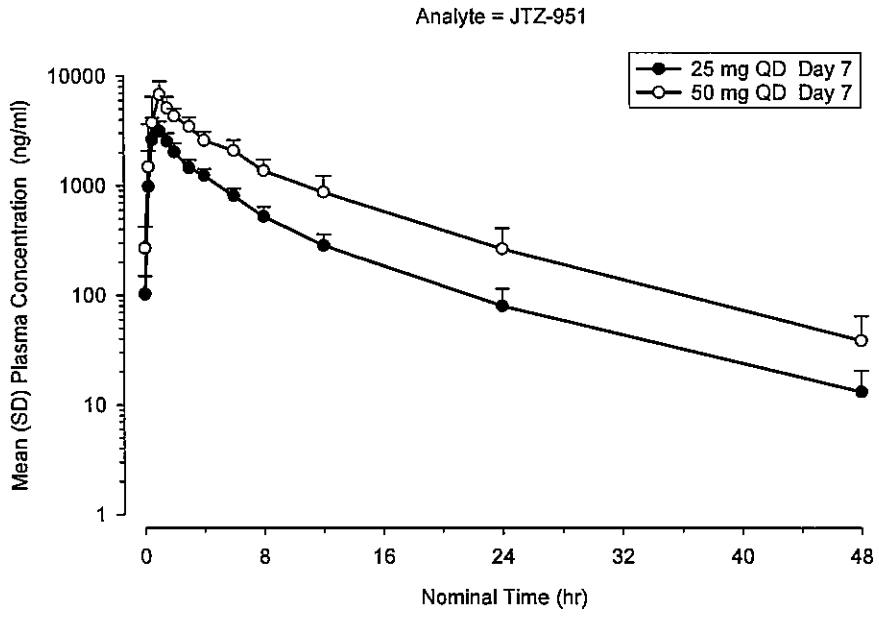


図 5 反復投与した場合の **JTZ-951** の血漿中濃度推移（**MBX1-1**，第 **2** 部，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.2-4

表 9　反復投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（MBX1-1 試験，第 2 部，薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1			Day 7	
用量	反復 25 mg	反復 50 mg	反復 100 mg	反復 25 mg	反復 50 mg
例数	9	9	9	9	8
t_{max}*1 (hr)	1.000 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.50)	1.000 (1.00 - 1.50)	1.000 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.00)
C_{max} (ng/mL)	3437 ± 579.0	4767 ± 1636	11000 ± 2896	3368 ± 978.4	6965 ± 2291
$t_{1/2}$ (hr)	--	--	--	8.040 ± 1.086	7.850 ± 0.837
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	13673.4 ± 2871.6	23014.0 ± 4353.2	50259.4 ± 23572.8	14447.3 ± 3157.5	34247.3 ± 9701.6
CL_F (L/hr)	--	--	--	1.800 ± 0.368	1.559 ± 0.414
V_z_F (L)	--	--	--	20.76 ± 4.70	17.41 ± 3.91

平均値±標準偏差
--：該当なし
*1：中央値（最小値ー最大値）
100 mg 群は Day 7 投与前に全例で投与中止となったため，Day 7 の薬物動態パラメータを算出しなかった。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-13

2.7.2.2.2.1.2.2 JTZ-951 の尿中排泄

本剤を 25 及び 50 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，Day 7 の JTZ-951 の累積尿中排泄率（fe_{tau}）はそれぞれ 28.93%及び 23.48%であり，CL_r はそれぞれ 0.527 及び 0.364 L/hr であった（表 10）。

表 10 JTZ-951 の投与間隔における累積尿中排泄率と腎クリアランス
（MBX1-1 試験，第 2 部，薬物動態解析対象集団）

用量	25 mg	50 mg
例数	9	8
fe_{tau} (%)	28.93 ± 12.51	23.48 ± 6.73
CL_r (L/hr)	0.527 ± 0.255	0.364 ± 0.129

平均値±標準偏差
投与条件：1 日 1 回，朝食前投与
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-16

2.7.2.2.2.1.2.3 JTZ-951 の薬力学的作用

1）EPO

プラセボあるいは本剤を 25，50 及び 100 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場

合の EPO の薬力学的パラメータを表 11 に示した。100 mg 群は Day 7 投与前に全例で投与中止となったため，Day 7 の薬力学的パラメータは算出できなかった。

Day 1 及び Day 7 の EPO は，JTZ-951 投与群ではいずれの用量でも上昇し，投与 8.000 時間後に E_{max} に達した。EPO は，E_{max} に到達以降，反復 25 mg 群では Day 8（投与終了 24 時間後）に，反復 50 mg 群では Day 9（投与終了 48 時間後）に，Day 1 の投与前値まで低下した。なお，反復プラセボ群の EPO は投与前と同程度の値を推移した。EPO の E_{max} 及び $AUEC_{tau}$ は，用量比以上の上昇を示した。

表 11 反復投与における EPO の薬力学的パラメータ（MBX1-1 試験　反復投与）

調査日	Day 1				Day 7		
投与群	反復 プラセボ	反復 **25 mg**	反復 **50 mg**	反復 **100 mg**	反復 プラセボ	反復 **25 mg**	反復 **50 mg**
例数	9	9	9	9	9	9	8
t_{Emax}[*1] (hr)	12.000 (2.00-12.00)	8.000 (8.00-12.00)	8.000 (8.00-12.00)	8.000 (6.00-12.00)	12.000 (6.00-12.00)	8.000 (6.00-8.00)	8.000 (6.00-12.00)
E_{max} (mIU/mL)	25.23 ± 6.430	193.1 ± 245.2	475.8 ± 386.2	8766 ± 9117	26.53 ± 6.505	329.8 ± 250.1	1103 ± 551.3
$AUEC_{tau}$ (mIU·hr/mL)	531.2 ± 117.5	2120.6 ± 2409.1	4838.7 ± 3438.9	103390.8 ± 111523.2	541.8 ± 125.2	3125.1 ± 2185.3	10955.1 ± 6085.8
E_{trough} (mIU/mL)	19.72[*2] ± 4.376	41.87[*2] ± 58.14	60.64[*2] ± 46.36	2832[*2] ± 3866	18.97[*3] ± 4.544	21.73[*3] ± 8.008	69.63[*3] ± 53.90

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値一最大値），*2：Day 2（0 hr）の値，*3：Day 7（0 hr）の値
100 mg 群は Day 7 投与前に全例で投与中止となったため，Day 7 の薬力学的パラメータを算出しなかった。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-18

2）Ret 数

Ret 数は，25 mg 群の Day 8（投与終了 24 時間後）以降 Day 9（投与終了 48 時間後）まで，50 mg 群の Day 4 以降 Day 9 まで，基準値上限（基準値：4‰～19‰）を超えて上昇した。25 mg 群及び 50 mg 群の Ret 数は，事後検査時（Day 14）には Day −1（投与開始前）と同程度に復した（「CTD5.3.3.1-1 図 12-17」参照）。

2.7.2.2.3 米国で実施した健康成人を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.3.1 第 I 相臨床試験，単回投与試験 [AZ951-U-[redacted]-001]

（参考資料：CTD5.3.3.1-2）

米国で健康成人男女を対象に，本剤を 5，15，50，100，200，300 及び 400 mg の用量で単回経口投与した場合の安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.3 項」に記載した。本項では薬物動態及び薬力学的作用の評価結果を要約した。

2.7.2.2.3.1.1 JTZ-951 の血漿中濃度

本剤を空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 12 に示した。

本剤を 5，15，50，100，200，300 及び 400 mg の用量で空腹時単回投与した場合，JTZ-951 の血漿中濃度は投与 0.525～2.000 時間後に最大に達し t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の消失を示した。JTZ-951 の血漿中からの消失は比較的速やかで，$t_{1/2}$ は 6.831～7.768 hr であった。C_{max} 及び AUC_{inf} は用量の増加に伴い上昇した。

表 12 空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（AZ951-U-[redacted]-001 試験，薬物動態解析対象集団）

用量	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
t_{max}*1 (hr)	0.525 (0.50 - 1.50)	1.000 (0.50 - 1.50)	1.000 (0.50 - 1.53)	1.500 (1.00 - 3.00)	1.250 (0.50 - 4.00)	1.500 (0.50 - 3.00)	2.000 (1.50 - 3.00)
C_{max} (ng/mL)	713.8 ± 106.5	1516.5 ± 407.5	6556.7 ± 1367.9	10780.0 ± 2916.9	18333.3 ± 6214.7	26833.3 ± 6211.2	29166.7 ± 8279.8
$t_{1/2}$ (hr)	7.182 ± 1.245	7.250 ± 0.599	7.393 ± 0.664	7.036 ± 0.731	6.831 ± 1.089	7.768 ± 1.188	7.113 ± 0.535
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	2652.0 ± 954.8	6423.1 ± 1501.8	24196.8 ± 6576.1	40248.8 ± 6398.3	83607.2 ± 23049.6	113005.3 ± 36663.1	154099.1 ± 84176.2
CL_F (L/hr)	2.071 ± 0.642	2.438 ± 0.534	2.168 ± 0.461	2.539 ± 0.418	2.566 ± 0.772	2.883 ± 0.870	3.114 ± 1.244
V_z_F (L)	20.951 ± 6.091	25.339 ± 4.990	23.023 ± 5.123	25.600 ± 3.696	24.623 ± 5.082	31.536 ± 7.346	31.686 ± 12.228

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.3-3

2.7.2.2.3.1.2 JTZ-951 の用量比例性

本剤を 5，15，50，100，200，300 及び 400 mg の用量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} を用いて JTZ-951 の用量比例性をパワーモデルにて検討し，その結果を表 13 に示した。

JTZ-951 の用量比例性を示すパラメータ β の推定値は，C_{max} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 0.880（90%信頼区間：0.832～0.929）及び 0.929（90%信頼区間：0.878～0.980）となった。JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} はほぼ用量比に従い上昇した。

表 13 空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比例性
（AZ951-U-[redacted]-001 試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	用量比例性を示すパラメータ（β）		
	推定値	90%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}	0.880	0.832	0.929
AUC_{inf}	0.929	0.878	0.980

用量範囲：5，15，50，100，200，300，400 mg，N＝6
パワーモデル：C_{max}（又は AUC_{inf}）＝α×用量$^{\beta}$
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.3-4

2.7.2.2.3.1.3 JTZ-951 の尿中排泄

本剤を 5，15，50，100，200，300 及び 400 mg の用量で空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の累積尿中排泄率（fe_{total}）は 38.85%～48.05%，腎クリアランス（CL_r）は 0.899～1.471 L/hr であった（表 14）。

表 14 JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランス
（AZ951-U-[redacted]-001 試験，薬物動態解析対象集団）

用量	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
fe_{total} (%)	41.866 ± 8.700	48.046 ± 5.884	45.761 ± 8.693	47.800 ± 6.000	46.696 ± 7.986	38.851 ± 13.527	43.398 ± 13.242
CL_r (L/hr)	0.899 ± 0.377	1.180 ± 0.284	1.011 ± 0.334	1.234 ± 0.343	1.224 ± 0.449	1.098 ± 0.483	1.471 ± 0.894

平均値±標準偏差
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.3-5

2.7.2.2.3.1.4 JTZ-951 の薬力学的作用

1）EPO

EPO の薬力学的パラメータを表 15 に示した。プラセボあるいは本剤を 5，15，50，100，200，300 及び 400 mg の用量で空腹時単回投与した場合，50 mg 以上の用量で EPO は上昇し，8～12 時間後に E_{max} に達した。EPO の E_{max} 及び $AUEC_{0\text{-}48}$ は用量比以上の上昇を示した。なお，EPO の上昇には大きな個体間変動が認められた。

表 15 EPO の薬力学的パラメータ（AZ951-U-[redacted]-001，安全性解析対象集団）

投与群	プラセボ	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
例数	7	6	6	6	6	6	6	6
t_{Emax}*1 (hr)	12.000 (8.02 - 145.23)	30.000 (6.00 - 312.57)	8.000 (6.00 - 12.12)	12.000 (8.00 - 12.00)	10.000 (8.00 - 12.00)	10.010 (6.00 - 12.02)	12.000 (12.00 - 12.00)	12.000 (8.03 - 12.00)
E_{max} (mIU/mL)	17.2000 ± 12.6307	23.5000 ± 12.3549	22.7500 ± 11.0524	275.6833 ± 177.4873	2500.8333 ± 1870.3836	5007.6667 ± 2084.6818	6973.3333 ± 5063.4903	9183.8333 ± 7862.2372
$AUEC_{0\text{-}48}$ (mIU·hr/mL)	691.4 ± 577.7	723.0 ± 233.4	667.5 ± 298.0	3276.7 ± 1947.2	33653.3 ± 27937.1	65069.7 ± 29877.5	110124.5 ± 85830.6	148018.7 ± 170254.0

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.3-6

2.7.2.2.3.2 第 I 相臨床試験，反復投与及び薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-003］

（参考資料：CTD5.3.3.1-3）

米国で健康成人男女を対象に，本剤を 25，50 及び 100 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復経口投与した際の安全性，忍容性及び薬物動態を検討した。また，CYP プローブ基質のカクテルを用いて，CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4 の酵素活性に対する JTZ-951 の影響を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.4 項」に記載した。本項では JTZ-951 の薬物動態及び薬力学的作用，CYP 酵素活性に及ぼす JTZ-951 の影響の評価結果を要約した。

2.7.2.2.3.2.1 JTZ-951 の血漿中濃度

本剤を 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 16 に示した。なお，100 mg 投与群は，Day 14 の最終投与より前にプラセボ投与被験者を含む全被験者の投与を中止した。

本剤を 25，50 及び 100 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に反復投与した場合，Day 1 及び Day 14 の t_{max} は 0.550～1.000 hr であり，用量及び投与期間にかかわらず同程度であった。いずれの投与日においても C_{max} 及び AUC_{tau} は用量の増加に伴い上昇した。また，$t_{1/2}$ も用量及び投与日にかかわらず同程度であった（4.862～6.113 hr）。JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は Day 4 以降ほぼ一定となった。Day 14 の JTZ-951 の AR_{Cmax} は 25 mg 投与時に 1.755，50 mg 投与時に 1.396，AR_{AUCtau} は 25 mg 投与時に 1.501，50 mg 投与時に 1.572 となった。

表 16 JTZ-951 の薬物動態パラメータ（AZ951-U-[redacted]-003 試験，JTZ-951 の薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1			Day 14	
用量	25 mg	50 mg	100 mg	25 mg	50 mg
例数	10	10	10	9	8
t_{max}*1 (hr)	0.850 (0.52 - 6.00)	1.000 (0.50 - 12.00)	0.567 (0.50 - 4.00)	0.550 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.02)
C_{max} (ng/mL)	2170.3 ± 935.2	3323.0 ± 1392.4	7745.0 ± 4423.2	3022.2 ± 1073.1	4272.5 ± 1518.6
$t_{1/2}$ (hr)	5.075 ± 0.808	5.314 ± 0.733*2	4.862 ± 0.880	5.767 ± 1.857	6.113 ± 0.970
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	9439.1 ± 3837.7	15513.6 ± 4406.8	28309.6 ± 7408.1	12432.7 ± 3533.5	23462.0 ± 5149.1
CL_F (L/hr)	3.003 ± 1.389	3.438 ± 0.417*2	3.651 ± 1.015	2.221 ± 0.854	2.222 ± 0.482
AR_{Cmax}	--	--	--	1.755	1.396
AR_{AUCtau}	--	--	--	1.501	1.572

平均値±標準偏差
--：該当なし
*1：中央値（最小値－最大値）
*2：n = 8
100 mg 投与群は Day 14 の最終投与前に全被験者が治験中止となったため，Day 14 の薬物動態パラメータを算出しなかった。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.4-7

2.7.2.2.3.2.2 JTZ-951 の用量比例性

本剤を 25, 50 及び 100 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復投与した場合の Day 1 の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{tau} の用量比例性をパワーモデルにて検討し，その結果を表 17 に示した。

Day 1 の JTZ-951 の用量比例性を示すパラメータ β の推定値は，C_{max} 及び AUC_{tau} でそれぞれ 0.884（90%信頼区間：0.608～1.159）及び 0.825（90%信頼区間：0.654～0.997）となった。JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{tau} はほぼ用量比に従い上昇した。

表 17 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復投与した場合の Day 1 の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{tau} の用量比例性（AZ951-U-[redacted]-003 試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	用量比例性を示すパラメータ（β）		
	推定値	90%信頼区間	
		下限	上限
C_{max}	0.884	0.608	1.159
AUC_{tau}	0.825	0.654	0.997

用量範囲：25，50，100 mg，N = 10
パワーモデル：C_{max}（又は AUC_{tau}）$= \alpha \times$ 用量$^{\beta}$
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.4-8

2.7.2.2.3.2.3 JTZ-951 の尿中排泄

本剤を 25, 50 及び 100 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復投与した場合の JTZ-951 の累積尿中排泄率（fe_{tau}）と腎クリアランス（CL_r）を表 18 に示した。JTZ-951 の fe_{tau} は Day 1 で 34.1%～46.1%，Day 14 で 20.3%～37.2%であった。JTZ-951 の CL_r は Day 1 で 1.331～1.652 L/hr，Day 14 で 0.470～0.857 L/hr であった。

表 18 JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランス
（AZ951-U-[redacted]-003，JTZ-951 薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1			Day 14	
用量	25 mg	50 mg	100 mg	25 mg	50 mg
例数	10	10	10	9	8
fe_{tau} (%)	46.1 ± 22.1	34.1 ± 10.6	44.0 ± 3.0	37.2 ± 10.3	20.3 ± 11.6
CL_r (L/hr)	1.635 ± 1.312	1.331*1 ± 0.441	1.652 ± 0.437	0.857 ± 0.491	0.470 ± 0.299

平均値±標準偏差
投与条件：1 日 1 回，朝食前投与
*1：n = 8
100 mg 投与群は Day 14 の最終投与前に全被験者が治験中止となったため，Day 14 の薬物動態パラメータを算出しなかった。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.4-9

2.7.2.2.3.2.4 CYP 酵素活性に及ぼす JTZ-951 の影響

本剤を 25 及び 50 mg の用量で反復投与した場合の CYP1A2，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 の酵素活性に及ぼす JTZ-951 の影響を評価した。Day 15（JTZ-951 とプローブ基質カクテルの併用投与）の CYP プローブ基質及びその代謝物の C_{max} 及び AUC_{inf} の Day −3（CYP プローブ基質の単独投与）に対する幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 19 に示した。

カフェイン（CYP1A2 のプローブ基質）及び 1,7-ジメチルキサンチン（カフェインの代謝物）の AUC_{inf} は CYP プローブ基質単独投与時と比較して，JTZ-951 併用投与時に 1.40～1.63 倍上昇した。JTZ-951 による CYP1A2 酵素活性の低下が認められたものの，その程度は小さかった。

本剤併用投与時のトルブタミド（CYP2C9 のプローブ基質），カルボキシトルブタミド及び 4-ヒドロキシトルブタミド（いずれもトルブタミドの代謝物）の C_{max} 及び AUC_{inf} は，CYP プローブ基質単独投与時と同程度であったことから，CYP2C9 の酵素活性に対する JTZ-951 の影響はないと考えられた。

オメプラゾール（CYP2C19 のプローブ基質）及び 5-ヒドロキシオメプラゾール（オメプラゾールの代謝物）の C_{max} は CYP プローブ基質単独投与時と比較して 25 mg の本剤の併用投与時に 1.59～1.78 倍の上昇を示したが，50 mg の本剤の併用投与時は CYP プローブ基質単独投与時と同程度であった。25 及び 50 mg の本剤を併用投与した時のオメプラゾール及び 5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC_{inf} は，本剤の用量にかかわらず CYP プローブ基質単独投与時と同程度であった。以上のことから，CYP2C19 の酵素活性に対する影響はないと考えられた。

デキストロメトルファン（CYP2D6 のプローブ基質）の C_{max} は，CYP プローブ基質単独投与時と比較して本剤併用投与時に 1.23～1.89 倍上昇し，AUC_{inf} は 1.21～1.72 倍に上昇した。デキストロルファン（デキストロメトルファンの代謝物）の C_{max} 及び AUC_{inf} は本剤の用量に関らず，本剤併用投与時と CYP プローブ基質単独投与時で同程度であった。また，デキストロメトルファンのデキストロルファンに対する累積尿中排泄量（Ae_{total}）の比は 25 mg 投与群で CYP プローブ基質単独投与時に 0.023，本剤併用投与時に 0.033，50 mg 投与群で CYP プローブ基質単独投与時に 0.005，本剤併用投与時に 0.009 であり，いずれの用量でも CYP プローブ基質単独投与時と本剤併用投与時でデキストロメトルファンのデキストロルファンに対する Ae_{total} の比は同程度であった（「CTD2.7.6 表 2.7.6.4-11」参照）。以上のことから，CYP2D6 の酵素活性に対する JTZ-951 の影響はないと考えられた。

ミダゾラム（CYP3A4 のプローブ基質）及び 1-ヒドロキシミダゾラム（ミダゾラムの代謝物）の C_{max} 及び AUC_{inf} は，CYP プローブ基質単独投与時と比較して本剤併用投与時に C_{max} は 1.22～1.43 倍，AUC_{inf} は 1.36～1.63 倍に上昇した。JTZ-951 による CYP3A4 の酵素活性の低下が認められたものの，その程度は小さかった。

表 19 CYP1A2，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 の酵素活性に及ぼす JTZ-951 の反復投与の影響
（AZ951-U-[redacted]-003 試験，プローブ基質の薬物動態解析対象集団）

用量	CYP 分子種	プローブ基質及びその代謝物	薬物動態パラメータ	Day –3		Day 15		Day 15/Day –3 の幾何平均値の比 (90%信頼区間)
				例数	幾何平均値	例数	幾何平均値	
JTZ-951 25 mg	1A2	カフェイン	C_{max} (ng/mL)	9	5148.5	9	5079.3	0.99 (0.88～1.11)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	9	38916.7	9	62786.7	1.61 (1.48～1.75)
		1,7-ジメチルキサンチン	C_{max} (ng/mL)	9	1253.2	9	1174.0	0.94 (0.89～0.99)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	9	25102.4	8	35076.3	1.40 (1.29～1.51)
	2C9	トルブタミド	C_{max} (μg/mL)	9	50.2	9	53.8	1.07 (0.96～1.20)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	9	612.2	9	654.5	1.07 (1.01～1.14)
		カルボキシトルブタミド	C_{max} (μg/mL)	9	2.6	9	2.7	1.02 (0.94～1.09)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	9	33.7	9	35.3	1.05 (1.00～1.10)
		4-ヒドロキシトルブタミド	C_{max} (μg/mL)	9	0.6	9	0.6	1.00 (0.93～1.08)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	9	8.9	9	9.2	1.04 (0.99～1.09)
	2C19	オメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	9	206.7	9	368.7	1.78 (1.14～2.80)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	533.4	7	493.0	0.92 (0.75～1.14)
		5-ヒドロキシオメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	9	150.0	9	238.0	1.59 (1.16～2.17)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	9	483.0	9	537.0	1.11 (1.04～1.19)
	2D6	デキストロメトルファン	C_{max} (ng/mL)	8	3.0	8	3.7	1.23 (0.98～1.55)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	27.8	8	33.5	1.21 (1.01～1.44)
		デキストロルファン	C_{max} (ng/mL)	8	294.3	8	265.8	0.90 (0.83～0.99)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	7	1615.0	8	1651.4	1.02 (0.97～1.07)
	3A4	ミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	9	14.1	9	20.1	1.43 (1.30～1.57)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	9	34.6	9	49.3	1.42 (1.24～1.63)
		1-ヒドロキシミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	9	8.3	9	10.1	1.22 (1.04～1.42)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	9	20.2	9	27.5	1.36 (1.17～1.58)

投与条件　Day –3：プローブ基質の単独投与
Day 15：本剤とプローブ基質カクテルの併用投与
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.4-10

表 19 CYP1A2，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 の酵素活性に及ぼす JTZ-951 の反復投与の影響
（AZ951-U-[redacted]-003 試験，プローブ基質の薬物動態解析対象集団）（続き）

用量	CYP 分子種	プローブ基質及びその代謝物	薬物動態パラメータ	Day –3		Day 15		Day 15/Day –3 の幾何平均値の比 (90%信頼区間)
				例数	幾何平均値	例数	幾何平均値	
JTZ-951 50 mg	1A2	カフェイン	C_{max} (ng/mL)	8	4908.2	8	5198.8	1.06 (0.93～1.20)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	36971.4	8	60165.5	1.63 (1.49～1.78)
		1,7-ジメチルキサンチン	C_{max} (ng/mL)	8	1279.3	8	1177.7	0.92 (0.87～0.97)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	24435.2	8	34855.3	1.43 (1.32～1.54)
	2C9	トルブタミド	C_{max} (μg/mL)	8	50.2	8	49.2	0.98 (0.87～1.10)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	8	663.7	8	681.0	1.03 (0.96～1.09)
		カルボキシトルブタミド	C_{max} (μg/mL)	8	2.4	8	2.5	1.06 (0.98～1.14)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	8	32.5	8	36.5	1.12 (1.07～1.17)
		4-ヒドロキシトルブタミド	C_{max} (μg/mL)	8	0.7	8	0.7	1.06 (0.97～1.15)
			AUC_{inf} (μg·hr/mL)	8	9.4	8	11.3	1.20 (1.14～1.27)
	2C19	オメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	8	203.7	8	209.3	1.03 (0.64～1.66)
			AUC_{inf} *1 (ng·hr/mL)	5	504.7	4	358.8	0.71 (0.52～0.98)
		5-ヒドロキシオメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	8	166.0	8	181.5	1.09 (0.79～1.52)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	460.4	8	527.2	1.15 (1.07～1.23)
	2D6	デキストロメトルファン	C_{max} (ng/mL)	8	1.8	8	3.4	1.89 (1.50～2.37)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	14.4	8	24.8	1.72 (1.44～2.06)
		デキストロルファン	C_{max} (ng/mL)	8	414.2	8	342.5	0.83 (0.76～0.90)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	1819.1	8	1891.1	1.04 (0.99～1.09)
	3A4	ミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	8	16.3	8	23.2	1.42 (1.28～1.57)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	37.9	7	61.5	1.63 (1.39～1.90)
		1-ヒドロキシミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	8	7.2	8	8.9	1.23 (1.05～1.45)
			AUC_{inf} (ng·hr/mL)	8	16.9	7	23.4	1.39 (1.17～1.64)

投与条件 Day –3：プローブ基質の単独投与，Day 15：本剤とプローブ基質カクテルの併用投与
*1：AUC_{last} の幾何平均値 [例数]は Day –3 で 365 [8]，Day 15 で 333.5 [8]，AUC_{last} の Day 15/Day –3 の幾何平均値の比 [90%信頼区間]は 0.91 [0.75～1.12]
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.4-10

2.7.2.2.3.2.5 JTZ-951 の薬力学的作用

1) EPO

EPO の薬力学的パラメータを表 20 に示した。プラセボ投与群と比較して，すべての本剤投与群で EPO の E_{max} 及び $AUEC_{0-24}$ は高い値を示した。EPO の上昇には大きな個体間変動が認められた。

表 20 EPO の薬力学的パラメータ（AZ951-U-[redacted]-003 試験，薬力学［PD］解析対象集団）

調査日	Day 1				Day 14		
用量	プラセボ	25 mg	50 mg	100 mg	プラセボ	25 mg	50 mg
例数	9	10	10	10	6	9	8
t_{Emax}*1 (hr)	8.000 (4.00-23.92)	8.010 (8.00-12.00)	8.035 (8.00-23.92)	8.000 (8.00-12.03)	8.000 (8.00-8.00)	8.000 (8.00-12.00)	8.000 (8.00-8.02)
E_{max} (mIU/mL)	71.233 ± 129.679	255.910 ± 537.518	236.170 ± 210.207	2235.300 ± 2309.841	18.834 ± 6.625	318.489 ± 328.043	895.625 ± 592.896
$AUEC_{0-24}$ (mIU·hr/mL)	683.3 ± 395.8	2477.8 ± 4656.6	2407.1 ± 1784.1	20018.8 ± 20436.8	381.8 ± 125.4	2857.4 ± 2909.2	7655.6 ± 5035.0

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
100 mg 群は Day 14 の最終投与前に全被験者が治験中止となったため，Day 14 の薬力学的パラメータを算出しなかった。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.4-12

2) Ret 数

本剤の投与に伴い Ret 数の増加が認められた（「CTD5.3.3.1-3 Figure 14」参照）。

2.7.2.2.4 日本人血液透析患者を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.4.1 第 I 相臨床試験，臨床薬理試験［MBX1-2］

（評価資料：CTD5.3.3.2-1）

HD 患者を対象に，本剤を 15 mg の用量で空腹時に単回経口投与した場合の薬物動態及び安全性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.5 項」に記載した。本項では薬物動態及び薬力学的作用の評価結果を要約した。

2.7.2.2.4.1.1 JTZ-951 の血漿中濃度

本剤を 15 mg の用量で HD 患者に空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の血漿中濃度推移を図 6，JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 21 に示した。

本剤を 15 mg の用量で空腹時単回投与した場合，JTZ-951 は速やかに吸収され，投与 1.233 時間後に JTZ-951 の血漿中濃度は最大（C_{max}：2165 ng/mL）に達した。t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の消失を示した。JTZ-951 の $t_{1/2}$ は 11.298 hr，AUC_{inf} は 19315.8 ng·hr/mL，CL_F は 0.820 L/hr，V_z_F は 12.66 L であった。JTZ-951 の薬物動態パラメータの個体間変動は小さかった。

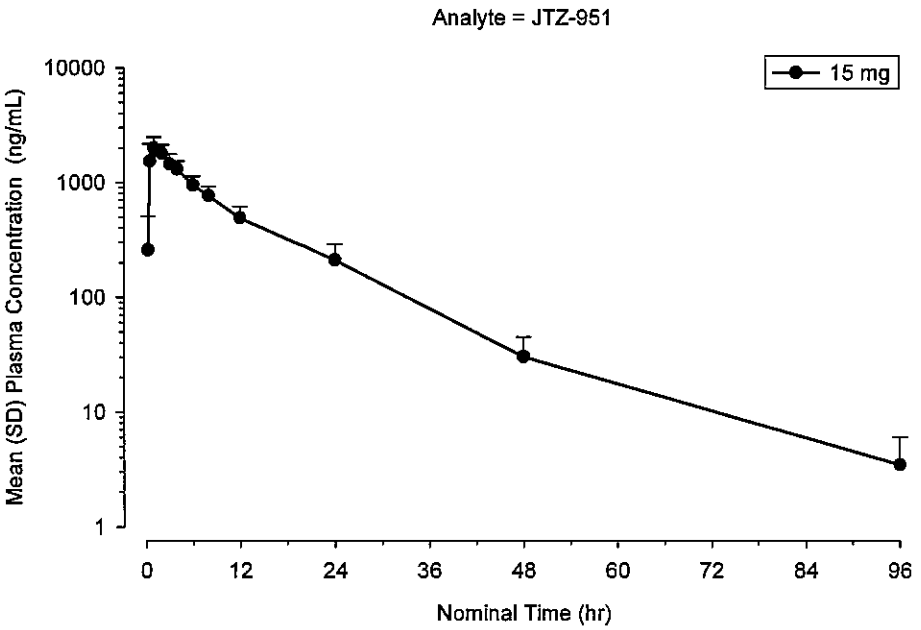


図 6 JTZ-951 の血漿中濃度推移（MBX1-2 試験，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.5-1

表 21 JTZ-951 の薬物動態パラメータ（MBX1-2 試験，薬物動態解析対象集団）

用量	15 mg
例数	6
t_{max}*1 (hr)	1.233 (0.98 - 2.00)
C_{max} (ng/mL)	2165 ± 375.0
$t_{1/2}$ (hr)	11.298 ± 2.604
AUC_{last} (ng·hr/mL)	19245.1 ± 4384.7
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	19315.8 ± 4415.0
CL_F (L/hr)	0.820 ± 0.233
V_z_F (L)	12.66 ± 1.37

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.5-2

2.7.2.2.4.1.2 JTZ-951 の薬力学的作用

1）EPO

HD 患者に本剤を 15 mg の用量で空腹時単回投与した場合の EPO の推移を図 7，EPO の薬力学的パラメータを表 22 に示した。

本剤の投与後，EPO が上昇し，投与 18.00 時間後（t_{Emax}）に最大（E_{max}：1277 mIU/mL）に達した。EPO の上昇には大きな個体間変動が認められた。

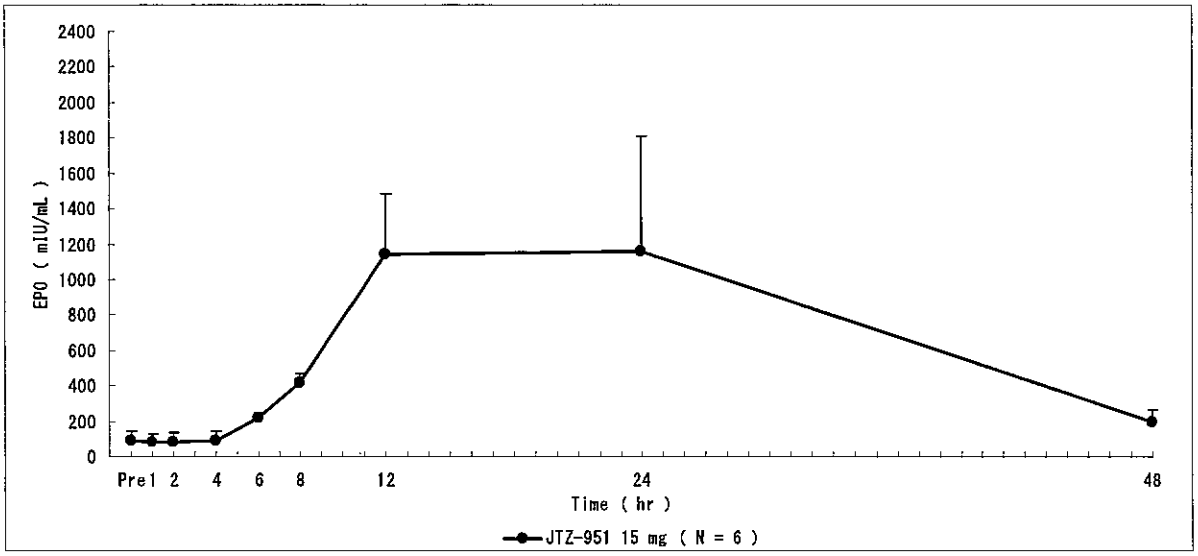


図 7 EPO の血清中濃度推移（MBX1-2 試験，安全性解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.5-2

表 22 EPO の薬力学的パラメータ（MBX1-2 試験，安全性解析対象集団）

投与群	15 mg
例数	6
t_{Emax}*1 (hr)	18.000 (12.00 - 24.00)
E_{max} (mIU/mL)	1277 ± 570.0
ΔE_{max} (mIU/mL)	1188 ± 608.0
$AUEC_{0-48}$ (mIU·hr/mL)	30927.0 ± 11680.6
$\Delta AUEC_{0-48}$ (mIU·hr/mL)	26616.6 ± 13640.5
E_{24} (mIU/mL)	1158 ± 648.2

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.5-4

2.7.2.2.4.2 前期第 II 相臨床試験，貧血改善試験［MBA2-1］

（評価資料：CTD5.3.5.2-2）

腎性貧血を伴う HD 患者を対象として，本剤を経口にて 1 日 1 回 8 週間，1～5 mg の用量で漸増投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を探索的に検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.17 項」に記載した。本項では薬物動態及び薬力学的作用の評価結果を要約した。

2.7.2.2.4.2.1 JTZ-951 の血漿中濃度

腎性貧血を伴う HD 患者を対象として，本剤を 1 日 1 回 8 週間，1～5 mg の用量で漸増投与し

た場合の JTZ-951 のトラフ血漿中濃度を表 23 に示した。投与開始から 2 週後又は用量増加から 2 週後以降，JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は一定であった。各投与群で，JTZ-951 のトラフ血漿中濃度の平均値を用いて算出した，投与 2 週後に対する各観察日の比は，用量の増加に伴い上昇した。同様に，1 mg 投与群に対する各投与群の比も，用量の増加に伴い上昇した。

以上の結果から，HD 患者で，JTZ-951 は投与開始から 2 週後又は用量増加から 2 週後までに定常状態に到達すると考えられた。また，HD 患者の JTZ-951 の曝露量は，ほぼ用量比に応じて上昇すると考えられた。

表 23 JTZ-951 のトラフ血漿中濃度（MBA2-1 試験，PPS）

投与群	記述統計量	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 6 週後	投与 8 週後
1 mg 投与群	例数	8	8	8	8
	平均値 ±標準偏差*1	14.22 ± 11.32	17.02 ± 16.22	14.45 ± 9.905	20.76 ± 23.84
	投与 2 週後に対する比	1.00	1.20	1.02	1.46
	1 mg 投与群に対する比	1.00	1.00	1.00	1.00
3 mg 投与群	例数	9	9	9	9
	平均値 ±標準偏差*1	13.17 ± 8.004	32.85 ± 29.95	33.98 ± 20.23	36.76 ± 22.30
	投与 2 週後に対する比	1.00	2.49	2.58	2.79
	1 mg 投与群に対する比	0.93	1.93	2.35	1.77
5 mg 投与群	例数	7	8	8	8
	平均値 ±標準偏差*1	12.33 ± 4.744	41.31 ± 37.65	49.15 ± 29.68	46.65 ± 34.11
	投与 2 週後に対する比	1.00	3.35	3.99	3.78
	1 mg 投与群に対する比	0.87	2.43	3.40	2.25

*1：ng/mL

用量
1 mg 投与群：投与開始日から投与 8 週後の前日まで 1 mg/日
3 mg 投与群：投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日，投与 2 週後から投与 8 週後の前日まで 3 mg/日
5 mg 投与群：投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日，投与 2 週後から投与 4 週後の前日まで 3 mg/日，投与 4 週後から投与 8 週後の前日まで 5 mg/日
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.17-15

2.7.2.2.4.2.2 JTZ-951 の薬力学的作用

1）EPO

EPO は，5 mg 投与群で，投与 6 週後及び投与 8 週後に投与開始時よりわずかに増加したが，1 mg 投与群及び 3 mg 投与群に本剤の投与に伴う明らかな変動は認められなかった（「CTD2.7.6 図 2.7.6.17-6」参照）。

2）Ret 数

投与 8 週後の Ret 数は，1 mg 投与群でベースライン値と同程度であり，3 mg 投与群及び 5 mg 投与群ではベースライン値と比較して有意に増加した（「CTD2.7.6 表 2.7.6.17-9」参照）。

3）鉄関連検査

血清鉄に本剤の投与に伴う明らかな変動は認められなかった。フェリチン，TSAT 及びヘプシジンに，本剤の投与に伴う減少が認められた。TIBC に，本剤の投与に伴う増加が認められた（「CTD5.3.5.2-2 図 12-4，図 12-5，図 12-6，図 12-7」参照）。

2.7.2.2.4.3 後期第 II 相臨床試験，貧血改善／維持試験［MBA3-2］

（評価資料：CTD5.3.5.2-3）

腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，本剤を経口投与した場合の用量反応性及び安全性を，ランダム化二重盲検群間比較法により検討した（初期投与期，6 週間）。また，初期投与期の終了後，非盲検法により本剤の長期投与時の維持用量及び安全性を検討した（継続投与期，24 週間）。本試験の詳細は「CTD2.7.6.18 項」に記載した。本項では薬物動態及び薬力学的作用の評価結果を要約した。

2.7.2.2.4.3.1 JTZ-951 の血漿中濃度

初期投与期（2，4 又は 6 mg の固定用量を投与）で，JTZ-951 の血漿中濃度は，ほぼ用量に応じて上昇した（「CTD5.3.5.2-3 図 11-20」参照）。

継続投与期移行被験者で，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた JTZ-951 の血漿中濃度が認められた（継続投与期では Hb 濃度に基づき，2～8 mg/日の範囲で用量を調節）。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951 の血漿中濃度は低下した（「CTD5.3.5.2-3 図 11-21」参照）。

2.7.2.2.4.3.2 JTZ-951 の薬力学的作用

1）EPO

継続投与期移行被験者の EPO の推移に基づき，本剤の投与に伴う EPO の変動を評価した。継続投与期移行被験者の EPO の推移図を図 8 に示した。治験薬の投与開始（Week 0）後に EPO が上昇した。治験薬継続投与開始（Week 6）後から治験薬投与終了時（Ext Week 24）まで，EPO に明らかな変動は認められなかった。治験薬投与終了後（Ext F-up Visit）に EPO は低下した。

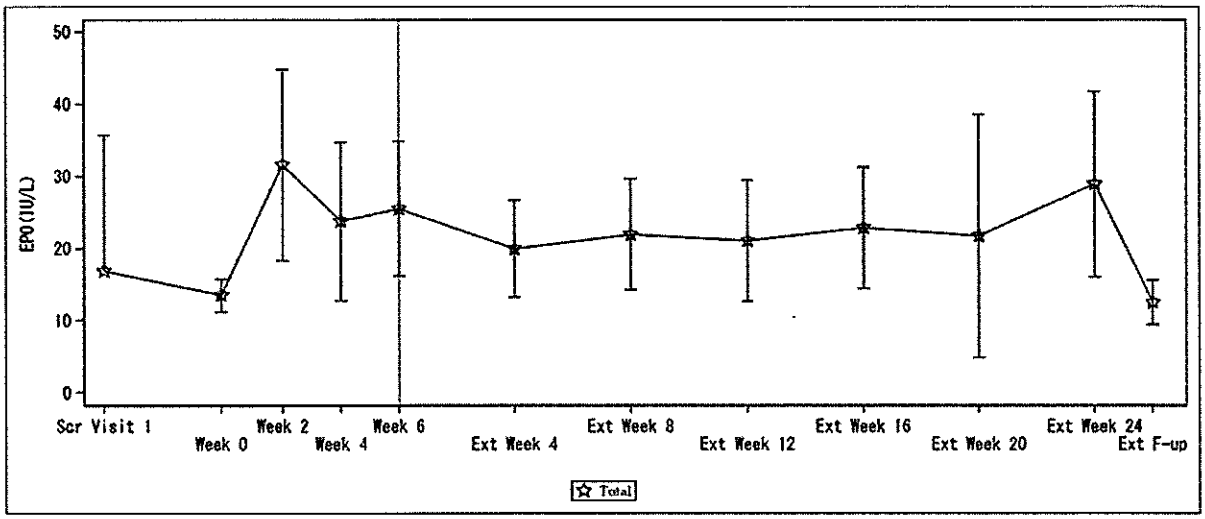


図 8　EPO の推移図（MBA3-2，継続投与期移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：継続投与期移行被験者（JTZ-951 継続投与群）
中央値±四分位偏差
Ext F-up：継続投与期の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.18-9

2）Ret 数

Ret 数は初期投与期の推移に基づき評価した。いずれの投与群でも Week 1 から Ret 数の増加が認められた（「CTD5.3.5.2-3 図 11-6」参照）。

3）鉄関連検査

鉄関連検査は初期投与期の推移に基づき評価した（「CTD2.7.6 図 2.7.6.18-8」参照）。初期投与期の 4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では血清鉄に明らかな変動は認められなかった。2 mg 投与群の血清鉄は低下傾向を示した。いずれの投与群でもフェリチン，TSAT 及びヘプシジンが低下傾向を示し，TIBC が上昇傾向を示した。

2.7.2.2.4.4 後期第 II 相臨床試験，切替え／維持試験［MBA3-3］

（評価資料：CTD5.3.5.1-3）

ESA 治療中の腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，ESA から本剤に切替えた場合の本剤の用量反応性及び安全性を，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により検討した（初期投与期，6 週間）。また，初期投与期の終了後，非盲検法により本剤の長期投与時の維持用量及び安全性を検討した（継続投与期，24 週間）。本試験の詳細は「CTD2.7.6.14 項」に記載した。本項では薬物動態及び薬力学的作用の評価結果を要約した。

2.7.2.2.4.4.1 JTZ-951 の血漿中濃度

初期投与期の本剤投与群（2，4 又は 6 mg の固定用量を投与）では，JTZ-951 の血漿中濃度がほ

ぼ用量に応じて上昇した（「CTD5.3.5.1-3 図 11-15」参照）。

継続投与期移行被験者（継続投与期にはHb濃度に基づき，2～8 mg/日の範囲で用量を調節）で，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じたJTZ-951の血漿中濃度が認められた。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951の血漿中濃度は低下した（「CTD5.3.5.1-3 図 11-16」参照）。

2.7.2.2.4.4.2 JTZ-951の薬力学的作用

1）EPO

継続投与期移行被験者のEPOの推移に基づき，本剤の投与に伴うEPOの変動を評価した。継続投与期移行被験者のEPOの推移図を図 9に示した。治験薬継続投与中にEPOに明らかな変動は認められなかったが，治験薬投与終了後（Ext F-up Visit）にEPOは低下した。

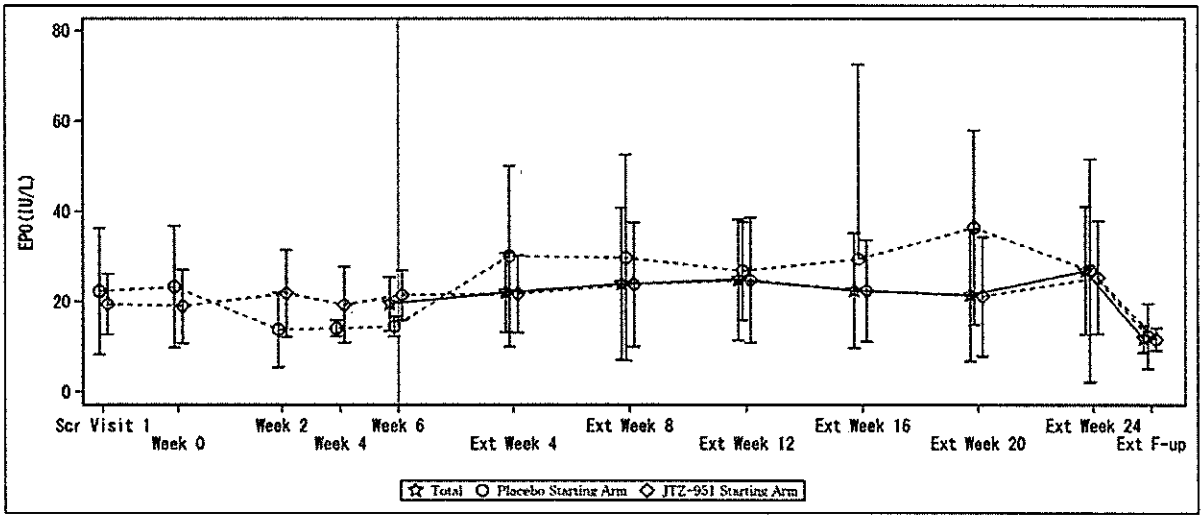


図 9　EPOの推移図（MBA3-3，継続投与期移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：継続投与期移行被験者全体
中央値±四分位偏差
Ext F-up：継続投与期の投与終了2週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.14-7

2）Ret数

Ret数は初期投与期の推移に基づき評価した。4 mg投与群及び6 mg投与群ではWeek 1からRet数の増加傾向が認められた。2 mg投与群ではRet数がベースラインと同程度の値を推移した。プラセボ投与群ではRet数の減少傾向が認められた（「CTD5.3.5.1-3 図 11-3」参照）。

3）鉄関連検査

鉄関連検査は初期投与期の推移に基づき評価した（「CTD2.7.6 図 2.7.6.14-6」参照）。初期投与期の治験薬投与開始後に，プラセボ投与群及び2 mg投与群の血清鉄は上昇傾向を示し，4 mg

投与群及び 6 mg 投与群の血清鉄に明らかな変動は認められなかった。プラセボ投与群及び 2 mg 投与群のフェリチンは上昇傾向を示し，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群のフェリチンは低下傾向を示した。プラセボ投与群及び 2 mg 投与群の TIBC に明らかな変動は認められず，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の TIBC は上昇傾向を示した。プラセボ投与群及び 2 mg 投与群の TSAT は上昇傾向を示し，4 mg 投与群の TSAT に明らかな変動は認められず，6 mg 投与群の TSAT は低下傾向を示した。プラセボ投与群のヘプシジンは上昇傾向を示し，2 mg 投与群のヘプシジンに明らかな変動は認められず，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群のヘプシジンは低下傾向を示した。

2.7.2.2.4.5 第 III 相臨床試験，長期投与試験［MBA4-2］

（評価資料：CTD5.3.5.2-5）

腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，非盲検，非対照，個体内用量調節法により，JTZ-951 を 1 日 1 回 52 週間経口投与した場合の安全性及び有効性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.20 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

JTZ-951 の血漿中濃度は，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた上昇が認められた。また，JTZ-951 の血漿中濃度は，最終服薬からの時間の経過に伴い低下した（「CTD5.3.5.2-5 図 11-16」参照）。

本剤投与開始後，血清鉄は Week 16 まで上昇傾向を示し，その後，同程度の値で推移した。TIBC は Week 4 で上昇し，その後，同程度の値を推移した。フェリチンは Week 36 まで低下傾向を示し，その後，上昇傾向を示した。ヒト可溶型トランスフェリンレセプター（sTfR）に明らかな変動は認められなかった。ヘプシジンは Week 24 及び Week 52 で低下傾向を示した。TSAT に明らかな変動は認められなかった（「CTD2.7.6.20.4.3.9 項」参照）。

2.7.2.2.4.6 第 III 相臨床試験，貧血改善／維持試験［MBA4-6］

（評価資料：CTD5.3.5.2-4）

腎性貧血を伴う ESA 未使用の HD 患者を対象に，非盲検，非対照，個体内用量調節法により，JTZ-951 を 1 日 1 回 24 週間経口投与した場合の有効性及び安全性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.19 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

JTZ-951 の血漿中濃度は，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた上昇が認められた。また，JTZ-951 の血漿中濃度は，最終服薬からの時間の経過に伴い低下した（「CTD5.3.5.2-4 図 11-17」参照）。

血清鉄にベースラインからの大きな変動は認められなかった。TIBC 及び sTfR はベースラインに比べ高値を推移した。TSAT，フェリチン及びヘプシジンはベースラインに比べ低値を推移した（「CTD2.7.6.19.4.5.2 項」参照）。

2.7.2.2.5 米国で実施した血液透析患者を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.5.1 第 I 相臨床試験，反復投与試験［AZ951-U-12-004］

（参考資料：CTD5.3.3.2-2）

米国で腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，本剤を 2，5，10 及び 15 mg の用量で 1 日 1 回朝食前

に反復経口投与した場合の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学的作用を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.6 項」に記載した。本項では薬物動態及び薬力学的作用の評価結果を要約した。

2.7.2.2.5.1.1 JTZ-951 の血漿中濃度

本剤を 2，5，10 及び 15 mg の用量で 15 日間反復投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 24 に示した。

JTZ-951 は速やかに吸収され，投与 0.5～1.5 時間後に C_{max} に達した。Day 15 の $t_{1/2}$ は 9.00～15.5 hr であった。CL_F は 1.38～2.05 L/hr，V_z_F は 18.2～36.9 L であった。Day 15 での JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{tau} の蓄積率は 20%程度であり，わずかであった。トラフ血漿中濃度の推移から，JTZ-951 の血漿中濃度は Day 4 までに定常状態に到達したと考えられた。定常状態での C_{max} 及び AUC_{tau} はほぼ用量比に応じて上昇した。AUC_{tau} の蓄積率に基づき算出した JTZ-951 の有効半減期（$t_{1/2(eff)}$）は 8.97～11.3 hr であった。

表 24 JTZ-951 の薬物動態パラメータ（AZ951-U-12-004 試験，薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1			
用量	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	4	6	6	6
t_{max}*1 (hr)	0.500 (0.500 - 1.50)	0.500 (0.500 - 1.00)	1.25 (0.500 - 4.00)	0.500 (0.500 - 2.00)
C_{max} (ng/mL)	265 ± 92.0	603 ± 184	770 ± 305	1830 ± 595
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	1240 ± 173	3220 ± 853	4820 ± 1570	10900 ± 2920

調査日	Day 15			
用量	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	4	6	6	2
t_{max}*1 (hr)	0.500 (0.500 - 1.00)	0.500 (0.500 - 1.00)	1.50 (0.500 - 2.00)	1.50 (1.00 - 2.00)
C_{max} (ng/mL)	271 ± 105	683 ± 266	772 ± 283	1170 ± 191
$t_{1/2}$ (hr)	9.00 ± 3.36	11.5 ± 1.80	11.6 ± 4.61	15.5 ± 5.53
$t_{1/2(eff)}$*2 (hr)	8.97 ± 2.68	10.8 ± 2.83	11.3 ± 8.02	9.16
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	1400 ± 374	3940 ± 1370	5460 ± 2000	8990 ± 723
CL_F (L/hr)	1.51 ± 0.413	1.38 ± 0.407	2.05 ± 0.758	1.67 ± 0.135
V_z_F (L)	18.2 ± 2.80	22.7 ± 7.40	30.4 ± 7.69	36.9 ± 10.3
AR_{Cmax}	1.03 ± 0.171	1.12 ± 0.169	1.21 ± 0.778	1.18 ± 0.754
AR_{AUCtau}	1.11 ± 0.186	1.21 ± 0.200	1.18 ± 0.402	0.976 ± 0.309
$AR_{Ctrough}$	1.39 ± 0.452	1.43 ± 0.560	1.45 ± 00.535	1.20 ± 0.395

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
*2：2 mg（n = 3），5 mg（n = 5），10 mg（n = 4），15 mg（n = 1）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-5

2.7.2.2.5.1.2 JTZ-951 の尿中排泄

本剤を 2, 5, 10 及び 15 mg の用量で 15 日間反復投与した場合の JTZ-951 の累積尿中排泄率（fe_{tau}）と腎クリアランス（CL_r）を尿の得られた被験者で集計した結果を表 25 に示した。

JTZ-951 の CL_r は CL_F に比べると非常に低く，fe_{tau} も小さかった。

表 25 JTZ-951 の累積尿中排泄率と腎クリアランス
（AZ951-U-12-004 試験，薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1			
用量	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	2	3	1	1
fe_{tau} (%)	0.927	4.01 ± 5.42	4.47	2.85
CL_r (L/hr)	0.0126	0.0766 ± 0.110	0.0771	0.0412

調査日	Day 15			
用量	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	2	3	1	0
fe_{tau} (%)	5.02	8.47 ± 9.79	4.29	--
CL_r (L/hr)	0.0599	0.141 ± 0.191	0.0771	--

平均値±標準偏差
--：尿が得られなかったため算出せず
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-6

2.7.2.2.5.1.3 JTZ-951 の薬力学的作用

1）EPO

本剤を 2，5，10 及び 15 mg の用量で 15 日間反復投与した場合の EPO の薬力学パラメータを表 26 に示した。

Day 1，Day 15 ともに，2 mg 投与時の EPO は，プラセボ投与時と同程度の値を推移した。5～15 mg 投与時の EPO は，投与約 10 時間後に最高値に達した。E_{max} 及び $AUEC_{0\text{-}24}$ は，5～15 mg の用量範囲で用量に依存して上昇した。EPO の E_{max}，$AUEC_{0\text{-}24}$ は Day 1 及び Day 15 で同程度で，トラフ濃度も投与期間を通して一定の値を推移したことから，EPO に蓄積はないことが確認された。

表 26 EPO の薬力学的パラメータ（AZ951-U-12-004 試験，PD 解析対象集団）

調査日	Day 1				
投与群	プラセボ	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	7	4	6	6	6
t_{Emax}*1 (hr)	12.000 (4.00 - 12.00)	8.000 (4.00 - 12.00)	10.000 (4.00 - 23.50)	12.000 (8.00 - 12.00)	12.000 (8.00 - 12.07)
E_{max} (mIU/mL)	10.386 ± 13.144	10.125 ± 4.010	54.750 ± 85.077	64.233 ± 24.148	212.367 ± 391.327
$AUEC_{0-24}$ (mIU·hr/mL)	175.1 ± 243.2	195.0 ± 70.0	408.5 ± 241.1	893.4 ± 369.2	2921.7 ± 5180.9

調査日	Day 2				
投与群	プラセボ	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
E_{trough} (mIU/mL)	5.029 ± 7.164	6.475 ± 2.844	10.067 ± 5.189	26.850 ± 16.076	131.783 ± 256.10

調査日	Day 7				
投与群	プラセボ	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
E_{trough} (mIU/mL)	4.983 ± 4.349	7.800 ± 4.323	9.680 ± 5.835	27.217 ± 28.661	44.683 ± 36.974

調査日	Day 15				
投与群	プラセボ	2 mg	5 mg	10 mg	15 mg
例数	5	4	6	6	2
t_{Emax}*1 (hr)	12.000 (8.00 - 24.15)	12.000 (4.00 - 24.00)	8.000 (8.00 - 24.03)	8.008 (8.00 - 12.00)	8.000 (8.00 - 8.00)
E_{max} (mIU/mL)	7.780 ± 5.116	15.475 ± 5.146	25.800 ± 22.321	46.200 ± 22.873	63.050
$AUEC_{0-24}$ (mIU·hr/mL)	102.2 ± 61.0	265.4 ± 112.5	362.9 ± 276.2	643.8 ± 200.1	743.4
E_{trough} (mIU/mL)	2.500 ± 1.002	10.600 ± 6.851	11.817 ± 11.077	27.850 ± 23.845	12.600

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-7

2）Ret 数及び Hb 濃度

Ret 数は，5 mg 以上の用量で Day 5 以降に増加した（「CTD5.3.3.2-2 Figure 11」参照）。Hb 濃度は，5 mg の用量で上昇傾向が認められ，10 mg 以上の用量で Day 14 ないし Day 16 に上昇した（Day 16 の投与前値からの変化量：10 mg 群で 0.74 g/dL，15 mg 群で 1.50 g/dL）。

3）鉄関連検査

本剤の投与によりいずれの用量でも TIBC 及び UIBC の上昇並びに TSAT，フェリチン及びヘプシジンの低下が認められた（「CTD5.3.3.2-2 Table 17」参照）。血清鉄には明らかな変化は認められなかった。

2.7.2.2.5.2 第 I 相臨床試験，臨床薬理試験［AZ951-U-13-005］

（参考資料：CTD5.3.3.4-2）

米国で HD 患者を対象に，本剤を 5 mg の用量で血液透析開始 120 分前又は血液透析終了 120 分後にそれぞれ単回経口投与し，本剤の薬物動態に対する血液透析の影響を検討した。併せて安全性を副次的に検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.9 項」に記載した。本項では薬物動態及び薬力学的作用の評価結果を要約した。

2.7.2.2.5.2.1 JTZ-951 の血漿中濃度

本剤 5 mg を血液透析開始 120 分前（Day 1）又は血液透析終了 120 分後（Day 8）にそれぞれ単回経口投与した場合の JTZ-951 の血漿中濃度の推移を図 10，JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 27 に示した。

JTZ-951 の血漿中濃度の C_{max} は Day 1 で 404 ng/mL，Day 8 で 559 ng/mL，AUC_{inf} が Day 1 で 3350 ng·hr/mL，Day 8 で 3640 ng·hr/mL，$t_{1/2}$ が Day 1 で 9.35 hr，Day 8 で 9.96 hr であった。C_{max} は Day 1 の方が Day 8 よりもやや低かったが，AUC_{inf} と $t_{1/2}$ は Day 1 と Day 8 で同程度であり，JTZ-951 の曝露量に及ぼす血液透析の影響は小さかった。

JTZ-951 の血漿中蛋白結合率は Day 1 と Day 8 で同程度に高かった（いずれも 99%以上）。Day 1 に血液透析によって透析濾液中に除去された JTZ-951 は用量の 6.74%であり，わずかであったこと，Day 1 と Day 8 の JTZ-951 の血漿中濃度推移に明らかな違いがなかったことから，JTZ-951 の薬物動態に対する血液透析の影響はほとんどないと考えられた。

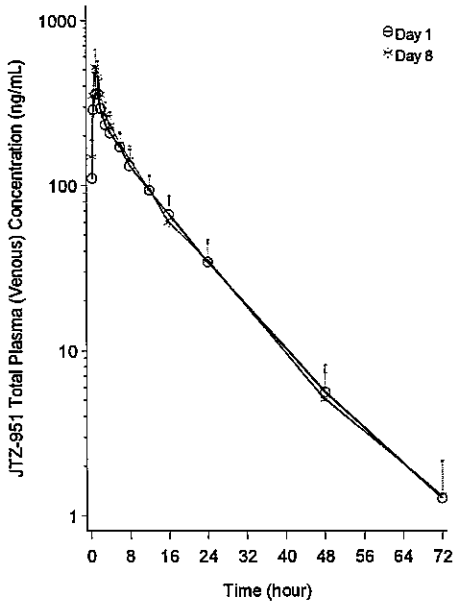


図 10 JTZ-951 の血漿中濃度（AZ951-U-13-005 試験，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Day 1：血液透析開始 120 分前投与
Day 8：血液透析終了 120 分後投与
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.9-1

表 27 JTZ-951 の血漿中濃度の薬物動態パラメータ
（AZ951-U-13-005 試験，薬物動態解析対象集団）

	血漿中濃度	
調査日	**Day 1**	**Day 8**
例数	6	6
t_{max}*1 (hr)	1.50 (0.500 - 1.50)	1.00 (0.500 - 1.50)
C_{max} (ng/mL)	404 ± 161	559 ± 122
$t_{1/2}$ (hr)	9.35 ± 1.11	9.96 ± 1.86
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	3350 ± 887	3640 ± 760
CL_F (L/hr)	1.59 ± 0.469	1.43 ± 0.363
V_z_F (L)	21.2 ± 5.23	21.0 ± 8.63

平均値±標準偏差
Day 1：血液透析開始 120 分前投与
Day 8：血液透析終了 120 分後投与
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.9-2

2.7.2.2.5.3 第 I 相臨床試験，マスバランス試験［AZ951-U-15-010］

（参考資料：CTD5.3.3.2-3）

米国で HD 患者を対象に，比放射能約 100 μCi/10 mg の ^{14}C-JTZ-951 10 mg を含む内用液 100 mL を単回経口投与し，放射能の排泄経路及び排泄率を検討した。血漿中及び全血中放射能濃度の経

時的推移を調査するとともに, JTZ-951 及び JTZ-951 由来代謝物の血漿中濃度と比較した。JTZ-951 及び代謝物(R)-M2（ベンジル位の水酸化体，M2 は鏡像異性体の混合物で，血漿中の主成分は R 体）の血漿中濃度を用いて JTZ-951 及び(R)-M2 の薬物動態を検討した。また，血漿中，糞便中，及び尿中（可能な場合）の JTZ-951 の代謝物を検索し，必要に応じて代謝物の同定を行った。^{14}C-JTZ-951 の標識位置を図 11 に示した。本試験の詳細，安全性評価の結果は「CTD2.7.6.7 項」に記載した。

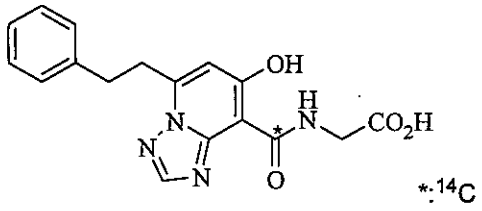


図 11 ^{14}C-JTZ-951 の標識位置

Source：CTD2.7.6.7.1

2.7.2.2.5.3.1 JTZ-951 及び(R)-M2 の薬物動態，並びに放射能の薬物動態

^{14}C-JTZ-951 10 mg を経口投与した場合の JTZ-951 及び(R)-M2，並びに血漿中及び全血中の放射能濃度推移を図 12 に示した。また，JTZ-951 及び(R)-M2 の薬物動態パラメータを表 28，血漿中及び全血中の放射能の薬物動態パラメータを表 29 に示した。

JTZ-951 は消化管から速やかに吸収された。JTZ-951 及び血漿中放射能濃度の t_{max} と(R)-M2 の t_{max} の差が比較的小さかったことから，JTZ-951 は速やかに代謝され，(R)-M2 が生成すると考えられた。JTZ-951 の血漿中放射能に対する比は AUC_{inf} で 62.7%であり，JTZ-951 が血漿中放射能の大部分を占めた。また, (R)-M2 の血漿中放射能に対する比は AUC_{inf} で 2.94%であり，わずかであった。放射能の全血／血漿 AUC_{inf} 比は 0.591 であり，JTZ-951 由来の放射能が血球へ移行する割合は低かった。

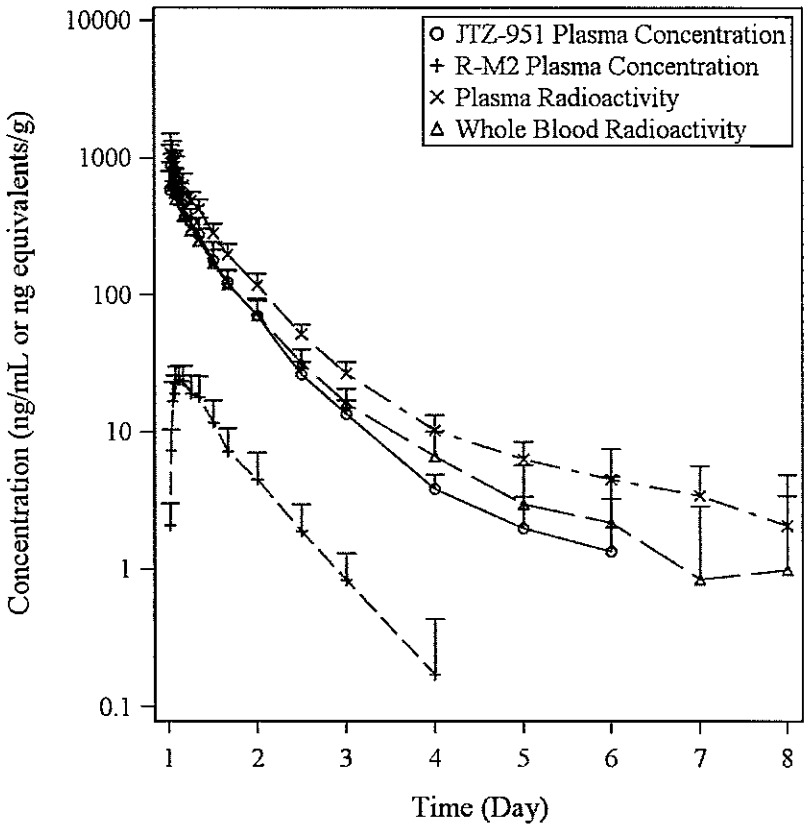


図 12 ^{14}C-JTZ-951 10 mg を経口投与した場合の JTZ-951 及び(R)-M2，並びに血漿中及び全血中の放射能濃度推移
（AZ951-U-15-010 試験，薬物動態解析対象集団）

平均値＋標準偏差
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.7-1

表 28 JTZ-951 及び(R)-M2 の薬物動態パラメータ
（AZ951-U-15-010 試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ		JTZ-951	(R)-M2
例数		6	6
t_{max}*1 (hr)		0.500 (0.250 - 2.00)	3.00 (2.00 - 4.00)
C_{max} (ng/mL)		986 ± 293	24.9 ± 7.32
$t_{1/2}$ (hr)		25.9 ± 21.7	10.6 ± 1.91
$t_{1/2(eff)}$ (hr)		8.96 ± 0.689	9.57 ± 1.31
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)		6190 ± 1440	295 ± 112
AUC_{inf} (ng·hr/mL)		7330 ± 1650	362 ± 149
CL_F (L/hr)		1.52 ± 0.379	--
V_z_F (L/hr)		59.0 ± 56.9	--
JTZ-951 に対する (R)-M2 の比	AUC_{0-24}	--	0.0450 ± 0.0126
	AUC_{inf}	--	0.0466 ± 0.0155
血漿中放射能に対する比	AUC_{0-24}	0.693 ± 0.0541	0.0313 ± 0.00952
	AUC_{inf}	0.627 ± 0.0812	0.0294 ± 0.0107

平均値±標準偏差
--：該当なし
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.7-2

表 29 血漿中及び全血中の放射能の薬物動態パラメータ
（AZ951-U-15-010 試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ		血漿	全血
例数		6	6
t_{max}*1 (hr)		0.500 (0.500 - 2.00)	0.750 (0.500 - 1.50)
C_{max} (ng equivalent/g)		1200 ± 324	717 ± 223
$t_{1/2}$ (hr)		69.0 ± 43.4	39.7 ± 33.8
AUC_{0-24} (ng equivalent·hr/g)		8850 ± 1510	5280 ± 1190
AUC_{inf} (ng equivalent·hr/g)		11600 ± 1670	6860 ± 1430
血漿中放射能に対する全血中放射能の比	AUC_{0-24}	0.592 ± 0.0502	
	AUC_{inf}	0.591 ± 0.0974	

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.7-3

2.7.2.2.5.3.2 ^{14}C-JTZ-951 を投与した場合の放射能の排泄経路及び排泄率

^{14}C-JTZ-951 10 mg を HD 患者に経口投与した場合の放射能の尿中，糞便中及び透析液中累積排泄率を表 30 に示した。

^{14}C-JTZ-951 10 mg の投与 792 時間後までに，放射能は尿中に 10.9%，糞便中に 77.1%排泄された。放射能の総排泄率は用量の 88.0%であったことから，JTZ-951 及びその代謝物が体内に残留す

る可能性は低いと考えられた。また，腎機能の低下したHD患者では，糞便中への排泄がJTZ-951の主排泄経路であることが確認された。

表 30 ^{14}C-JTZ-951を経口投与した場合の投与放射能の尿中，糞便中及び透析液中累積排泄率（AZ951-U-15-010試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	尿中排泄率*1	糞便中排泄率	透析液中排泄率	総排泄率*1
例数	6	6	6	6
fe_{total} (%)	10.9 ± 10.0	77.1 ± 12.5	0.00 ± 0.00	88.0 ± 13.1

平均値±標準偏差
*1：排尿のなかった被験者の尿中排泄率を0として集計
Source：CTD2.7.6 表2.7.6.7-4

2.7.2.2.5.3.3 代謝物の検索及び同定

1）血漿中の代謝物

HD患者に^{14}C-JTZ-951を単回経口投与した場合，投与1，2，4，12及び24時間後の血漿中の主成分はJTZ-951であり，投与24時間後まで血漿中放射能の93.7%以上を占めた。血漿中放射能の10%以上を占める代謝物は認められなかった。また，血漿中にヒト特異的代謝物は確認されなかった（「CTD5.3.3.2-3 Table 20」参照）。

2）尿中の代謝物

尿中の主成分はJTZ-951であり，投与量に対する割合は7.03%であった。その他に，用量に対して，M2が2.35%，M4（グルコース抱合体）が0.08%，M5（グルクロン酸抱合体）が0.08%，その他の代謝物が0.47%排泄された（合計2.98%）（「CTD5.3.3.2-3 Table 24」参照）。

3）糞便中の代謝物

糞便中の主成分はJTZ-951であり，投与量に対する割合は37.17%であった。その他に，用量に対して，M1（フェニルエチル基のベンゼン環の水酸化体）が3.95%，M2が18.15%，M6（N-カルボニルグリシン部以外の酸化体）が0.88%，その他の代謝物が13.45%排泄された（合計36.43%）（「CTD5.3.3.2-3 Table 26」参照）。

2.7.2.2.6 日本人保存期CKD患者を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.6.1 前期第II相臨床試験，貧血改善試験［MBA2-2］

（評価資料：CTD5.3.5.2-1）

腎性貧血を伴う保存期CKD患者を対象として，本剤を経口にて1日1回6週間，1～5 mgの用量で漸増投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を探索的に検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.16項」に記載した。本項では薬物動態及び薬力学的作用の評価結果を要約した。

2.7.2.2.6.1.1 JTZ-951 の血漿中濃度

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象として，本剤を 1 日 1 回 6 週間，1～5 mg の用量で漸増投与した場合の JTZ-951 のトラフ血漿中濃度を表 31 に示した。

JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇し，1 mg 投与時に対する各用量投与時の比はほぼ用量比どおりであった。

表 31 JTZ-951 のトラフ血漿中濃度（MBA2-2 試験，PPS）

記述統計量	用量		
	1 mg	3 mg*2	5 mg
例数	16	17	14
平均値 ±標準偏差*1	11.43 ± 6.436	36.17 ± 20.63	56.84 ± 34.23
1 mg 投与時に対する比	1.00	3.16	4.97

用量:投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日，投与 2 週後から投与 4 週後の前日まで 3 mg/日，投与 4 週後から投与 6 週後の前日まで 5 mg/日
*1：ng/mL
*2：1 名は，投与 4 週後に用量を 5 mg/日に増量しなかった。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.16-10

2.7.2.2.6.1.2 JTZ-951 の薬力学的作用

1）EPO

EPO に本剤の投与に伴う明らかな変動は認められなかった（「CTD2.7.6 図 2.7.6.16-5」参照）。

2）Ret 数

投与 6 週後の Ret 数は，ベースライン値と比較して有意に増加した（「CTD2.7.6 表 2.7.6.16-7」参照）。

3）鉄関連検査

血清鉄に本剤の投与に伴う明らかな変動は認められなかった。本剤の投与に伴い，フェリチン，TSAT 及びヘプシジンは減少し，TIBC は増加した（「CTD5.3.5.2-1 図 12-4，図 12-5，図 12-6，図 12-7」参照）。

2.7.2.2.6.2 後期第 II 相臨床試験，貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］

（評価資料：CTD5.3.5.1-1）

ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，本剤の用量反応性及び安全性を，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により検討した（ESA 未治療患者，初期投与期）。加えて，ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，ESA から本剤に切替えた場合の本剤の用量反応性及び安全性を，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により検討した（ESA 治療患者，初期投与期，6 週間）。また，ESA 未治療患者，ESA 治療患者ともに初期投与期の終了後，非盲検法により本剤の長期投与時の維持用量及び安全性を検討した

（継続投与期，24 週間）。本試験の詳細は「CTD2.7.6.12 項」に記載した。本項では薬物動態及び薬力学的作用の評価結果を要約した。

2.7.2.2.6.2.1 JTZ-951 の血漿中濃度

ESA 未治療患者，ESA 治療患者ともに，初期投与期（本剤投与群では 2，4 又は 6 mg の固定用量を投与）に，JTZ-951 の血漿中濃度は，ほぼ用量に応じて上昇した（「CTD5.3.5.1-1 図 11-34，CTD5.3.5.1-1 図 11-36」参照）。また，ESA 未治療患者，ESA 治療患者ともに，継続投与期移行被験者（継続投与期には Hb 濃度に基づき，2～8 mg/日の範囲で用量を調節）でも，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた JTZ-951 の血漿中濃度が認められた。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951 の血漿中濃度は低下した（「CTD5.3.5.1-1 図 11-35，CTD5.3.5.1-1 図 11-37」参照）。

2.7.2.2.6.2.2 JTZ-951 の薬力学的作用

1）ESA 未治療患者の EPO

継続投与期移行被験者の EPO の推移に基づき，本剤の投与に伴う EPO の変動を評価した。ESA 未治療患者の継続投与期移行被験者の安全性解析対象集団の EPO の推移図を図 13 に示した。治験薬継続投与中に EPO に明らかな変動は認められなかったが，治験薬継続投与終了後（Ext F-up Visit），EPO に低下傾向が認められた。

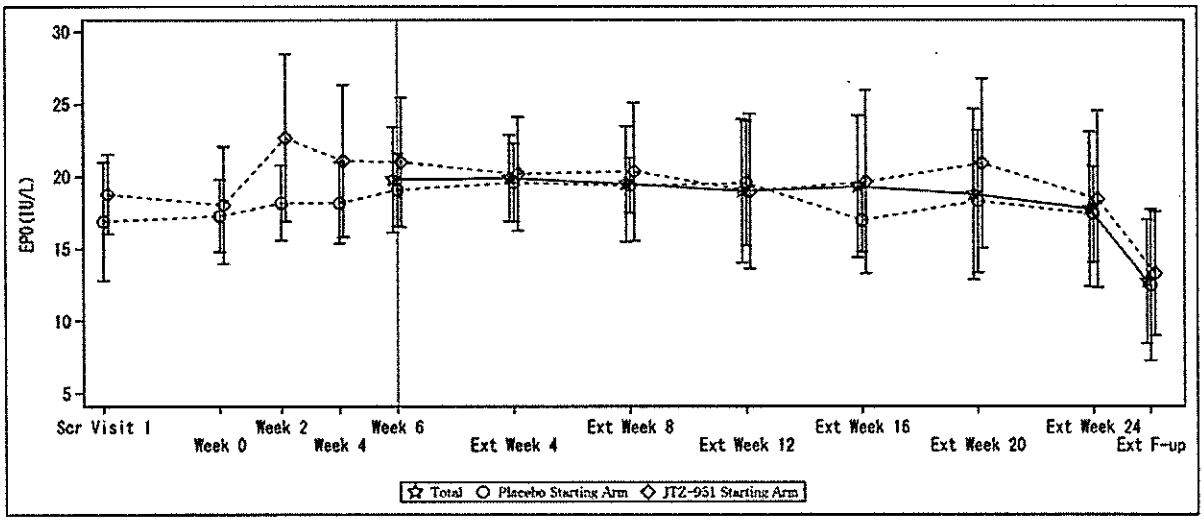


図 13 EPO の推移図（MBA3-1，ESA 未治療患者の継続投与期移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：ESA 未治療患者の継続投与期移行被験者全体
中央値±四分位偏差
Ext F-up：パート 2 の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.12-14

2）ESA 未治療患者の Ret 数

Ret 数は初期投与期の推移に基づき評価した。ESA 未治療患者のプラセボ投与群の Ret 数はベー

スラインと同程度の値を推移した。2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の Ret 数は投与開始後 Week 2 を頂点として増加し，その後はベースラインを上回る値を推移したものの漸次減少した（「CTD5.3.5.1-1 図 11-6」参照）。

3）ESA 未治療患者の鉄関連検査

鉄関連検査は初期投与期の推移に基づき評価した（「CTD2.7.6 図 2.7.6.12-13」参照）。ESA 未治療患者の初期投与期で，治験薬投与開始後，2 mg 投与群の血清鉄に，Week 4 まで明らかな変動は認められなかったが，Week 6 に上昇傾向が認められた。プラセボ投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の血清鉄に明らかな変動は認められなかった。プラセボ投与群のフェリチンに明らかな変動は認められず，本剤投与群のフェリチンは低下傾向を示した。プラセボ投与群の TIBC に明らかな変動は認められず，本剤投与群の TIBC は上昇傾向を示した。プラセボ投与群及び 2 mg 投与群の TSAT に明らかな変動は認められず，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の TSAT は低下傾向を示した。いずれの投与群でもヘプシジンは低下傾向を示した。

4）ESA 治療患者の EPO

継続投与期移行被験者の EPO の推移に基づき，本剤の投与に伴う EPO の変動を評価した。ESA 治療患者の継続投与期移行被験者の安全性解析対象集団の EPO の推移図を図 14 に示した。治験薬継続投与中に EPO に明らかな変動は認められなかったが，治験薬継続投与終了後（Ext F-up Visit），EPO に低下傾向が認められた。

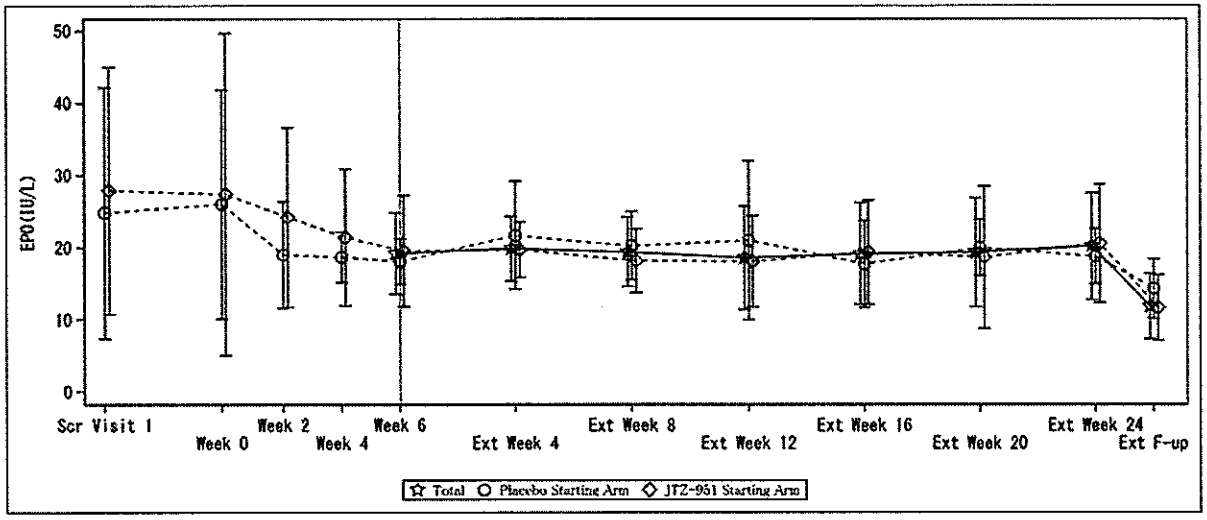


図 14 EPO の推移図（MBA3-1，ESA 治療患者の継続投与期移行被験者，安全性解析対象集団）

Total：ESA 治療患者の継続投与期移行被験者全体
中央値±四分位偏差
Ext F-up：継続投与期の投与終了 2 週後（Ext F-up Visit）
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.12-17

5）ESA 治療患者の Ret 数

Ret 数は初期投与期の推移に基づき評価した。ESA 治療患者のプラセボ投与群の Ret 数はベースラインと同程度の値を推移した。2 mg 投与群では Ret 数が Week 2 まで増加し，その後は同程度の値を推移した。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の Ret 数は投与開始後 Week 2 を頂点として増加し，その後はベースラインを上回る値を推移したものの漸次減少した。（「CTD5.3.5.1-1 図 11-22」参照）。

6）ESA 治療患者の鉄関連検査

鉄関連検査は初期投与期の推移に基づき評価した（「CTD2.7.6 図 2.7.6.12-16」参照）。ESA 治療患者の初期投与期で，治験薬投与開始後に，プラセボ投与群，2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の血清鉄に明らかな変動は認められず，6 mg 投与群の血清鉄は低下傾向を示した。プラセボ投与群のフェリチンに明らかな変動は認められず，本剤投与群のフェリチンは低下傾向を示した。プラセボ投与群の TIBC に，明らかな変動は認められず，本剤投与群の TIBC は上昇傾向を示した。プラセボ投与群及び 2 mg 投与群の TSAT に明らかな変動は認められず，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の TSAT は低下傾向を示した。プラセボ投与群のヘプシジンに明らかな変動は認められず，本剤投与群のヘプシジンは低下傾向を示した。

2.7.2.2.6.3 第 III 相臨床試験，長期投与試験［MBA4-1］

（評価資料：CTD5.3.5.2-6，5.3.5.4-1）

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，非盲検，非対照，個体内用量調節法により，JTZ-951 を 1 日 1 回 52 週間投与した場合の安全性及び有効性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.21 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

JTZ-951 の血漿中濃度は，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた上昇が認められた。また，JTZ-951 の血漿中濃度は，最終服薬からの時間の経過に伴い低下した（「CTD5.3.5.2-6 図 11-21」参照）。

本剤投与開始後，血清鉄及び sTfR に明らかな変動は認められなかった。TIBC は Week 4 で上昇し，その後，ベースラインより高い値を推移した。TSAT はベースラインより低い値を推移した。フェリチンは Week 12 まで低下し，その後，上昇傾向を示したが，ベースラインより低い値を推移した。ヘプシジンは低下した。（「CTD2.7.6.21.4.3.9」項参照）。

2.7.2.2.7 日本人腹膜透析患者を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.7.1 第 III 相臨床試験，一般臨床試験［MBA4-3］

（評価資料：CTD5.3.5.2-7，5.3.5.4-2）

腎性貧血を伴う PD 患者を対象に，非盲検，非対照，個体内用量調節法により，JTZ-951 を 1 日 1 回 52 週間経口投与した場合の有効性及び安全性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.22 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

JTZ-951 の血漿中濃度は，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた上昇が認められた。また，JTZ-951 の血漿中濃度は，最終服薬からの時間の経過に伴い低下した（「CTD5.3.5.2-7 図 11-16」参照）。EPO に明らかな変動は認められなかった。

本剤投与開始後，血清鉄は Week 24 まで低下傾向を示し，その後，Week 32 まで上昇傾向を示した。Week 32 以降，血清鉄はベースラインと同程度の値を推移した。TIBC は Week 20 まで上昇し，その後，ベースラインより高い値を推移した。TSAT は Week 24 まで低下傾向を示し，その後，ベースラインより低い値を推移した。フェリチンは Week 28 まで低下傾向を示し，その後，上昇傾向を示した。sTfR は Week 4 まで低下傾向を示し，その後，Week 24 まで上昇傾向を示した。Week 52 で sTfR は低下傾向を示し，ベースラインより低い値であった。ヘプシジンは低下した（「CTD2.7.6.22.5.3.9 項」参照）。

2.7.2.2.8 薬物相互作用試験

2.7.2.2.8.1 第 I 相臨床試験，薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-002］

（参考資料：CTD5.3.3.4-1）

米国で健康成人男性を対象に，高リン血症治療剤であるセベラマー炭酸塩を併用した際の本剤との薬物相互作用をクロスオーバー試験で検討した。併せて，安全性と忍容性も検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.8 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

2.7.2.2.8.1.1 JTZ-951 の血漿中濃度

薬物動態解析対象集団の投与条件別の JTZ-951 の血漿中薬物動態パラメータを表 32 に示した。

いずれの投与条件でも，JTZ-951 の血漿中濃度は投与後速やかに上昇し，投与 0.933～1.500 時間後に C_{max} に達した。t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の低下を示し，$t_{1/2}$ は 7.22～7.96 hr であった。セベラマー炭酸塩は JTZ-951 の消失に影響を及ぼさなかった。

JTZ-951 の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響を検討した結果，本剤の単独投与（投与条件 A）と比較して，本剤とセベラマー炭酸塩を同時投与した場合（投与条件 B），JTZ-951 の C_{max} は 53%，AUC_{inf} は 45%低下した。また，本剤の単独投与と比較して，セベラマー炭酸塩の投与 3 時間後に本剤を投与した場合（投与条件 C），JTZ-951 の C_{max} は 11%，AUC_{inf} は 6%低下し，セベラマー炭酸塩の投与 1 時間前に本剤を投与した場合（投与条件 D），JTZ-951 の C_{max} は 8%，AUC_{inf} は 20%低下した。以上の結果から，本剤の投与とセベラマー炭酸塩の投与の間に適切な間隔を設けることによって，JTZ-951 の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響を回避又は大幅に軽減できることが示唆された。

表 32 JTZ-951 の薬物動態に及ぼすセベラマー炭酸塩の影響
（AZ951-U-[redacted]-002 試験，薬物動態解析対象集団）

投与条件	薬物動態パラメータ	例数*1	幾何平均値	投与条件 A に対する各投与条件の幾何平均値の比 (90%信頼区間)
投与条件 A	C_{max} (ng/mL)	12	2023.20	--
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	9132.54	--
投与条件 B	C_{max} (ng/mL)	12	956.17	0.47 (0.38～0.58)
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	4988.51	0.55 (0.49～0.61)
投与条件 C	C_{max} (ng/mL)	12	1799.45	0.89 (0.72～1.10)
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	8618.61	0.94 (0.84～1.06)
投与条件 D	C_{max} (ng/mL)	12	1863.28	0.92 (0.74～1.14)
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	12	7272.96	0.80 (0.71～0.89)

--：該当なし
投与条件 A：本剤（25 mg）を経口単独投与
投与条件 B：本剤（25 mg）とセベラマー炭酸塩（2400 mg）を同時に経口投与
投与条件 C：セベラマー炭酸塩（2400 mg）投与 3 時間後に本剤（25 mg）を経口投与
投与条件 D：セベラマー炭酸塩（2400 mg）投与 1 時間前に本剤（25 mg）を経口投与
*1：クロスオーバー試験
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.8-3

2.7.2.2.8.2 第 I 相臨床試験，薬物相互作用試験［AZ951-U-15-009］

（参考資料：CTD5.3.3.4-3）

米国で維持血液透析患者を対象に，JTZ-951 の薬物動態に対する BCRP 阻害作用を有する薬剤の影響を検討した。併せて，安全性と忍容性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.10 項」に記載した。本項では薬物動態の評価結果を要約した。

2.7.2.2.8.2.1 JTZ-951 の薬物動態に対する BCRP 阻害作用を有する薬剤の影響

Day 1 に本剤を 5 mg の用量で単回経口投与した。Day 5 に BCRP 阻害作用を有する薬剤としてラパチニブを単回経口投与し，ラパチニブの投与 1 時間後に本剤を単回経口投与した。JTZ-951 の薬物動態に対するラパチニブの影響を表 33 に示した。

本剤の投与後，Day 1，Day 5 ともに JTZ-951 の血漿中濃度は速やかに上昇した。JTZ-951 の t_{max} は Day 1 が 1 hr，Day 5 が 0.5 hr，$t_{1/2}$ は Day 1 が 11.1 hr，Day 5 が 13.7 hr であった（「CTD2.7.6 表 2.7.6.10-3」参照）。

本剤単独投与時に比べて，ラパチニブとの併用投与時では C_{max} が 28.5%，AUC_{inf} が 32.1%上昇したが，$t_{1/2}$ に明らかな違いはなかった。BCRP 阻害作用を有する薬剤との併用により JTZ-951 の全身曝露量が上昇したものの，本剤による治療は Hb 濃度を定期的にモニタリングし用量を調節しながら行うため，臨床上問題となるほどの曝露量の上昇ではないと考えられた。

表 33 JTZ-951 の薬物動態に対するラパチニブの影響
（AZ951-U-15-009 試験，薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	Day 1		Day 5		Day 5/Day 1 の幾何平均値の比 (90%信頼区間)
	例数	幾何平均値	例数	幾何平均値	
C_{max} (ng/mL)	10	402	10	517	1.285 (1.108～1.489)
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	10	3300	10	4350	1.321 (1.218～1.433)

投与条件：Day 1：本剤の単独投与，Day 5：本剤とラパチニブの併用投与
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.10-4

2.7.2.2.9 QT/QTc 評価試験

2.7.2.2.9.1 第 I 相臨床試験，QT/QTc 評価試験［AZ951-U-[redacted]-011］

（評価資料，CTD5.3.4.1-1）

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）電流に対して JTZ-951 は 100 μM まで影響を及ぼさず（「CTD2.6.2.4.2 項 (1)」参照），また，無麻酔イヌにおいても 10 mg/kg の用量まで心電図に対して影響を及ぼさなかった（「CTD2.6.2.4.2 項 (2)」参照）ことから，ヒトで QT/QTc 間隔が延長する可能性は低いことが確認されている。本試験では，米国で健康成人男女を対象に，二重盲検下で4期クロスオーバー法により，臨床用量として 20 mg 又はそれを十分に上回る用量として 150 mg の本剤，モキシフロキサシン 400 mg，プラセボをそれぞれ空腹時単回経口投与した際の心室の再

分極とその他の心電図パラメータへの影響を検討した（モキシフロキサシンは非盲検）。併せて，本剤の安全性と忍容性について検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.11 項」に記載した。本項では心室の再分極とその他の心電図パラメータへの影響及び薬物動態の評価結果を要約した。

2.7.2.2.9.1.1 QTcI 間隔の中心傾向の解析

2.7.2.2.9.1.1.1 時間を一致させた解析

ICH-E14 ガイドラインに従い，時間を一致させた治験薬投与時とプラセボ投与時の QTcI の平均値の差の全期間を通じた最大値を主解析とした（QTcI：被験者ごとに補正した QT 間隔）。一般化線形混合効果モデルで推定したプラセボ補正後の QTcI のベースラインからの変化量（ΔΔQTcI）を表 34 及び図 15 に示した。

20 mg 及び 150 mg の本剤投与後，ΔΔQTcI の最小二乗平均値の両側 90%信頼区間の上限が 10 ミリ秒を超えることはなかった。JTZ-951 の t_{max} 付近（「2.7.2.2.9.1.4 項」参照）で QTcI 間隔の延長は認められず，心室の再分極に問題となる兆候は認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与後，ΔΔQTcI の最小二乗平均値の両側 90%信頼区間の下限が投与後 1～4 時間で 5 ミリ秒を超えたため，本試験の分析感度は確立されたと考えられた。

表 34 一般化線形混合効果モデルで推定したプラセボ補正後の QTcI のベースラインからの変化量（AZ951-U-[redacted]-011 試験，ECG 解析対象集団）

投与後時間	JTZ-951 20 mg (N = 51)			JTZ-951 150 mg (N = 52)			モキシフロキサシン 400 mg (N = 48)		
	ΔΔQTcI（ミリ秒）			ΔΔQTcI（ミリ秒）			ΔΔQTcI（ミリ秒）		
	推定値	90%信頼区間（両側）*1		推定値	90%信頼区間（両側）*1		推定値	90%信頼区間（両側）*1	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
0.25	0.2	−2.2	2.5	0.5	−1.8	2.9	2.0	−1.3	5.3
0.5	−1.5	−3.9	0.9	−0.9	−3.2	1.5	4.9	1.6	8.1
1	0.5	−1.9	2.8	0.7	−1.6	3.1	8.8	5.5	12.1
1.5	1.1	−1.3	3.5	2.0	−0.4	4.4	9.0	5.7	12.4
2	0.1	−2.3	2.4	1.9	−0.4	4.3	11.4	8.1	14.7
3	1.3	−1.0	3.7	1.8	−0.6	4.2	11.5	8.2	14.8
4	−0.5	−2.9	1.8	2.0	−0.3	4.4	10.2	7.0	13.5
6	−1.5	−3.9	0.9	−4.2	−6.5	−1.8	8.3	5.0	11.6
8	−3.2	−5.6	−0.8	−6.8	−9.2	−4.4	7.7	4.4	11.0
10	−1.4	−3.8	0.9	−7.6	−10.0	−5.2	6.9	3.6	10.2
12	0.1	−2.3	2.5	−7.1	−9.5	−4.8	6.4	3.1	9.7
24	−0.2	−2.6	2.1	−0.2	−2.6	2.2	5.9	2.6	9.2

*1：性別の影響 p = 0.0030，投与群と性別の交互作用 p = 0.0461，投与群と性別と時間の交互作用 p = 0.0023

Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-4

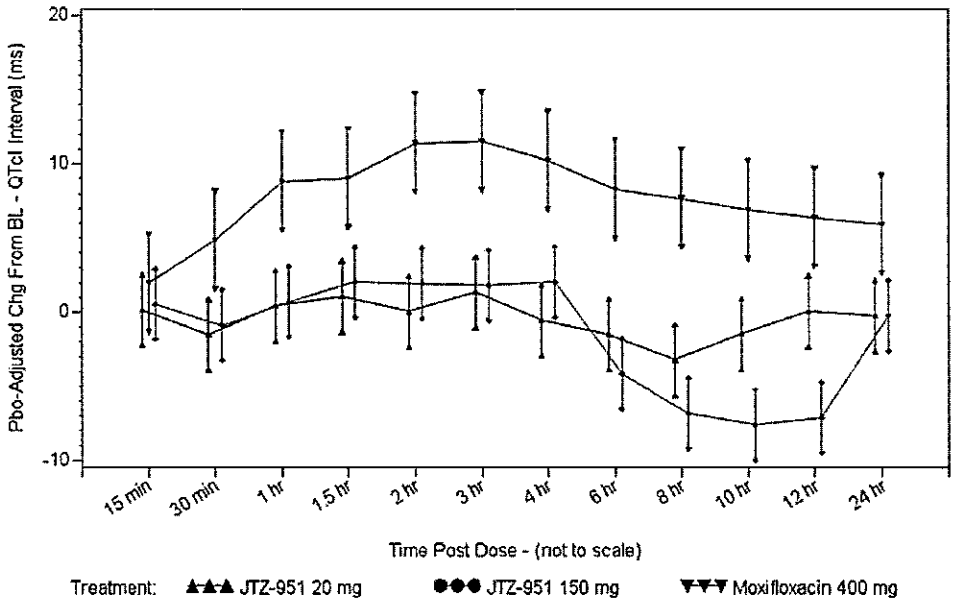


図 15 プラセボ補正後の QTcI のベースラインからの変化量の推移図
（AZ951-U-[redacted]-011 試験，ECG 解析対象集団）

平均値±90%信頼区間
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.11-1

2.7.2.2.9.1.1.2 時間平均解析

QTcI 間隔の時間平均解析値は本剤 20 mg 投与時に−0.4 ミリ秒，150 mg 投与時に−1.6 ミリ秒であり，QTc 間隔に対して臨床的意義のある作用を示さなかった。モキシフロキサシン投与時の QTcI 間隔の時間平均解析値は 7 ミリ秒であり，期待値 5～10 ミリ秒の範囲に収まった。

2.7.2.2.9.1.2 カテゴリカル分析

外れ値を分析したところ，QTcI 間隔が>450 ミリ秒となる変化が本剤 150 mg 投与時 51 名中 1 名（2%），モキシフロキサシン投与時 48 名中 3 名（6%）に認められた。QTcI 間隔の>30～60 ミリ秒の増加がモキシフロキサシン投与時 48 名中 2 名（4%）に認められた。その他に QTcI 間隔の外れ値は認められなかった。

2.7.2.2.9.1.3 PK-ECG 解析

JTZ-951 の血漿中濃度と ΔΔQTcI の関係を解析した PK-ECG 解析で，心室の再分極に対して臨床的意義のある JTZ-951 の作用は認められなかった。

2.7.2.2.9.1.4 JTZ-951 の薬物動態

JTZ-951 は投与後速やかに吸収され，t_{max} は 20 mg 投与時に 1.5 hr，150 mg 投与時に 1.0 hr であった。C_{max} 及び AUC_{inf} は 20 mg 及び 150 mg の間でほぼ用量に比例して増加した。$t_{1/2}$ は 20 mg 投与時に 5.69 hr，150 mg 投与時に 5.23 hr であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 JTZ-951 の薬物動態

2.7.2.3.1.1 JTZ-951 の薬物動態特性

2.7.2.3.1.1.1 健康成人の薬物動態

日本人健康成人男性を対象に，本剤を 1～200 mg の用量で空腹時単回投与した場合，JTZ-951 は速やかに吸収され，投与 0.500～2.500 hr 後に JTZ-951 の血漿中濃度が最大に達した。t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の消失を示した。最終相の消失半減期（$t_{1/2}$）は 7.676～9.067 hr であり，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} はほぼ用量比例的に上昇した。本剤を 25～100 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復投与した場合，C_{max} 及び AUC_{tau} はほぼ用量比例的に上昇した。JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は投与期間中，ほぼ一定であり，7 日間反復投与によって JTZ-951 の薬物動態が大きく変化することはないと考えられた（MBX1-1 試験，「2.7.2.2.2.1 項」参照）。

海外で健康成人男女を対象に本剤を 5～400 mg の用量で空腹時単回投与した試験，及び健康成人男女を対象に 25～100 mg の用量で反復経口投与した試験でも，C_{max} 及び AUC はほぼ用量比例的に上昇した。反復投与後に JTZ-951 の血漿中濃度は比較的速やかに定常状態に到達することが示唆された（AZ951-U-[redacted]-001 試験，「2.7.2.2.3.1.1 項」参照；AZ951-U-[redacted]-003 試験，「2.7.2.2.3.2.1 項」参照）。

2.7.2.3.1.1.2 CKD 患者の薬物動態

日本人 HD 患者に，本剤を 15 mg の用量で空腹時単回投与した場合，JTZ-951 は速やかに吸収され，投与 1.233 hr 後に JTZ-951 の血漿中濃度が最大に達した。t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の消失を示した（MBX1-2 試験，「2.7.2.2.4.1.1 項」参照）。

腎性貧血を伴う日本人保存期 CKD 患者又は HD 患者を対象に，本剤を 1 日 1 回 6 又は 8 週間，1～5 mg の用量で漸増投与した場合（MBA2-2 試験，「2.7.2.2.6.1.1 項」参照，MBA2-1 試験，「2.7.2.2.4.2.1 項」参照），JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は，ほぼ用量に応じて上昇した。また，腎性貧血を伴う日本人 HD 患者で，投与開始から 2 週後又は用量増加から 2 週後以降，JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は一定であったことから，JTZ-951 は投与開始後から 2 週後又は用量増加から 2 週後までに定常状態に到達すると考えられた（MBA2-1 試験，「2.7.2.2.4.2.1 項」参照）。

腎性貧血を伴う日本人保存期 CKD 患者，PD 患者又は HD 患者を対象に，本剤を 1～8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 24～52 週間投与した場合，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた JTZ-951 の血漿中濃度の上昇が認められた。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951 の血漿中濃度は低下した（MBA3-1 試験，「2.7.2.2.6.2.1 項」；MBA3-2 試験，「2.7.2.2.4.3.1 項」；MBA3-3 試験，「2.7.2.2.4.4.1 項」；MBA4-1 試験，「2.7.2.2.6.3 項」；MBA4-2 試験，「2.7.2.2.4.5 項」；MBA4-3 試験，「2.7.2.2.7.1 項」；MBA4-6 試験，「2.7.2.2.4.6 項」参照）。

海外で腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，本剤を 2～15 mg の用量で 15 日間反復経口投与した場合も，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC はほぼ用量比例的に上昇することが確認された。反復投与による JTZ-951 の蓄積はほとんど認められず，また，JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は Day 4 以降ほぼ一定だったことから，反復投与後，JTZ-951 の血漿中濃度は比較的速やかに定常状態に到達したと考

えられた（AZ951-U-12-004 試験，「2.7.2.2.5.1.1 項」参照）。

2.7.2.3.1.2 JTZ-951 の母集団薬物動態解析

（評価資料：CTD5.3.3.5-1）

2.7.2.3.1.2.1 母集団薬物動態解析対象試験及びデータ

腎性貧血を伴う日本人 CKD 患者（保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者）を対象にした前期第 II 相，後期第 II 相及び第 III 相臨床試験から得られた JTZ-951 の血漿中濃度を併合して，JTZ-951 の母集団薬物動態（PPK）モデルを構築し，JTZ-951 の薬物動態に影響を及ぼす共変量を検討した。検討した共変量は，性別，体重，年齢，ALT，AST，γ-GTP，アルブミン（ALB），eGFRcreat（体表面積補正なし），病期 1（保存期 CKD 患者/PD 患者又は HD 患者）及び病期 2（保存期 CKD 患者，PD 患者又は HD 患者）とした。PPK 解析に用いた臨床薬理試験及び各試験で使用した製剤の含量の一覧を表 35，被験者背景を表 36 に示した。

表 35 PPK 解析に用いた臨床薬理試験及び各試験で使用した製剤の含量の一覧

対象	試験区分	計画書番号	JTZ-951 用量	製剤の含量	被験者数	採血ポイント数
保存期 CKD 患者	前期第 II 相	MBA2-2[*1]	1 及び 3 mg	1 mg	21	81
	後期第 II 相	MBA3-1[*2]	2 及び 4 mg	2 及び 4 mg	147	900
	第 III 相	MBA4-1[*1]	1，2，4，6 及び 8 mg	1，2 及び 4 mg	130	359
PD 患者	第 III 相	MBA4-3[*1]	1，2，4，6 及び 8 mg	1，2 及び 4 mg	41	236
HD 患者	前期第 II 相	MBA2-1[*1]	1 及び 3 mg	1 mg	40	219
	後期第 II 相	MBA3-2[*2]	2 及び 4 mg	2 及び 4 mg	46	243
		MBA3-3[*2]	2 及び 4 mg	2 及び 4 mg	52	280
	第 III 相	MBA4-2[*1]	1，2，4，6 及び 8 mg	1，2 及び 4 mg	135	377
		MBA4-6[*1]	1，2，4，6 及び 8 mg	1，2 及び 4 mg	34	158
合計	--	--	--	--	646	2853

*1：[redacted]。

*2：[redacted]（「CTD2.7.1.3.1 項」参照）を[redacted]。

Source：CTD5.3.3.5-1 表 2

表 36 PPK 解析に用いた被験者背景

要因（連続量）	単位	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
体重	kg	646	58.6	12.6	33.3	57.4	119.8
年齢	year	646	66.5	10.4	23.0	68.0	91.0
ALT	IU/L	646	13.2	7.2	3.0	11.0	75.0
AST	IU/L	646	16.8	7.4	2.0	16.0	79.0
γ-GTP	IU/L	646	24.8	27.7	4.0	17.0	304.0
ALB	g/dL	646	3.78	0.37	2.40	3.80	5.00
eGFRcreat[*1]	mL/min	646	9.33	7.88	2.07	5.74	42.90

*1：体表面積を補正しない Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いて算出
Source：CTD5.3.3.5-1 表 4

要因（離散量）	分類	被験者数	割合（%）
性別	男性	365	56.5
	女性	281	43.5
病期 1	保存期 CKD 患者/PD 患者	339	52.5
	HD 患者	307	47.5
病期 2	保存期 CKD 患者	298	46.1
	PD 患者	41	6.3
	HD 患者	307	47.5

Source：CTD5.3.3.5-1 表 5

2.7.2.3.1.2.2 JTZ-951 の PPK 解析モデル及び薬物動態に及ぼす共変量の影響

最終モデルから推定された JTZ-951 の薬物動態パラメータを表 37 に示した。JTZ-951 の血漿中濃度は，1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う，線形の 1-コンパートメントモデルで記述された。最終モデルの見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）の母集団平均値は，それぞれ 0.892 L/hr 及び 10.9 L であった。CL/F 及び V/F の個体間変動は指数誤差モデルを用い，CV%としてそれぞれ 35.9%及び 19.8%と推定された。個体内変動は比例誤差モデルを用いて表現し，CV%として 31.6%と推定された。

JTZ-951 の薬物動態パラメータに影響する共変量を変数増加法及び変数減少法を組み合わせたステップワイズ法により検討した結果，CL/F に対して体重及び病期 1（以下，病期［CKDS］），V/F に対して体重，病期及び性別が有意な共変量として選択され，最終モデルに組み込まれた。

$$CL/F(L/hr) = 0.892 \times (TBW/57.35)^{0.577} \times 1.210^{CKDS}$$
$$V/F(L) = 10.9 \times (TBW/57.35)^{0.571} \times 1.289^{CKDS} \times 0.885^{GEN}$$

TBW：体重，CKDS：病期（HD 患者 ＝1，保存期 CKD 患者又は PD 患者 ＝0）
GEN：性別（男性 ＝0，女性 ＝1）

表 37 最終モデルから推定された JTZ-951 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	最終モデル		ブートストラップ*1	
	推定値	相対標準誤差(%)*2	中央値	95%信頼区間
固定効果				
Ka (1/hr)	2.20	5.1	2.19	2.06 — 2.34
CL/F (L/hr)	0.892	2.1	0.891	0.854 — 0.928
V/F (L)	10.9	3.2	10.9	10.2 — 11.6
$\theta_{TBW_CL/F}$	0.577	13.7	0.584	0.423 — 0.732
$\theta_{TBW_V/F}$	0.571	20.3	0.572	0.354 — 0.800
$\theta_{CKDS_CL/F}$	0.210	18.4	0.210	0.135 — 0.289
$\theta_{CKDS_V/F}$	0.289	18.0	0.291	0.198 — 0.401
$\theta_{GEN_V/F}$	-0.115	-29.1	-0.117	-0.177 — -0.0438
個体間変動				
$\omega_{CL/F}^2$ (CV%)	0.121 (35.9)	8.5	0.120	0.100 — 0.141
$\omega_{V/F}^2$ (CV%)	0.0384 (19.8)	41.4	0.0375	0.0123 — 0.0752
$\omega_{CL/F\text{-}V/F}^2$ (Correlation coefficient)	0.0440 (0.646)	21.3	0.0435	0.0254 — 0.0643
個体内変動 (CV%)				
σ	0.316 (31.6)	3.7	0.315	0.293 — 0.340
η-shrinkage (%)				
CL/F	8.0			
V/F	41.3			
ε-shrinkage (%)				
σ	9.8			

*1：ブートストラップの解析成功率 97.0%（970 回/1000 回）
*2：(NONMEM 標準誤差/母集団平均値) × 100
$\theta_{TBW_CL/F}$：CL/F に対する体重の効果，$\theta_{TBW_V/F}$：V/F に対する体重の効果，$\theta_{CKDS_CL/F}$：CL/F に対する病期の効果，$\theta_{CKDS_V/F}$：V/F に対する病期の効果，$\theta_{GEN_V/F}$：V/F に対する性別の効果，$\omega_{CL/F}^2$：CL/F の個体間変動，$\omega_{V/F}^2$：V/F の個体間変動，$\omega_{CL/F\text{-}V/F}^2$：CL/F と V/F の共分散
Source：CTD5.3.3.5-1 表 10

2.7.2.3.1.2.3 最終モデルの適格性評価

最終モデルに対してブートストラップ法を用いて，モデルの安定性，薬物動態パラメータの推定精度及び偏りを評価した。ブートストラップの解析成功率は 97.0%であり，ブートストラップから算出した薬物動態パラメータ及びその 95%信頼区間は，最終モデルの薬物動態パラメータの推定値と一致していた（表 37）。また，pcVPC（Prediction corrected visual predictive check）により最終モデルの予測性能について評価した結果，モデルから得られた薬物濃度の予測値と実測値の分布はほぼ一致していた（図 16）。以上より，最終モデルのパラメータ推定精度は良好であり，安定かつ頑健なモデルであることに加え，最終モデルの予測性能も十分であることが確認された。

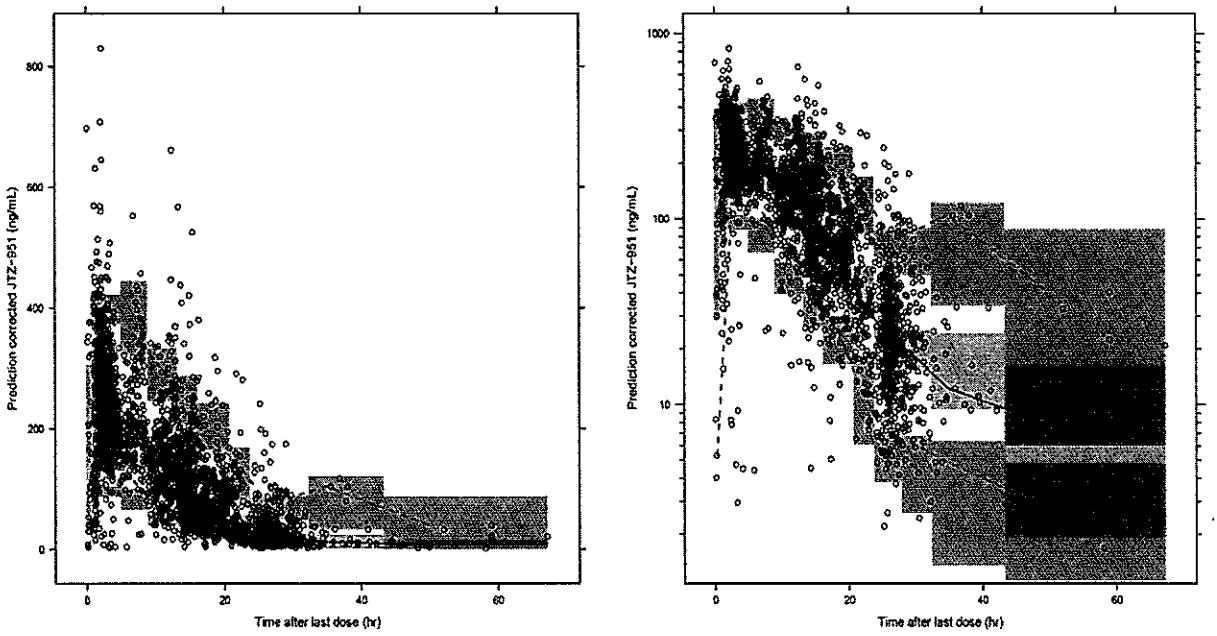


図 16 pcVPC 法を用いた最終モデルの予測性能評価

青点：実測値，赤線：母集団予測値による補正後の実測値の中央値，赤点線：母集団予測値による補正後の実測値の 5 パーセント点及び 95 パーセント点
赤塗り箇所：実測値に対応するモデル予測値の中央値の 95%CI，青塗り箇所：実測値に対応するモデル予測値の 5 パーセント点及び 95 パーセント点の 95%CI
Source：CTD5.3.3.5-1 図 8

2.7.2.3.1.2.4 JTZ-951 の薬物動態に対する共変量の影響

JTZ-951 の薬物動態パラメータに対する共変量の影響を検討するため，体重は，PPK 解析対象集団の標準的な体重（中央値）の患者に対する体重の 5 パーセント点及び 95 パーセント点の患者の相対的な変化を，病期は，保存期 CKD 患者/PD 患者に対する HD 患者の相対的な変化を，性別は，男性に対する女性の相対的な変化を薬物動態パラメータごとにそれぞれ算出し，図 17 に示した。また，最終モデルを用い，定常状態時の JTZ-951 の血漿中濃度に対する体重及び病期の影響をシミュレーションし，その結果を図 18 に示した。

JTZ-951 の薬物動態パラメータに対する体重の影響を検討した結果，体重が 57.4 kg（中央値）の患者と比較して，体重が 41.5 kg（5 パーセント点）の患者で CL/F 及び V/F が各 17%低下し，体重が 80.0 kg（95 パーセント点）の患者で CL/F 及び V/F が各 21%上昇した（図 17）。保存期 CKD 患者/PD 患者を基準に，JTZ-951 を初回用量 2 mg で投与した際の定常状態時の血漿中濃度を体重別にシミュレーションした結果，体重が 42.3 kg（5 パーセント点）及び体重が 81.9 kg（95 パーセント点）である保存期 CKD 患者/PD 患者の血漿中濃度の中央値は，体重が 59.3 kg（中央値）である同患者の血漿中濃度の 90%予測区間に含まれた。また，5 パーセント点及び 95 パーセント点の体重を有する保存期 CKD 患者/PD 患者の血漿中濃度の大部分は，中央値の体重を有する同患者の血漿中濃度の 90%予測区間に含まれた（図 18）。

JTZ-951 の薬物動態パラメータに対する病期の影響を検討した結果，保存期 CKD 患者/PD 患者と比較して，HD 患者では CL/F が 21%，V/F が 29%上昇した（図 17）。JTZ-951 を 4 mg の用量

で投与した際の定常状態時の血漿中濃度を病期ごとにシミュレーションした結果, HD 患者の血漿中濃度の大部分は，保存期 CKD 患者/PD 患者の血漿中濃度の 90%予測区間に含まれた。

JTZ-951 の V/F に対する性別の影響を検討した結果，男性に比べて女性で V/F が 11%低下したが，その変化の程度は小さく，JTZ-951 の薬物動態に対する影響は限定的であった。

以上の検討結果より，体重，病期及び性別が JTZ-951 の薬物動態に影響する共変量として特定されたが，いずれの共変量も JTZ-951 の薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

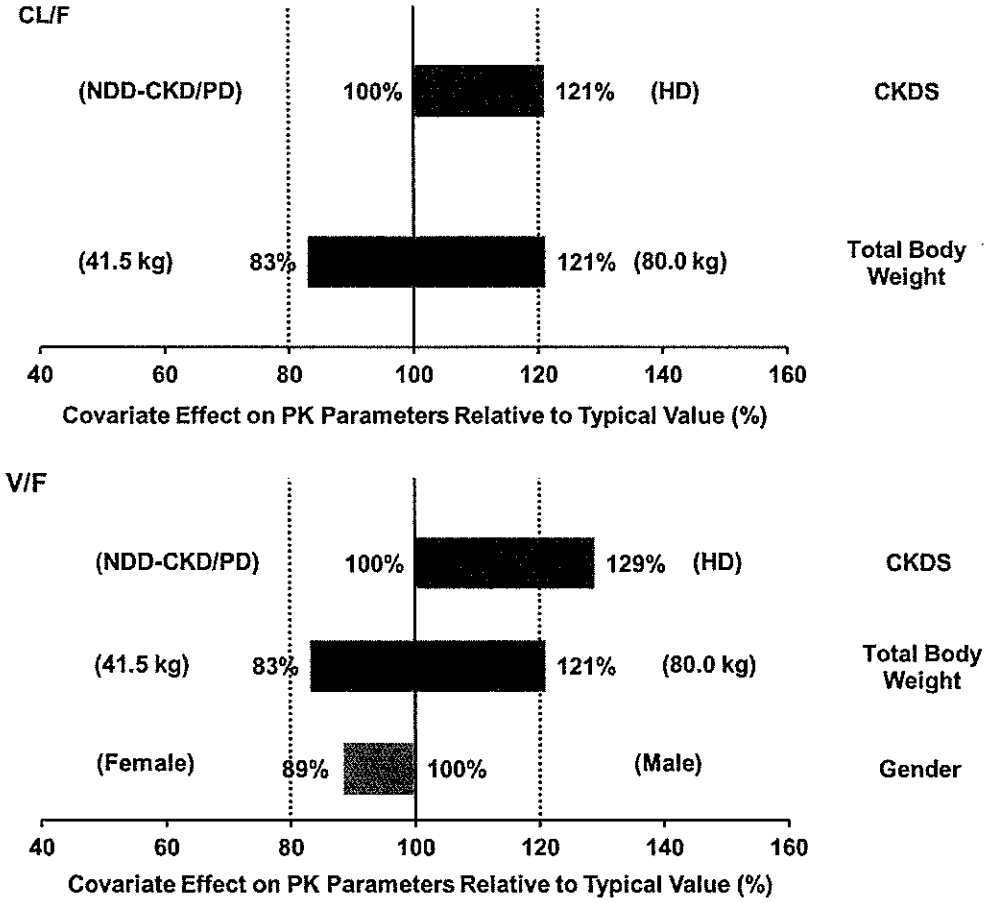


図 17 CL/F 及び V/F に対する各共変量の影響

NDD-CKD/PD：保存期 CKD 患者/PD 患者，HD：HD 患者
垂線：体重は，PPK 解析対象集団の体重の中央値（57.4 kg）を有する患者の薬物動態パラメータ推定値を 100%の基準として，病期は，保存期 CKD 患者/PD 患者の薬物動態パラメータ推定値を 100%の基準として，性別は，男性の薬物動態パラメータ推定値を 100%の基準として設定した。
垂直の点線は，基準からの±20%の変化を示す。
赤箱の両端：PPK 解析対象集団の体重の 5 パーセント点（41.5 kg）及び 95 パーセント点（80.0 kg）を有する患者の各薬物動態パラメータ推定値の相対的な変化を示す。
青箱の右端：HD 患者の各薬物動態パラメータ推定値の相対的な変化を示す。
緑箱の左端：女性の V/F の推定値の相対的な変化を示す。
Source：CTD5.3.3.5-1 図 9

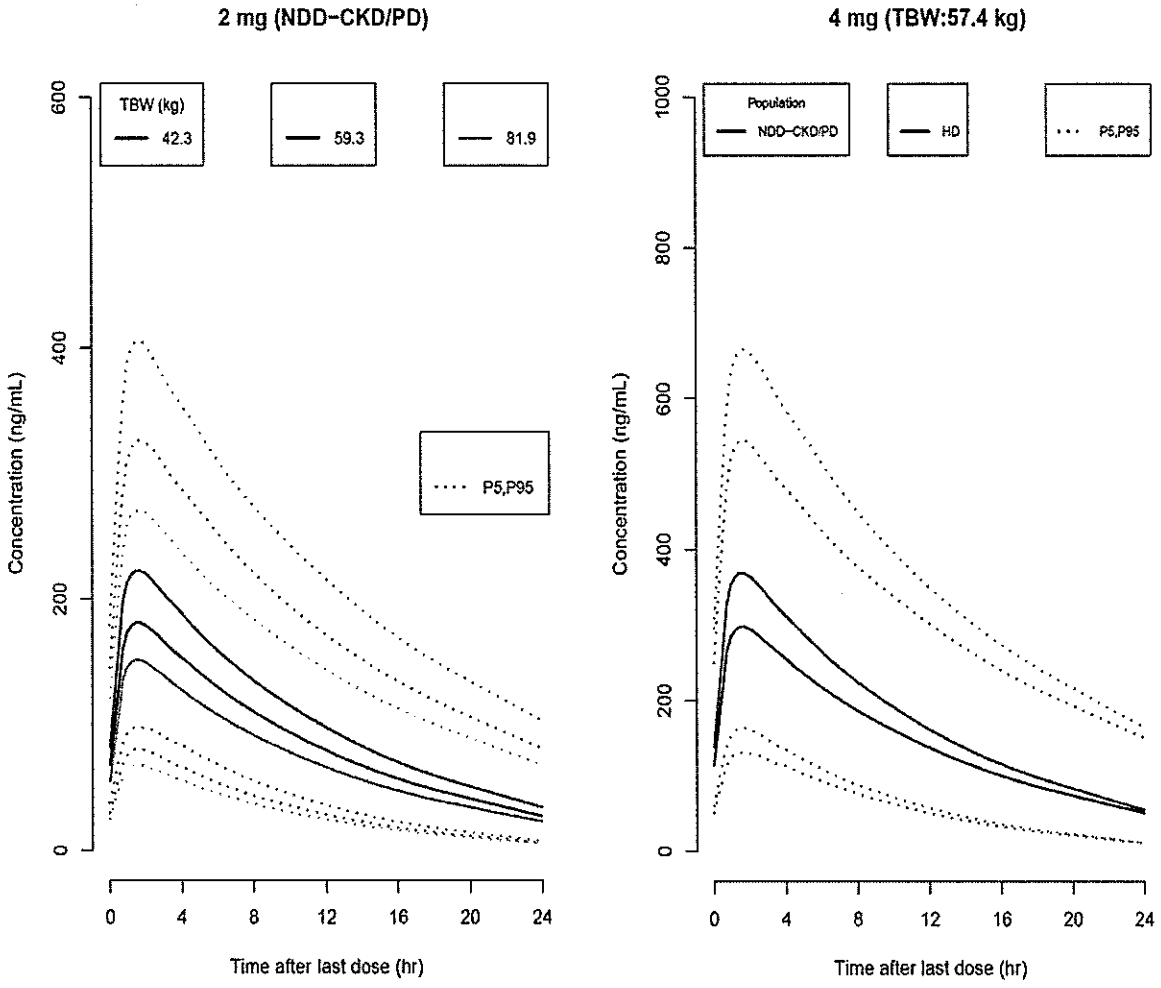


図 18 定常状態時の JTZ-951 の血漿中濃度に対する体重及び病期の影響のシミュレーション

【左図】JTZ-951 2 mg を 1 日 1 回投与した際の保存期 CKD 患者/PD 患者における血漿中濃度推移の体重別の比較
例数：1000 例
性別：男性
赤線：体重 42.3 kg（5 パーセント点）の血漿中濃度の中央値
青線：体重 59.3 kg（中央値）の血漿中濃度の中央値
緑線：体重 81.9 kg（95 パーセント点）の血漿中濃度の中央値
各色の点線：体重の各パーセント点の血漿中濃度の 90%予測区間
体重：PPK 解析対象集団内の保存期 CKD 患者/PD 患者における体重の各パーセント点
Source：CTD5.3.3.5-1 図 12

【右図】JTZ-951 4 mg を 1 日 1 回投与した際の体重 57.4 kg の保存期 CKD 患者/PD 患者及び HD 患者における血漿中濃度推移の比較
例数：1000 例
性別：男性
赤線：保存期 CKD 患者/PD 患者の血漿中濃度の中央値
青線：HD 患者の血漿中濃度の中央値
各色の点線：保存期 CKD 患者/PD 患者又は HD 患者の血漿中濃度の 90%予測区間
Source：CTD5.3.3.5-1 図 10

2.7.2.3.1.2.5 腎性貧血を伴う日本人 CKD 患者の JTZ-951 の薬物動態パラメータ

最終モデルから求めた各被験者の薬物動態パラメータの経験ベイズ推定値を用いて，第 III 相臨床試験の JTZ-951 の薬物動態パラメータ及び定常状態時の曝露量を試験ごとに算出し，その結果を表 38 に示した。

CL/F のベイズ推定値（平均値±標準偏差）は，保存期 CKD 患者を対象にした MBA4-1 試験で 0.939±0.292 L/hr，PD 患者を対象にした MBA4-3 試験で 1.06±0.349 L/hr，HD 患者を対象にした MBA4-2 試験及び MBA4-6 試験でそれぞれ 1.21±0.432 L/hr 及び 1.04±0.315 L/hr となり，対象患者にかかわらず同程度の値であった。

第 III 相臨床試験の初回用量（保存期 CKD 患者及び PD 患者：2 mg，HD 患者：4 mg）での $AUC_{tau,ss}$（平均値±標準偏差）は，MBA4-1 試験で 2393±935 ng·hr/mL，MBA4-3 試験で 2103±702 ng·hr/mL，MBA4-2 試験で 3793±1620 ng·hr/mL，MBA4-6 試験で 4164±1249 ng·hr/mL であった。

表 38 第 III 相臨床試験の JTZ-951 の薬物動態パラメータ及び定常状態時の曝露量の推定値

薬物動態パラメータ	計画書番号	対象	用量 (mg)	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
CL/F (L/hr)	MBA4-1	保存期 CKD 患者	--	130	0.939	0.292	0.315	0.945	1.56
	MBA4-2	HD 患者	--	135	1.21	0.432	0.333	1.14	2.75
	MBA4-3	PD 患者	--	41	1.06	0.349	0.477	0.956	2.12
	MBA4-6	HD 患者	--	34	1.04	0.315	0.461	0.970	1.98
$t_{1/2}$ (hr)	MBA4-1	保存期 CKD 患者	--	130	8.22	2.19	5.13	7.77	17.20
	MBA4-2	HD 患者	--	135	8.52	2.33	4.82	8.22	16.65
	MBA4-3	PD 患者	--	41	8.00	1.99	5.16	8.00	15.33
	MBA4-6	HD 患者	--	34	9.34	2.06	5.52	9.13	15.21
$AUC_{tau, ss}$ (ng·hr/mL)	MBA4-1	保存期 CKD 患者	2	130	2393	935	1281	2117	6348
	MBA4-2	HD 患者	4	135	3793	1620	1454	3516	12005
	MBA4-3	PD 患者	2	41	2103	702	944	2092	4193
	MBA4-6	HD 患者	4	34	4164	1249	2018	4122	8684

$t_{1/2}$：第 III 相臨床試験の各被験者の CL/F 及び V/F の経験ベイズ推定値を用いて算出
$AUC_{tau, ss}$：第 III 相臨床試験の各被験者の CL/F の経験ベイズ推定値及び初回用量を用いて算出
Source：CTD5.3.3.5-1 表 11

2.7.2.3.1.3 JTZ-951 の吸収

健康成人に本剤を経口投与した場合，JTZ-951 は速やかに吸収され，投与後 1 時間前後で C_{max} に達した。用量の 26.79%～61.03%が未変化体として尿中に排泄されたため，少なくとも 26.79%～61.03%の JTZ-951 が吸収されたと考えられた（MBX1-1 試験，「2.7.2.2.2.1 項」参照）。

また，米国で実施した HD 患者を対象としたマスバランス試験では，投与放射能の 10.9%が尿中に，36.43%が代謝物として糞便中に排泄されたことから，用量の少なくとも 47%の JTZ-951 が消化管から吸収されたと考えられた（AZ951-U-15-010 試験，「2.7.2.2.5.3 項」参照）。

経口投与時の JTZ-951 の絶対バイオアベイラビリティを評価する臨床試験は実施していない。

2.7.2.3.1.4 JTZ-951 の分布

JTZ-951 を静脈内投与する臨床試験は実施しておらず，定常状態での JTZ-951 の分布容積（V_{ss}）は得られていない。*In vitro* 試験で JTZ-951 の蛋白結合率は高く 99%以上であり，血漿中では主にアルブミンに結合して存在することが確認された（「2.7.2.2.1.1.1 項」参照）。本剤投与後の HD 患者から得られた血漿中でも JTZ-951 の蛋白結合率は 99%以上であり高かった（AZ951-U-13-005 試験，「2.7.2.2.5.2 項」参照）。また，*in vitro* 試験（「2.7.2.2.1.1.2 項」参照）及び ^{14}C-JTZ-951 を投与したマスバランス試験（AZ951-U-15-010 試験，「2.7.2.2.5.3 項」参照）の結果から，JTZ-951 の血球への移行性は低いことが確認された（*in vitro* 全血／血漿中濃度比：0.56～0.57，*in vivo* 全血／血漿中濃度比：0.591，*in vitro* ヒト血球移行率：2.5%～3.3%[JTZ-951 濃度範囲：1～100 μg/mL]）。

2.7.2.3.1.5 JTZ-951 の代謝

2.7.2.3.1.5.1 *In vitro* 代謝

ヒトの肝ミクロソーム並びに肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験の結果，JTZ-951 は代謝を受けにくく，CYP 酵素による酸化的代謝で生成した M2（ベンジル位の水酸化体）を含む代謝物がわずかに確認された（「2.7.2.2.1.2.1 ，2.7.2.2.1.2.2 項」参照）。

ヒト CYP 発現系酵素を用いた *in vitro* 代謝試験の結果，JTZ-951 は CYP2C8，2C9 及び 3A4 によって代謝され，M2 が生成した。一方，CYP1A2，2A6，2B6，2C19，2D6，2E1 及び 3A5 では代謝されなかった。また，ヒト肝ミクロソーム中での JTZ-951 の代謝及び M2 の生成は，CYP2C8 阻害剤であるクエルセチン及び CYP2C9 阻害剤であるスルファフェナゾールによって顕著に阻害された。また，CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールによっても阻害が認められた（「2.7.2.2.1.2.3 ，2.7.2.2.1.2.4 項」参照）。以上より，JTZ-951 の酸化的代謝には主に CYP2C8 及び 2C9 が寄与し，CYP3A4 も関与すると考えられた。

2.7.2.3.1.5.2 *In vivo* 代謝

HD 患者 6 名に ^{14}C-JTZ-951 を溶液（100 μCi／10 mg／人）として単回経口投与し，JTZ-951 の代謝を検討した（AZ951-U-15-010 試験，「2.7.2.2.5.3 項」参照）。JTZ-951 は投与 24 時間後まで血漿中放射能の 93.7%以上を占めた。また，JTZ-951 の血漿中放射能に対する比は AUC_{inf} で 62.7%であり，JTZ-951 が血漿中放射能の大部分を占めた。血漿中には代謝物として M2（M2 は鏡像異性体の混合物で，血漿中の主成分は(R)-M2）のみが認められ，M2 は投与 2 及び 4 時間後にそれぞれ血漿中放射能の 2.4%及び 3.2%の割合で確認された。(R)-M2 の血漿中放射能に対する比は AUC_{inf} で 2.94%であり，わずかであった。なお，血漿中にヒト特異的代謝物は確認されなかった。尿中の主成分は JTZ-951 であり，投与量に対する割合は 7.03%であった。また，投与量に対して，M2 が 2.35%，M4（グルコース抱合体）が 0.08%，M5（グルクロン酸抱合体）が 0.08%，その他の代謝物が 0.47%尿中へ排泄された（代謝物の合計 2.98%）。糞便中の主成分は JTZ-951 であり，投与量に対する割合は 37.17%であった。また，投与量に対して M1（フェニルエチル基のベンゼン環の水酸化体）が 3.95%，M2 が 18.15%，M6（N-カルボニルグリシン部以外の酸化体）が 0.88%，

その他の代謝物が 13.45%排泄された（代謝物の合計 36.43%）。尿及び糞便中に排泄された代謝物の合計量から，投与量の約 40%が代謝物として尿中及び糞便中に回収され，酸化代謝物は投与量の約 25%，抱合代謝物は投与量の 1%未満であった。

2.7.2.3.1.6 JTZ-951 の排泄

健康成人に JTZ-951 を経口投与した場合，少なくとも投与量の 26.79%～61.03%が未変化体として尿中に排泄された（MBX1-1 試験，「2.7.2.2.2.1 項」参照）。また，HD 患者に ^{14}C-JTZ-951 を投与したマスバランス試験（AZ951-U-15-010 試験，「2.7.2.2.5.3 項」参照）の結果，放射能として投与量の 10.9%が尿中に，77.1%が糞便中に排泄された。腎機能の低下した HD 患者では，糞便中への排泄が JTZ-951 の主排泄経路であることが確認された。

以上より，経口投与された JTZ-951 は，未変化体及び代謝物として，尿中及び糞便中に排泄されると考えられた。

2.7.2.3.2 JTZ-951 の薬物動態に対する内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 薬物動態に及ぼす疾患の影響

2.7.2.3.2.1.1 健康成人と HD 患者の比較

本剤を 15 mg の用量で日本人健康成人男性（MBX1-1 試験）及び日本人 HD 患者（MBX1-2 試験）に空腹時単回経口投与した場合の薬物動態パラメータを表 39 に示した。

本剤を 15 mg の用量で単回投与した場合，JTZ-951 の AUC_{inf} は健康成人と比較して HD 患者では約 1.7 倍高かった。JTZ-951 の $t_{1/2}$ は健康成人（8.2 hr）と比較して HD 患者（11.3 hr）では長かった。JTZ-951 の CL_F は，健康成人（1.317 L/hr）と比較して HD 患者（0.820 L/hr）では低かった。HD 患者での腎機能の低下によるクリアランスの低下が，HD 患者と健康成人での薬物動態の差異の要因と考えられた。

表 39 薬物動態に及ぼす疾患の影響（MBX1-1 試験及び MBX1-2 試験，薬物動態解析対象集団）

用量	15 mg	
被験者	健康成人男性 （MBX1-1 試験，第 1 部）	HD 患者 （MBX1-2 試験）
例数	6	6
t_{max}*1 (hr)	1.250 (0.50 - 1.50)	1.233 (0.98 - 2.00)
C_{max} (ng/mL)	2270 ± 563.8	2165 ± 375.0
$t_{1/2}$ (hr)	8.228 ± 0.768	11.298 ± 2.604
AUC_{last} (ng·hr/mL)	11492.1 ± 1696.1	19245.1 ± 4384.7
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	11606.1 ± 1721.0	19315.8 ± 4415.0
CL_F (L/hr)	1.317 ± 0.203	0.820 ± 0.233
V_z_F (L)	15.52 ± 1.78	12.66 ± 1.37

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-8，表 2.7.6.5-2

2.7.2.3.2.1.2 病期別の比較

HD 患者，PD 患者，保存期 CKD 患者の各病期での JTZ-951 の血漿中濃度は，ほぼ用量に応じて上昇した（「2.7.2.3.1.1.2 項」参照）。JTZ-951 の PPK 解析による検討の結果，CL/F 及び V/F の各薬物動態パラメータに対して病期が有意な共変量として特定された。CL/F 及び V/F に対する病期の影響の程度，並びに，母集団最終モデルを用いた病期の影響のシミュレーションの結果から，病期は JTZ-951 の薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。なお，HD 患者の JTZ-951 の全身曝露量は健康成人と比較して 1.7 倍上昇したことを踏まえると（「2.7.2.3.2.1.1 項」参照），PD 患者及び保存期 CKD 患者の JTZ-951 の全身曝露量は，健康成人と比較して同程度上昇すると考えられた。

2.7.2.3.2.2 年齢

JTZ-951 の PPK 解析による検討の結果（「2.7.2.3.1.2.2 項」参照），JTZ-951 の薬物動態に対する年齢（データ範囲：23～91 歳）の影響は認められなかった。

2.7.2.3.2.3 性別

JTZ-951 の PPK 解析による検討の結果（「2.7.2.3.1.2.2 項」参照），性別が JTZ-951 の V/F に影響する共変量として特定されたが，その影響の程度は小さく，JTZ-951 の薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.2.4 体重

JTZ-951 の PPK 解析による検討の結果，CL/F 及び V/F の各薬物動態パラメータに対して体重が有意な共変量として特定された。体重による CL/F 及び V/F の変動範囲及び母集団最終モデルを用いた体重の影響のシミュレーション結果から，JTZ-951 の薬物動態に対する体重の影響について，臨床的な意義は乏しいと考えられた。（「2.7.2.3.1.2.2 項」及び「2.7.2.3.1.2.4 項」参照）。

2.7.2.3.2.5 人種

日本及び米国で実施した健康成人対象の臨床薬理試験（MBX1-1 試験，AZ951-U-[redacted]-001 試験，AZ951-U-[redacted]-003 試験）で得られた JTZ-951 の薬物動態パラメータを比較した。各試験の薬物動態パラメータを表 40 及び表 41 に示した。

本剤を 5 mg の用量で単回投与した場合，日本人の C_{max} は 721.3 ng/mL，AUC_{inf} は 4233.9 ng·hr/mL であった。一方，非日本人の C_{max} は 713.8 ng/mL，AUC_{inf} は 2652.0 ng·hr/mL であった。C_{max} は日本人と非日本人でほぼ同等であった。AUC_{inf} は，非日本人と比較して，日本人では約 1.6 倍大きかった（表 40）。また，本剤を日本人に 15 mg の用量で単回投与した場合（表 40，MBX1-1）と非日本人に 25 mg の用量で単回投与した場合（表 41，AZ951-U-[redacted]-003 の Day 1）の全身曝露が同程度であった。

本剤を反復投与した場合，日本人の 25 mg 投与時の C_{max} は 3368 ng/mL，AUC_{tau} は 14447.3 ng·hr/mL，50 mg 投与時の C_{max} は 6965 ng/mL，AUC_{tau} は 34247.3 ng·hr/mL であった（Day 7）。非日本人の 25 mg 投与時の C_{max} は 3022.2 ng/mL，AUC_{tau} は 12432.7 ng·hr/mL，50 mg 投与時の C_{max}

は 4272.5 ng/mL，AUC_{tau} は 23462.0 ng·hr/mL であった（Day 14）。本剤を反復投与した場合も C_{max} は日本人と非日本人でほぼ同等であり，AUC_{tau} は非日本人と比較して日本人では同等若しくは約 1.5 倍大きかった（表 41）。

以上の結果から，日本人と非日本人で JTZ-951 の薬物動態に大きな違いはなく，JTZ-951 の薬物動態はいずれの人種でも線形性を示していることから，海外で実施された臨床薬理試験の結果は日本人へ外挿することが可能と考えられた。

表 40 空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータの人種間の比較
（MBX1-1 試験及び AZ951-U-[redacted]-001 試験，薬物動態解析対象集団）

用量	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
被験者	日本人（MBX1-1 試験，第 1 部）							
例数	6	6	6	6	6	6	--	--
C_{max} (ng/mL)	156.8 ± 34.77	721.3 ± 127.3	2270 ± 563.8	7407 ± 939.8	11340 ± 1460	23480 ± 7647	--	--
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	823.1 ± 262.2	4233.9 ± 1492.6	11606.1 ± 1721.0	37570.1 ± 10471.8	59787.7 ± 13981.5	111901.8 ± 22232.4	--	--
被験者	非日本人（AZ951-U-[redacted]-001 試験）							
例数	--	6	6	6	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	--	713.8 ± 106.5	1516.5 ± 407.5	6556.7 ± 1367.9	10780.0 ± 2916.9	18333.3 ± 6214.7	26833.3 ± 6211.2	29166.7 ± 8279.8
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	--	2652.0 ± 954.8	6423.1 ± 1501.8	24196.8 ± 6576.1	40248.8 ± 6398.3	83607.2 ± 23049.6	113005.3 ± 36663.1	154099.1 ± 84176.2

平均値±標準偏差
--：該当データなし
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-8，表 2.7.6.3-3

表 41 空腹時反復投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータの人種間の比較
（MBX1-1 試験及び AZ951-U-[redacted]-003 試験，薬物動態解析対象集団）

用量	Day 1		Day 7/Day 14*1	
	25 mg	50 mg	25 mg	50 mg
被験者	日本人（MBX1-1 試験，第 2 部）			
例数	9	9	9	8
C_{max} (ng/mL)	3437 ± 579.0	4767 ± 1636	3368 ± 978.4	6965 ± 2291
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	13673.4 ± 2871.6	23014.0 ± 4353.2	14447.3 ± 3157.5	34247.3 ± 9701.6
被験者	非日本人（AZ951-U-[redacted]-003 試験）			
例数	10	10	9	8
C_{max} (ng/mL)	2170.3 ± 935.2	3323.0 ± 1392.4	3022.2 ± 1073.1	4272.5 ± 1518.6
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	9439.1 ± 3837.7	15513.6 ± 4406.8	12432.7 ± 3533.5	23462.0 ± 5149.1

平均値±標準偏差
*1：MBX1-1 試験第 2 部は Day 7，AZ951-U-[redacted]-003 試験は Day 14
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-13，表 2.7.6.4-7

2.7.2.3.2.6 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした本剤の臨床薬理試験は実施していない。後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験では肝臓に高度な疾患を合併する患者は組み入れ対象外としている。JTZ-951 の PPK 解析による検討の結果（「2.7.2.3.1.2.2 項」参照），肝機能検査値（被験者背景値）が ALT で 3.0～75.0 IU/L，AST で 2.0～79.0 U/L，γ-GTP で 4.0～304.0 IU/L の範囲で，JTZ-951 の薬物動態に対する ALT，AST 及びγ-GTP の影響は認められなかった。

2.7.2.3.3 JTZ-951 の薬物動態に対する外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 食事

本剤を 100 mg の用量で食後に経口投与した場合，空腹時と比較して，t_{max}（空腹時：2.5 hr，食後：3.0 hr）及び $t_{1/2}$（空腹時：8.4 hr，食後：7.8 hr）に明らかな違いはなかったが，JTZ-951 の C_{max} は 47%低下し，AUC_{inf} は 26%低下した。本剤を食事とともに経口投与した場合，JTZ-951 の吸収量は低下した（MBX1-1 試験，「2.7.2.2.2.1.1.3 項」参照）。この結果に基づき，第 II 相及び第 III 相臨床試験では，本剤を食前若しくは就寝前に投与することとした。

2.7.2.3.3.2 血液透析

HD 患者を対象に，本剤を 5 mg の用量で血液透析開始 120 分前（Day 1）又は血液透析終了 120 分後（Day 8）にそれぞれ単回投与した。Day 1 に血液透析によって透析濾液中に除去された JTZ-951 は投与量の 6.74%とわずかであったこと，また，Day 1 と Day 8 の JTZ-951 の血漿中濃度推移に明らかな違いがなかったことから，JTZ-951 の薬物動態に対する血液透析の影響はほとんどないと考えられた（AZ951-U-13-005 試験，「2.7.2.2.5.2 項」参照）。また，JTZ-951 は血液透析膜（PS，CTA 及び PES）でほとんど除去されなかった（「2.7.2.2.1.4.1 項」参照）。

2.7.2.3.3.3 薬物相互作用

2.7.2.3.3.3.1 併用薬が JTZ-951 の薬物動態に与える影響

非臨床試験の結果から，JTZ-951 の酸化的代謝には主に CYP2C8 及び 2C9 が寄与し，CYP3A4 も関与すると考えられた（「2.7.2.2.1.2 項」参照）。投与された JTZ-951 は，血漿中では主に JTZ-951 として存在し，尿中及び糞便中でも主成分は JTZ-951 であったことから，代謝の寄与は小さいと考えられる（AZ951-U-15-010 試験，「2.7.2.2.5.3 項」参照）。そのため本剤が CYP 酵素を阻害又は誘導する薬剤と併用された場合であっても，JTZ-951 の薬物動態が大きな影響を受ける可能性は低いと考えられた。

非臨床試験の結果から，JTZ-951 は hOAT1 の基質であることが示唆されているものの（「2.7.2.2.1.3.1 項」参照），腎機能が低下している CKD 患者（HD 患者，PD 患者及び保存期 CKD 患者）では JTZ-951 の腎排泄の寄与が小さいため，hOAT1 の阻害が JTZ-951 の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた。

非臨床試験の結果から，JTZ-951 は BCRP の基質であることが示唆されたため（「2.7.2.2.1.3.1 項」参照），BCRP 阻害作用を有する薬剤が JTZ-951 の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験を HD 患者を対象として実施した。BCRP 阻害作用を有するラパチニブを本剤と併用した場合，JTZ-951 の C_{max} が 28.5%，AUC_{inf} が 32.1%上昇した（AZ951-U-15-009 試験，「2.7.2.2.8.2.1 項」参照）。しかしながら，健康成人を対象とした反復投与試験では本剤 25 mg 投与時の安全性が確認されている（「CTD2.7.6.2.10 項」参照）。HD 患者に本剤の最大臨床推奨用量である 8 mg/日を単回経口投与したときの推定曝露量（C_{max}：1154.7 ng/mL 及び AUC_{inf}：10301.8 ng·hr/mL，「CTD2.6.6.1 項」参照）を踏まえると，BCRP 阻害作用を有する薬剤との併用により本剤の曝露量が上昇しても，安全性が確認されている本剤 25 mg 反復投与時の曝露量（C_{max}：3368 ng/mL 及び AUC_{tau}：14447.3 ng·hr/mL，「CTD2.7.6 表 2.7.6.2-13 項」参照）を超えないと考えられた。さらに本剤の投与は，Hb 濃度を指標に用量を調節しながら行うため，BCRP 阻害作用を有する薬剤と本剤の併用に臨床上問題はないと考えられた。

JTZ-951 の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響を検討した結果，本剤の単独投与と比較して，本剤とセベラマー炭酸塩を同時投与した場合，JTZ-951 の C_{max} が 53%，AUC_{inf} が 45%低下した。しかしながら，本剤の単独投与と比較して，セベラマー炭酸塩の投与 1 時間前又は 3 時間後に本剤を投与した場合，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は 0.80～0.94 であり，本剤とセベラマー炭酸塩の投与の間に適切な間隔を設けることによって，JTZ-951 の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響は回避又は大幅に軽減された（AZ951-U-[redacted]-002 試験，「2.7.2.2.8.1.1 項」参照）。

2.7.2.3.3.3.2 JTZ-951 が併用薬の薬物動態に与える影響

In vitro 試験の結果から，JTZ-951 が CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4/5 を阻害して薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた（いずれの CYP 分子種に対しても IC_{50} は>100 μmol/L）（「CTD2.6.4.5.5 項」参照）。一方，ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導試験では，JTZ-951 は濃度依存的に CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現量を低下させた（「2.7.2.2.1.2.7 項」参

照）。また，健康成人男性に本剤を 25 及び 50 mg の用量で反復投与した AZ951-U-[redacted]-003 試験で，CYP1A2，2C9，2C19，2D6 及び 3A4 のプローブ基質を用いてそれぞれの CYP 酵素活性への影響を評価した結果，CYP1A2 及び 3A4 の酵素活性の弱い低下が認められた（「2.7.2.2.3.2.4 項」参照）。しかしながら，AZ951-U-[redacted]-003 試験での JTZ-951 の全身曝露量が臨床用量投与時と比較して高いことを考慮すると，本剤が臨床用量で薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

In vitro 試験の結果から，JTZ-951 は MDR1，OATP1B3，hOCT2，MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示さなかったが，BCRP に対して 43.2 μmol/L，OATP1B1 に対して 30.0 μmol/L，hOAT1 に対して 0.956 μmol/L，hOAT3 に対して 1.67 μmol/L の IC_{50} で阻害作用を示した（「2.7.2.2.1.3 項」参照）。本剤の臨床用量での血漿中濃度及び *in vitro* での蛋白結合率に基づく JTZ-951 の蛋白非結合型濃度を考慮すると，本剤がこれらのトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.4 JTZ-951 の赤血球造血メカニズム

本剤投与に伴う EPO，鉄関連検査値，並びに Ret 数及び Hb 濃度の変動に基づいて，JTZ-951 の赤血球造血メカニズムに関する見解を示した。

2.7.2.3.4.1 EPO

日本人 HD 患者に本剤を 15 mg の用量で単回投与した場合（MBX1-2 試験），EPO の上昇が認められ，E_{max} は 1277 mIU/mL であった（「2.7.2.2.4.1.2 項」参照）。非日本人 HD 患者に本剤を 1 日 1 回朝食前に 2，5，10 及び 15 mg の用量で 15 日間反復投与した場合（AZ951-U-12-004 試験），5～15 mg 投与時の EPO は，投与約 10 時間後に最高値に達し，E_{max} 及び $AUEC_{0\text{-}24}$ は，5～15 mg の用量範囲で用量に依存して上昇した。EPO の反応性は Day 1 及び Day 15 で同程度であり，トラフ濃度も投与期間を通して一定の値を推移した。したがって，EPO の上昇は一過性のものであり，EPO の蓄積はないことが確認された（「2.7.2.2.5.1.3 項」参照）。

HD 患者を対象とした MBA2-1 試験では，5 mg 投与群で投与 6 及び 8 週後にわずかに EPO が上昇した（「2.7.2.2.4.2.2 項」参照）。MBA2-1 試験の 5 mg 投与群の被験者 1 名は無腎であった。本被験者でも本剤の投与に伴い，Hb 濃度及び EPO が増加した（「CTD2.7.3.3.3.4 項」参照）。ESA を休薬した HD 患者を対象に本剤を 2～6 mg の用量で 1 日 1 回 6 週間投与し，その後 2～8 mg の用量で 24 週間継続投与した MBA3-2 試験では，本剤投与開始後に EPO の上昇が認められ，その後の継続投与期間中に EPO の明らかな変動は認められなかったが，本剤投与終了後に EPO の低下傾向が認められた（「2.7.2.2.4.3.2 項」参照）。保存期 CKD 患者及び ESA 治療中の HD 患者を対象に本剤を 2～6 mg の用量で 1 日 1 回 6 週間投与し，その後 2～8 mg の用量で 24 週間継続投与した MBA3-1 試験及び MBA3-3 試験では，本剤投与期間中に明らかな変動は認められなかったが，本剤投与終了後に EPO の低下傾向が認められた（「2.7.2.2.6.2.2 項」及び「2.7.2.2.4.4.2 項」参照）。前治療の ESA の有無に関わらず，本剤投与に伴い EPO の産生が亢進していることが示された。また，2～8 mg の用量の本剤の投与中に EPO は 10～50 mIU/mL 程度の値を推移しており，本剤投与による EPO の産生は生理的な低酸素応答と同程度の範囲内にとどまると考えられた[1, 2]。

2.7.2.3.4.2 鉄関連検査値

日本人 HD 患者，保存期 CKD 患者及び PD 患者に本剤を 1～8 mg の用量で 1 日 1 回投与した場合（前期第 II 相臨床試験［MBA2-1 試験，MBA2-2 試験］，後期第 II 相臨床試験［MBA3-1 試験，MBA3-2 試験，MBA3-3 試験］，第 III 相臨床試験［MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験，MBA4-6 試験］），TIBC の増加傾向，ヘプシジンの低下傾向が認められた。

本剤の臨床試験では維持投与期・継続投与期に TSAT 及びフェリチンの値に基づき鉄補充を行っている。第 III 相臨床試験では，HD 患者，保存期 CKD 患者及び PD 患者のいずれの病期でも，ヘプシジンの低下傾向と TIBC の増加傾向が認められた。また，Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下又は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）を維持されている際に（「CTD2.7.3.3.2.3 項」参照），いずれの病期でも血清鉄は 70～100 μg/dL を推移した。

2.7.2.3.4.3 Ret 数及び Hb 濃度

非日本人 HD 患者に本剤を 2，5，10，15 mg の用量で 1 日 1 回 15 日間反復投与した場合（AZ951-U-12-004 試験），Hb 濃度は 5 mg の用量でプラセボと比較して高い値となる傾向が認められ，10 mg の用量からプラセボと比較して明らかに高い値を推移した。また，骨髄の赤血球造血の程度を反映する Ret 数の増加が 5 mg の用量から認められた（「2.7.2.2.5.1.3 項」参照）。

日本人 HD 患者，保存期 CKD 患者及び PD 患者に本剤を 1～8 mg の用量で 1 日 1 回投与した場合（前期第 II 相臨床試験［MBA2-1 試験，MBA2-2 試験］，後期第 II 相臨床試験［MBA3-1 試験，MBA3-2 試験，MBA3-3 試験］，第 III 相臨床試験［MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験，MBA4-6 試験］）でも Ret 数の増加及び Hb 濃度の上昇が認められた。日本人の ESA 未治療の保存期 CKD 患者，ESA を休薬した HD 患者を対象に，本剤 2，4，6 mg を固定用量で 6 週間投与した後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験，MBA3-2 試験）の初期投与期では，Ret 数の増加が投与開始後 2 週までに認められた。また，Hb 濃度上昇速度に本剤の用量反応性が認められた（「CTD2.7.3.3.2.1 項」参照）。

2.7.2.3.4.4 赤血球造血メカニズム

以上の結果より，本剤は腎臓や肝臓の HIF-α を安定化し，生理的な低酸素応答を利用して EPO 産生を誘導させることに加えて，鉄利用能を亢進させることにより，赤血球造血を是正して腎性貧血患者の貧血状態を改善させると考えられた。

2.7.2.3.5 QT/QTc 評価

本剤の QT 間隔に対する影響は，米国で健康成人男女を対象として実施した AZ951-U-[redacted]-011 試験で評価した。20 mg 及び 150 mg の本剤投与後，QTcI 間隔の延長は認められず，心室の再分極に影響を及ぼさないと考えられた。詳細は「2.7.2.2.9.1 項」に示した。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

エナロデュスタット

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 3

2.7.3 臨床的有効性 4

2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験 4
2.7.3.1.2 試験デザイン 6
2.7.3.1.3 対象被験者 16
2.7.3.1.4 併用禁止薬及び療法 20
2.7.3.1.5 目標被験者数及び投与被験者数 21
2.7.3.1.6 有効性評価項目と解析手法 22
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 37
2.7.3.2.1 保存期 CKD 患者を対象とした試験 37
2.7.3.2.2 腹膜透析患者を対象とした試験 42
2.7.3.2.3 血液透析患者を対象とした試験 43
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 48
2.7.3.3.1 試験対象集団 49
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 54
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 110
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 125
2.7.3.4.1 用法 125
2.7.3.4.2 初回用量 125
2.7.3.4.3 ESA からの切替え初回用量 127
2.7.3.4.4 維持用量と用量調節 128
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 130
2.7.3.6 付録 130
2.7.3.6.1 被験者背景 130
2.7.3.6.2 部分集団解析に使用した併用薬 142
2.7.3.6.3 ESA を休薬した HD 患者の貧血改善効果に影響を及ぼす因子を検討した結果 143

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
AUEC	Area under the effect curve，効果－時間曲線下面積
$AUEC_{0-t}$	Area under the Ret count-time curve from the time of dosing to time t，投与開始時からｔ週後までの Ret 数の AUC
CKD	Chronic kidney disease，慢性腎臓病
CI	Confidence interval，信頼区間
CRP	C-reactive protein，C-反応性蛋白
DA	Darbepoetin alfa，ダルベポエチン アルファ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate，推算糸球体濾過量
eGFRcreat	eGFR based on serum creatinine，血清クレアチニン値より算出した eGFR
EOT	End of treatment，投与終了時評価
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent，赤血球造血刺激因子製剤
Ext Week X	X weeks after the start of extended study treatment，継続投与 X 週後
FAS	Full analysis set，最大の解析対象集団
Hb	Hemoglobin，ヘモグロビン
HD	Hemodialysis，血液透析
Ht	Hematocrit，ヘマトクリット
intact-PTH	Intact parathyroid hormone，Intact 副甲状腺ホルモン
MCH	Mean corpuscular hemoglobin，平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration，平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume，平均赤血球容積
PD	Peritoneal dialysis，腹膜透析
PPS	Per protocol set，治験実施計画に適合した対象集団
RBC	Red blood cell，赤血球
RDW	Red cell distribution width，赤血球容積粒度分布幅
Ret	Reticulocyte，網状赤血球
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin，ヒト遺伝子組換えエリスロポエチン
Scr Visit 1	Starting day of screening，観察開始日
Scr Visit 2	2 weeks after the start of observation，観察開始 2 週後
sTfR	soluble transferrin receptor，ヒト可溶型トランスフェリンレセプター
TIBC	Total iron-binding capacity，総鉄結合能
TSAT	Transferrin saturation，トランスフェリン飽和度
Week 0	The first treatment day，投与開始日
Week X	X week after the start of treatment，投与開始 X 週後

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価の対象とした臨床試験

JTZ-951（以下，本剤）の有効性評価の対象とした臨床試験は前期第 II 相臨床試験 2 試験，後期第 II 相臨床試験 3 試験，第 III 相臨床試験 6 試験の合計 11 試験とした。日本人の腎性貧血患者を対象とし，病期ごと（保存期慢性腎臓病［CKD］患者，腹膜透析［PD］患者，血液透析［HD］患者）に本剤の有効性の評価を行った。11 試験のうち，表 1 に示した 24 週以上の投与期間を設定した後期第 II 相臨床試験[MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3]及び第 III 相臨床試験[MBA4-1, MBA4-2, MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］の 9 試験を本剤の有効性の主要な評価対象とした。前期第 II 相臨床試験の一覧を表 2 に示した。

有効性評価の主要対象とした貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］（以下，MBA3-1 試験），長期投与試験［MBA4-1］（以下，MBA4-1 試験），及びダルベポエチン アルファとの非盲検比較試験（貧血改善／切替え／維持）［MBA4-4］（以下，MBA4-4 試験）では腎性貧血を伴う日本人保存期 CKD 患者を対象とした。一般臨床試験［MBA4-3］（以下，MBA4-3 試験）では腎性貧血を伴う日本人 PD 患者を対象とした。貧血改善／維持試験［MBA3-2］（以下，MBA3-2 試験），切替え／維持試験［MBA3-3］（以下，MBA3-3 試験），長期投与試験［MBA4-2］（以下，MBA4-2 試験），ダルベポエチン アルファとの比較試験（切替え／維持）［MBA4-5］（以下，MBA4-5 試験），及び貧血改善／維持試験［MBA4-6］（以下，MBA4-6 試験）では腎性貧血を伴う日本人 HD 患者を対象とした。有効性の主要な評価対象とした 9 試験では，固定用量を投与した初期投与期（4～6 週間）でのヘモグロビン（Hb）濃度上昇効果（以下，貧血改善効果），赤血球造血刺激因子製剤（ESA）からの切替え後の Hb 濃度維持効果（以下，切替え効果），Hb 濃度に基づき本剤の用量調節を行った継続投与期／維持投与期（20～48 週間）での Hb 濃度維持効果（以下，維持効果）を評価した。加えて，本剤の処方量と用量調節回数，Ret 数及びその他の赤血球関連パラメータ，鉄関連検査の評価を行った。

前期第 II 相臨床試験の MBA2-2 試験は腎性貧血を伴う日本人保存期 CKD 患者，MBA2-1 試験は腎性貧血を伴う日本人 HD 患者を対象に，有効性を探索的に評価した。

表 1　有効性の主要な評価対象とした 9 試験の一覧

対象	治験の相	治験の種類	計画書番号	ESA前治療	評価期	有効性の評価内容
保存期CKD患者	後期第II相	貧血改善／切替え／維持試験	MBA3-1	未治療	初期投与期	貧血改善効果
					継続投与期	維持効果
				治療	初期投与期	切替え効果
					継続投与期	維持効果
	第III相	比較試験（貧血改善／切替え／維持）	MBA4-4	未治療	初期投与期	貧血改善効果
					維持投与期	維持効果
				治療	初期投与期	切替え効果
					維持投与期	維持効果
		長期投与試験（貧血改善／切替え／維持）	MBA4-1	未治療	初期投与期	貧血改善効果
					維持投与期	維持効果
				治療	初期投与期	切替え効果
					維持投与期	維持効果
PD患者	第III相	一般臨床試験（貧血改善／切替え／維持）	MBA4-3	未治療	初期投与期	貧血改善効果
					維持投与期	維持効果
				治療	初期投与期	切替え効果
					維持投与期	維持効果
HD患者	後期第II相	貧血改善／維持試験	MBA3-2	休薬	初期投与期	貧血改善効果
					継続投与期	維持効果
		切替え／維持試験	MBA3-3	治療	初期投与期	切替え効果
					継続投与期	維持効果
	第III相	比較試験（切替え／維持）	MBA4-5	治療	初期投与期	切替え効果
					維持投与期	維持効果
		貧血改善／維持試験	MBA4-6	未治療	初期投与期	貧血改善効果
					維持投与期	維持効果
		長期投与試験（切替え／維持）	MBA4-2	治療	初期投与期	切替え効果
					維持投与期	維持効果

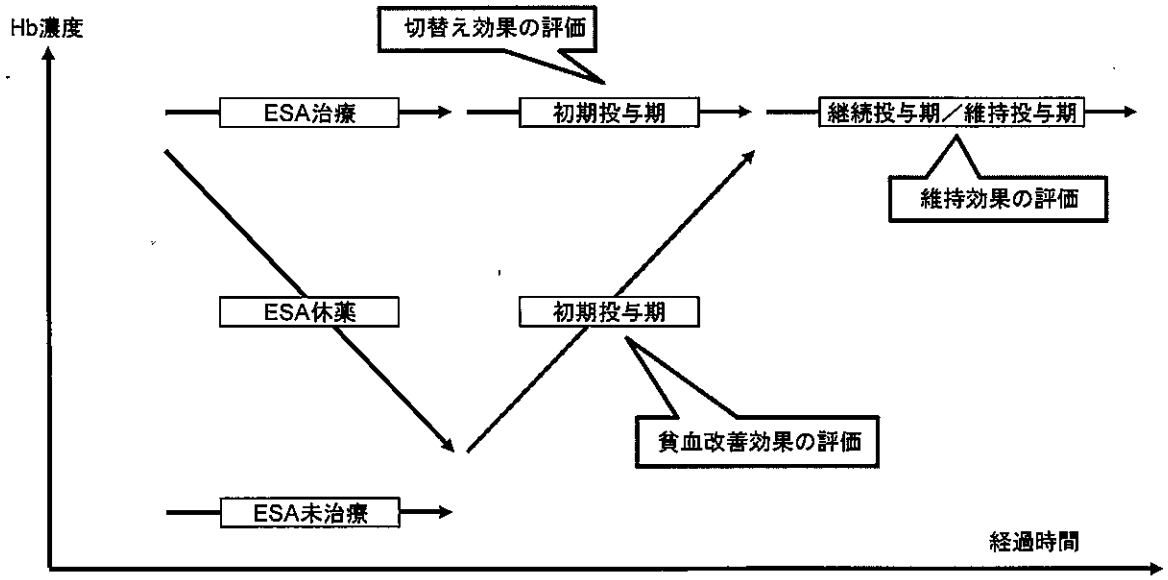


表 2　前期第 II 相臨床試験の一覧

対象	治験の相	治験の種類	計画書番号	ESA 前治療	有効性の評価内容
保存期 CKD 患者	前期第 II 相	貧血改善試験	MBA2-2	未治療 休薬	貧血改善効果
HD 患者	前期第 II 相	貧血改善試験	MBA2-1	未治療 休薬	貧血改善効果

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 試験デザインの概要

有効性評価の対象とした臨床試験の概要を表 3，表 4，表 5 に病期別に示した。いずれの試験も「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日 薬食審査発 0930 第 1 号）を参考に試験デザインを決定した。

(1) 保存期 CKD 患者対象試験

前期第 II 相臨床試験の MBA2-2 試験（貧血改善試験）では，推定最小有効量から開始し，用量を漸次増加させる個体内増量試験にて貧血改善効果を探索的に検討した。治験薬投与期間は 6 週間とし，単盲検下で実施した。

後期第 II 相臨床試験の MBA3-1 試験（貧血改善／切替え／維持試験）では，プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較法により本剤を 6 週間投与した場合の用量反応性（貧血改善効果及び切替え効果）を検討した。また，本剤を非盲検法により継続投与（24 週間）した場合の本剤の長期投与時の有効性（維持効果）及び維持用量を検討した。

第 III 相臨床試験の MBA4-4 試験（比較試験）では，既承認薬で汎用されている腎性貧血治療薬のダルベポエチン アルファを対照としたランダム化並行群間比較法にて実施した。治験薬を初期投与期（4 週間）には固定用量で投与し，貧血改善効果及び切替え効果を評価した。また，維持投与期（20 週間）は Hb 濃度を指標に個体内用量調節法にて投与し，有効性のダルベポエチン アルファに対する非劣性を検証した。

第 III 相臨床試験の MBA4-1 試験（長期投与試験）では，非盲検，非対照，個体内用量調節法にて実施し，長期投与時（52 週間）の有効性（貧血改善効果及び切替え効果，並びに維持効果）を評価した。

(2) PD 患者対象試験

第 III 相臨床試験の MBA4-3 試験（一般臨床試験）は，非盲検，非対照にて実施した。治験薬を初期投与期（4 週間）には固定用量で投与し，貧血改善効果及び切替え効果を評価した。また，維持投与期（48 週間）は Hb 濃度を指標に個体内用量調節法にて投与し，維持効果を評価した。

(3) HD 患者対象試験

前期第 II 相臨床試験の MBA2-1 試験（貧血改善試験）では，推定最小有効量から開始し，用量

を漸次増加させる並行群試験にて貧血改善効果を探索的に検討した。治験薬投与期間は 8 週間とし，単盲検下で実施した。

後期第 II 相臨床試験の MBA3-2 試験（貧血改善／維持試験）では，ランダム化二重盲検並行群間比較法により本剤を 6 週間投与した場合の用量反応性（貧血改善効果）を非対照で検討した。また，本剤を非盲検法により継続投与（24 週間）した場合の本剤の長期投与時の有効性（維持効果）及び維持用量を検討した。

後期第 II 相臨床試験の MBA3-3 試験（切替え／維持試験）では，プラセボを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較法により本剤を 6 週間投与した場合の用量反応性（切替え効果）を検討した。また，本剤を非盲検法により継続投与（24 週間）した場合の本剤の長期投与時の有効性（維持効果）及び維持用量を検討した。

第 III 相臨床試験の MBA4-5 試験（比較試験）では，既承認薬で汎用されている腎性貧血治療薬のダルベポエチン アルファを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較法にて実施した。治験薬を初期投与期（4 週間）には固定用量で投与し，貧血改善効果及び切替え効果を評価した。また，維持投与期（20 週間）は Hb 濃度を指標に個体内用量調節法にて投与し，有効性のダルベポエチン アルファに対する非劣性を検証した。

第 III 相臨床試験の MBA4-6 試験（貧血改善／維持試験）は，非盲検，非対照にて実施した。治験薬を初期投与期（4 週間）には固定用量で投与し，貧血改善効果を評価した。また，維持投与期（20 週間）は Hb 濃度を指標に個体内用量調節法にて投与し，維持効果を評価した。

第 III 相臨床試験の MBA4-2 試験（長期投与試験）では，非盲検，非対照，個体内用量調節法にて実施し，長期投与時（52 週間）の有効性（切替え効果及び維持効果）を評価した。

表 3　有効性評価の対象とした保存期 CKD 患者対象臨床試験の概要（評価資料）

治験の相	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン			用量	用法・投与期間		CTD 番号
前期 第 II 相	貧血改善試験［MBA2-2］	多施設共同 単盲検 個体内増量			1 mg→3 mg→5 mg	1 日 1 回 朝食前 6 週間 経口投与	2 週ごとに用量を漸増	5.3.5.2-1
後期 第 II 相	貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］	ESA 未治療患者	初期投与期	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前 又は就寝前 6 週間経口投与		5.3.5.1-1
			継続投与期	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前 又は就寝前 24 週間経口投与		
		ESA 治療患者	初期投与期	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前 又は就寝前 6 週間経口投与		
			継続投与期	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前 又は就寝前 24 週間経口投与		
第 III 相	比較試験（貧血改善／切替え／維持）［MBA4-4］	多施設共同 ランダム化 非盲検 個体内用量調節 実薬対照 並行群間比較		初期投与期	JTZ-951：2 mg ダルベポエチン アルファ：15 μg～180 μg	4 週間	JTZ-951：1 日 1 回食前又は就寝前経口投与 ダルベポエチンアルファ：2 週又は 4 週に 1 回皮下投与	5.3.5.1-2
				維持投与期	JTZ-951： 用量範囲 1～8 mg ダルベポエチン アルファ： 用量範囲 15～180 μg	20 週間		
	長期投与試験［MBA4-1］	多施設共同 非盲検 非対照 個体内用量調節		初期投与期	2 mg	4 週間	1 日 1 回食前 又は就寝前 経口投与	5.3.5.2-6 5.3.5.4-1*1
				維持投与期	用量範囲 1～8 mg	48 週間		

*1：24 週間までのデータ

表 4　有効性評価の対象とした PD 患者対象臨床試験の概要（評価資料）

治験の相	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン		用量（開始用量及び維持投与期の用量範囲）	用法・投与期間		CTD 番号
第 III 相	一般臨床試験［MBA4-3］	多施設共同 非盲検 非対照 個体内用量調節	初期投与期	2 mg	4 週間	1 日 1 回食前 又は就寝前 経口投与	5.3.5.2-7 5.3.5.4-2*1
			維持投与期	用量範囲 1 mg～8 mg	48 週間		

*1：24 週間までのデータ

表 5　有効性評価の対象とした HD 患者対象臨床試験の概要（評価資料）

治験の相	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン		用量（開始用量及び継続/維持投与期の用量範囲）	用法・投与期間		CTD 番号
前期第 II 相	貧血改善試験［MBA2-1］	多施設共同 ランダム化 単盲検，漸増型並行群		1 mg，1 mg→3 mg， 1 mg→3 mg→5 mg	1 日 1 回 朝食前 8 週間 経口投与	2 週ごとに用量を漸増	5.3.5.2-2
後期第 II 相	貧血改善/維持試験［MBA3-2］	初期投与期	多施設共同 ランダム化 二重盲検 非対照 並行群間比較	2，4，6 mg	1 日 1 回食前 又は就寝前 6 週間経口投与		5.3.5.2-3
		継続投与期	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前 又は就寝前 24 週間経口投与		
	切替え/維持試験［MBA3-3］	初期投与期	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前 又は就寝前 6 週間経口投与		5.3.5.1-3
		継続投与期	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前 又は就寝前 24 週間経口投与		
第 III 相	比較試験（切替え/維持）［MBA4-5］	多施設共同 ランダム化 二重盲検 個体内用量調節 実薬対照 並行群間比較		JTZ-951： 開始用量 4 mg 用量範囲 1～8 mg ダルベポエチン アルファ： 開始用量 10～40 μg 用量範囲 5～60 μg	JTZ-951： 1 日 1 回食前 又は就寝前 経口投与 ダルベポエチン アルファ： 週 1 回静脈内投与 24 週間投与		5.3.5.1-4
	貧血改善/維持試験［MBA4-6］	多施設共同 非盲検 非対照 個体内用量調節	初期投与期	4 mg	4 週間	1 日 1 回食前 又は就寝前 経口投与	5.3.5.2-4
			維持投与期	用量範囲 1～8 mg	20 週間		
	長期投与試験［MBA4-2］	多施設共同 非盲検 非対照 個体内用量調節	初期投与期	4 mg	4 週間	1 日 1 回食前 又は就寝前 経口投与	5.3.5.2-5
			維持投与期	用量範囲 1～8 mg	48 週間		

2.7.3.1.2.2 Hb 濃度を指標にした用量調節基準

2.7.3.1.2.2.1 Hb 濃度の管理目標値

日本透析医学会が策定した「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」の 2008 年版[3]及び 2015 年版[4]，並びに日本腎臓学会が 2012 年に策定した「CKD 診療ガイド 2012」[5]を参考に，Hb 濃度の管理目標値を保存期 CKD 患者及び PD 患者を対象とした試験では 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験では 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，第 III 相臨床試験では 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満に設定した。Hb 濃度を指標にした用量調節基準を次項に示した。

2.7.3.1.2.2.2 用量調節基準

個体内用量調節を行った後期第 II 相臨床試験, 第 III 相臨床試験の用量調節基準を治験の相ごとに以下に示した。

(1) 後期第 II 相臨床試験［MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3］

初期投与期には固定用量で本剤（2 mg/日，4 mg/日，6 mg/日）又はプラセボ（MBA3-2 試験を除く）を 6 週間投与した。維持投与期の開始用量は，初期投与期の Week 6 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下のとき 4 mg/日，12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満のとき 2 mg/日とした。Ext Week 4（継続投与 4 週後），Ext Week 8 及び Ext Week 12 では，表 6 を参考に本剤の用量を 2 mg/日，4 mg/日，6 mg/日，8 mg/日の範囲で 1 段階ずつ（2 mg ずつ）調節した。Ext Week 16 及び Ext Week 20 では，各患者の治験薬の継続投与開始日以降の Hb 濃度推移に基づき，Hb 濃度が管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されるよう，本剤の用量を 2～8 mg/日の範囲で 1 段階ずつ調節した。

MBA3-1 試験の初期投与期では以下に該当する患者は治験を中止した。

- Week 4 に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の値を示した場合
- 治験薬投与開始後から Week 4 までに Hb 濃度が 2.0 g/dL を超える増加量を示した場合
- 治験薬投与開始後から Week 4 までに Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上の値を示した場合

MBA3-2，MBA3-3 試験の初期投与期では以下に該当する患者は治験を中止した。

- Week 2 から Week 5 までに Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の値を示した場合
- 治験薬投与開始後から Week 5 までに Hb 濃度が直近 4 週以内の検査（Week 0 以降）から 2.0 g/dL を超える増加量を示した場合
- 治験薬投与開始後から Week 5 までに Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上の値を示した場合

MBA3-1 試験，MBA3-2 試験，MBA3-3 試験の継続投与期では以下に該当する患者は治験を中止した。

- Ext Week 8 から Ext Week 20 までに Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の値を示した場合
- 治験薬継続投与開始後から Ext Week 20 までに最低用量（2 mg/日）を投与して，Hb 濃度が前の観察日から 2.0 g/dL を超える増加量を示した場合
- 治験薬継続投与開始後から Ext Week 20 までに最低用量（2 mg/日）を投与して，Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上の値を示した場合，Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上のため治験薬を休薬し次の観察日の Hb 濃度が 12 g/dL を超える値を示した場合，あるいは Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上のため治験薬を休薬した期間が連続して 4 週間を超えた場合

表 6　Ext Week 4，Ext Week 8 及び Ext Week 12 の用量調節の参考基準
（MBA3-1 試験，MBA3-2 試験，MBA3-3 試験）

Hb 濃度[*1]	用量
10.0 g/dL 未満	1 段階増量 ただし，前回の観察日[*2]からの Hb 濃度の増加が 1.0 g/dL 以上の場合は用量を変更しない。
10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	用量を変更しない ただし，前回の観察日[*2]からの Hb 濃度変化量が±1.0 g/dL を超える場合は，Hb 濃度の推移等を勘案して，用量を増減することを可能とする。
12.0 g/dL 超	1 段階減量 ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合，用量を変更せずに継続する。
13.0 g/dL 以上	休薬 休薬後は，Hb 濃度が 12.0 g/dL 以下に低下した後に 1 段階減量して投与を再開する。ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合は，休薬せずに中止する。

*1：治験実施医療機関（又は臨床検査受託機関）にて測定された Hb 濃度
*2：Ext Week 4 の前回の観察日は初期投与期の Week 6

(2) 第 III 相臨床試験（比較試験）［MBA4-4］

初期投与期（Week 0～Week 4）には本剤を 2 mg/日の固定用量で投与した（表 7）。初期投与期のダルベポエチン アルファの用量は表 7, 表 8, 表 9 に示した。維持投与期（Week 4～Week 24）には Hb 濃度を管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持するために，表 10 を参考に本剤の用量を 1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日，6 mg/日，8 mg/日の範囲で 1 段階ずつ調節した。維持投与期のダルベポエチン アルファの用量も同様に，Hb 濃度を管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持するために，表 10 を参考に 15 μg/回，30 μg/回，60 μg/回，90 μg/回，120 μg/回，180 μg/回の範囲で 1 段階ずつ調節した。

表 7　治験薬の用量（MBA4-4 試験）

治験薬		本剤	ダルベポエチン アルファ	
初期投与期用量	ESA 未治療患者	2 mg/日	30 μg/2 週	
	ESA 治療患者	2 mg/日	前治療薬	初回用量*1
			rHuEPO	30，60 μg/2 週
			エポエチン ベータ ペゴル	[redacted] μg/[redacted] 週
			ダルベポエチン アルファ	前治療薬の用法用量継続
維持用量*2		1，2，4，6，8 mg/日	15，30，60，90，120，180 μg/回	

*1：ダルベポエチン アルファ投与群の初期投与期のダルベポエチン アルファの初回用量は，前治療薬が rHuEPO の場合は表 8，エポエチン ベータ ペゴルの場合は表 9 に従って決定した。
*2：維持投与期では，Hb 濃度を管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）で維持するために，表 10 を参考に治験薬の用量を調節した。

表 8　rHuEPO からダルベポエチン アルファへの切替え用法用量（MBA4-4 試験）

rHuEPO	ダルベポエチン アルファ
6000 IU/2 週	30 μg/2 週
12000 IU/4 週	
12000 IU/2 週	60 μg/2 週

表 9　エポエチン ベータ ペゴルからダルベポエチン アルファへの切替え用法用量（MBA4-4 試験）

エポエチン ベータ ペゴル	ダルベポエチン アルファ
[redacted] μg/[redacted] 週	[redacted] μg/[redacted] 週
[redacted] μg/[redacted] 週	[redacted] μg/[redacted] 週
[redacted] μg/[redacted] 週	[redacted] μg/[redacted] 週
[redacted] μg/[redacted] 週	
[redacted] μg/[redacted] 週	[redacted] μg/[redacted] 週
[redacted] μg/[redacted] 週	[redacted] μg/[redacted] 週

表 10 Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準（MBA4-4 試験）

Hb 濃度（g/dL）	前 Visit[*1] からの Hb 濃度変化量（ΔHb）			
	ΔHb≦−0.5	−0.5＜ΔHb≦0	0＜ΔHb≦2.0	ΔHb＞2.0[*2]
13.0≦	休薬[*3]			
12.0＜～＜13.0	用量維持	1 段階減量		
11.5＜～≦12.0	用量維持		1 段階減量	
10.5≦～≦11.5	用量維持			1 段階減量
10.0≦～＜10.5	1 段階増量	用量維持		1 段階減量
＜10.0[*4]	1 段階増量		用量維持 ΔHb＜0.5 までは 1 段階増量	1 段階減量

*1：Week 4 は Week 0 からの Hb 濃度変化量
*2：最低用量を投与し，前 Visit からの Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL を超えた場合は中止する。
*3：休薬後に投与を再開する場合は，治験実施医療機関（又は臨床検査受託機関）にて測定された Hb 濃度が 12.5 g/dL 未満になったことを確認し，1 段階減量して再開する。休薬時に最低用量を投与していた場合は，Hb 濃度が 11.5 g/dL 未満になったことを確認し，最低用量で投与を再開する。なお，ダルベポエチン アルファ投与群の被験者の場合，投与間隔は休薬前と同様とする。
*4:最高用量を投与しているにもかかわらず Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満を示した場合は中止とする。

(3) 第 III 相臨床試験（比較試験）［MBA4-5］

初期投与期（Week 0～Week 4）には本剤を 4 mg/日の固定用量で投与した。初期投与期のダルベポエチン アルファの用量は表 11 に示した。維持投与期（Week 4～Week 24）には Hb 濃度を管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持するために，表 12，表 13 を参考に本剤の用量を 1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日，6 mg/日，8 mg/日の範囲で 1 段階ずつ調節した。維持投与期のダルベポエチン アルファの用量も同様に，Hb 濃度を管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持するために，表 12，表 13 を参考に 5 μg/週，10 μg/週，15 μg/週，20 μg/週，30 μg/週，40 μg/週，50 μg/週，60 μg/週の範囲で 1 段階ずつ調節した。なお，ダルベポエチン アルファの初回用量によって維持投与期のダルベポエチン アルファの最低用量及び最高用量は異なる。

表 11 初期投与期のダルベポエチン アルファの用量（MBA4-5 試験）

ESA の週あたりの総投与量（前観察期）		初回用量
rHuEPO	ダルベポエチン アルファ	
2250 IU/週以下	10 μg/週	10 μg/週
2250 IU/週超 3000 IU/週以下	15 μg/週	15 μg/週
3000 IU/週超 4500 IU/週以下	20 μg/週	20 μg/週
4500 IU/週超 6000 IU/週以下	30 μg/週	30 μg/週
6000 IU/週超 9000 IU/週以下	40 μg/週	40 μg/週

表 12 Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準（MBA4-5 試験）

Hb 濃度（g/dL）	前 Visit[*1] からの Hb 濃度変化量（ΔHb）			
	ΔHb≦−0.5	−0.5＜ΔHb≦0	0＜ΔHb≦2.0	ΔHb＞2.0[*2]
13.0≦	休薬[*3]			
12.0≦～＜13.0	用量維持	1 段階減量		
11.5＜～＜12.0	用量維持		1 段階減量	
10.5≦～≦11.5	用量維持			1 段階減量
10.0≦～＜10.5	1 段階増量	用量維持		1 段階減量
＜10.0[*4]	1 段階増量		用量維持 ΔHb<0.5 までは 1 段階増量	1 段階減量

*1：Week 4 は Week 0 からの Hb 濃度変化量
*2：最低用量を投与し，前の Visit からの Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL を超えた場合は中止する。
*3：休薬後に投与再開する場合は，臨床検査受託機関（又は治験実施医療機関）にて測定された Hb 濃度が 12.0 g/dL 未満になったことを確認してから，1 段階減量して再開する。休薬時に最低用量を投与していた場合は，Hb 濃度が 10.5 g/dL 未満になったことを確認してから，最低用量で再開する。いずれの場合も，週初めの透析日から再開する。
*4：最高用量を投与しているにもかかわらず Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満を示した場合は中止とする。

表 13 用量調節段階表（MBA4-5 試験）

段階	1 （最低用量）		2		3 （初回用量）		4		5 （最高用量）
本剤	1 mg	⇔	2 mg	⇔	4 mg	⇔	6 mg	⇔	8 mg
ダルベポエチンアルファ	投与せず	⇔	5 μg	⇔	10 μg	⇔	15 μg	⇔	20 μg
	5 μg		10 μg		15 μg		20 μg		30 μg
	10 μg		15 μg		20 μg		30 μg		40 μg
	15 μg		20 μg		30 μg		40 μg		50 μg
	20 μg		30 μg		40 μg		50 μg		60 μg

(4) 第 III 相臨床試験（長期投与試験，貧血改善／維持試験，一般臨床試験）［MBA4-1，MBA4-3，MBA4-2，MBA4-6］

保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-1 試験，PD 患者を対象とした MBA4-3 試験では，初期投与期（Week 0～Week 4）には本剤を 2 mg/日の固定用量で投与した。維持投与期（Week 4～Week 52）には Hb 濃度を管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持するために，表 14 を参考に本剤の用量を 1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日，6 mg/日，8 mg/日の範囲で 1 段階ずつ調節した。

HD 患者を対象とした MBA4-2 試験，MBA4-6 試験では初期投与期（Week 0～Week 4）には本剤を 4 mg/日の固定用量で投与した。維持投与期（MBA4-2 試験：Week 4～Week 52，MBA4-6 試験：Week 4～Week 24）には Hb 濃度を管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持するために，表 15 を参考に本剤の用量を 1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日，6 mg/日，8 mg/日の範囲で 1 段階ずつ調節した。

表 14 Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準（MBA4-1 試験，MBA4-3 試験）

Hb 濃度 (g/dL)	調節方法	
	前 Visit からの Hb 濃度変化量が +2.0 g/dL 以下	前 Visit からの Hb 濃度変化量が +2.0 g/dL 超
13.0≦	休薬*1, *2	休薬*1 ただし，最低用量を投与している場合は中止
12.0＜～＜13.0	1 段階減量 ただし，最低用量を投与している場合は用量維持 また，前 Visit からの Hb 濃度変化量が −0.5 g/dL 以下の場合は用量維持することも可能	1 段階減量 ただし，最低用量を投与している場合は中止
10.0≦～≦12.0 (管理目標値)	用量維持 ただし，Hb 濃度の推移を勘案し，Hb 濃度を管理目標値内に維持するよう 1 段階増減することも可能	
＜10.0	1 段階増量 ただし，前 Visit からの Hb 濃度変化量が+0.5 g/dL 以上の場合は用量維持 また，最高用量を投与している場合も用量維持とするが，最高用量を投与しているにもかかわらず 8.0 g/dL 未満を示した場合は中止	

*1：休薬後に再開する場合は，治験実施医療機関（又は臨床検査受託機関）にて測定された Hb 濃度が 12.5 g/dL 未満になったことを確認してから，1 段階減量して投与を再開する。
*2：休薬時に最低用量を投与していた場合は，Hb 濃度が 12.0 g/dL 以下になったことを確認してから，最低用量で投与を再開する。

表 15 Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準（MBA4-2 試験，MBA4-6 試験）

Hb 濃度 (g/dL)	調節方法	
	前 Visit からの Hb 濃度変化量が +2.0 g/dL 以下	前 Visit からの Hb 濃度変化量が +2.0 g/dL 超
13.0≦	休薬*1, *2	休薬*1 ただし，最低用量を投与している場合は中止
12.0≦～＜13.0	1 段階減量 ただし，最低用量を投与している場合は用量維持 また，前 Visit からの Hb 濃度変化量が −0.5 g/dL 以下の場合は用量維持することも可能	1 段階減量 ただし，最低用量を投与している場合は中止
10.0≦～＜12.0 (管理目標値)	用量維持 ただし，Hb 濃度の推移を勘案し，Hb 濃度を管理目標値内に維持するよう 1 段階増減することも可能	
＜10.0	1 段階増量 ただし，前 Visit からの Hb 濃度変化量が+0.5 g/dL 以上の場合は用量維持 また，最高用量を投与している場合も用量維持とするが，最高用量を投与しているにもかかわらず 8.0 g/dL 未満を示した場合は中止	

*1：休薬後に再開する場合は，臨床検査受託機関（又は治験実施医療機関）にて測定された Hb 濃度が 12.0 g/dL 未満になったことを確認してから，1 段階減量して投与を再開する。
*2：休薬時に最低用量を投与していた場合は，最低用量で投与を再開する。

2.7.3.1.3 対象被験者

対象被験者は腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者，PD 患者，HD 患者である。

有効性の主要な評価対象とした 9 試験の主な選択基準を表 16, 主な除外基準を表 17 に示した。

(1) 保存期 CKD 患者

日本腎臓学会が 2012 年に策定した「CKD 診療ガイド 2012」[5]を参考に以下の患者を対象被験者に設定した。

MBA2-2 試験（貧血改善試験）：「ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者」及び「ESA を休薬した腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者」

MBA3-1 試験（貧血改善／切替え／維持試験），MBA4-4 試験（比較試験），MBA4-1 試験（長期投与試験）：「ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者」及び「ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者」

ESA 前治療は以下のように設定した。

- ESA 未治療：観察開始日前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者
- ESA 休薬：観察開始日前 12 週以内に ESA の投与を受けていた場合，投与開始前に ESA を 7 日間以上休薬した患者
- ESA 治療：観察開始日の前 8 週以内に ESA の治療を受けている患者

(2) PD 患者

PD 患者の病態は HD 患者のような透析時の血液濃縮を伴わないため，保存期 CKD 患者の病態にきわめて近い。このため，MBA4-3 試験（一般臨床試験）では日本腎臓学会が 2012 年に策定した保存期 CKD 患者の「CKD 診療ガイド 2012」[5]の ESA の投与開始基準を参考に，「ESA 未治療の腎性貧血を伴う PD 患者」及び「ESA 治療中の腎性貧血を伴う PD 患者」を対象被験者に設定した。

ESA 前治療は以下のように設定した。

- ESA 未治療：観察開始日前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者
- ESA 治療：（前観察期に）ESA の治療を受けている患者

(3) HD 患者

HD 患者を対象とした試験では，日本透析医学会が策定した「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」の 2008 年版[3]及び 2015 年版[4]を参考に以下の患者を対象被験者に設定した。

MBA2-1 試験（貧血改善試験）：「ESA 未治療の腎性貧血を伴う HD 患者」及び「ESA を休薬した腎性貧血を伴う HD 患者」

MBA3-2 試験（貧血改善／維持試験）：「ESA を休薬した腎性貧血を伴う HD 患者」

MBA4-6 試験（貧血改善／維持試験）：「ESA 未治療の腎性貧血を伴う HD 患者」

MBA3-3 試験（切替え／維持試験），MBA4-5 試験（比較試験），MBA4-2 試験（長期投与試験）：「ESA 治療中の腎性貧血を伴う HD 患者」

ESA 前治療は以下のように設定した。

- ESA 未治療:少なくとも観察開始日の 8 週前若しくは透析導入時から ESA の投与を受けていない患者
- ESA 休薬：観察開始日前 8 週以内に ESA の投与を受けていた場合，投与開始前に ESA を 7 日間以上休薬した患者
- ESA 治療：（前観察期に）ESA の治療を受けている患者

表 16 有効性の主要な評価対象とした 9 試験の主な選択基準

対象	計画書番号	ESA 前治療 *1	前観察期間中の Hb 濃度*1	同意取得時の満年齢	性別	透析	eGFR	体重又はドライウェイト	TSAT 又はフェリチン*2
保存期 CKD 患者	MBA3-1	未治療	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内	20 歳以上	男性・女性	--	60 mL /分 /1.73 m^2 未満	体重は問わない	TSAT20%超 フェリチン 50 ng/mL 超
		治療	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内						
	MBA4-1	未治療	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下						
		治療	9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下						
	MBA4-4	未治療	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内						
		治療	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内						
PD 患者	MBA4-3	未治療	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下	20 歳以上		観察開始の 12 週間以上前より 血液透析等の他の血液浄化療法の施行がなく，安定して腹膜透析を受けている	--	体重は問わない	TSAT20%超 フェリチン 50 ng/mL 超
		治療	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下						
HD 患者	MBA3-2	休薬	8.5 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満 観察開始日から 0.5 g/dL 以上低下	20 歳以上		観察開始の 12 週間以上前より 安定して週 3 回の血液透析を受けている	--	ドライウェイトは問わない	TSAT20%超 フェリチン 75 ng/mL 超
	MBA3-3	治療	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内	20 歳以上					
	MBA4-2	治療	9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満	20 歳以上					
	MBA4-5	治療	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内	20 歳以上					
	MBA4-6	未治療	8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満 前観察期に上昇した場合は 変動 1.0 g/dL 以内	20 歳以上		Week 0 まで週 3 回の血液透析を受けている Week 4 まで血液浄化療法及び透析条件の処方に変更の必要がない			TSAT20%超 フェリチン 50 ng/mL 超

--：該当なし
*1：網掛有は貧血改善効果，無は切替え効果の評価対象，*2：TSAT，フェリチンの片方が基準を満たせば組み入れ可能

表 17 有効性の主要な評価対象とした 9 試験の主な除外基準

主な除外基準	保存期 CKD 患者			PD 患者	HD 患者				
	MBA3-1	MBA4-1	MBA4-4	MBA4-3	MBA3-2	MBA3-3	MBA4-2	MBA4-5	MBA4-6
コントロール困難な高血圧を合併する患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肝・胆道系疾患									
観察開始日の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肝硬変を合併する患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上	X	X	X	X	X	X	X	X	X
高度な疾患を合併する患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
観察開始日前 12 週以内に急性腎障害を罹病した患者	X	X	X	--	--	--	--	--	--
うっ血性心不全（NYHA 分類において III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症を観察開始日前 24 週以内に発症した患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症に対する眼科的処置が予定されている患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
大量の出血を伴う外科的手術を観察開始日前 12 週以内に受けた患者	X	--	--	--	X	X	--	--	--
観察開始日前 12 週以内に赤血球輸血を受けた患者	X	--	X	X	X	X	--	X	X
高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者	X	--	X	X	X	X	--	X	X
重症感染症，全身性血液疾患，溶血性貧血又は消化管出血等の明らかな出血病変を有する患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
非感染性慢性炎症性疾患に続発する貧血が疑われる患者	X	--	X	X	X	X	--	X	X
悪性腫瘍を合併する患者，あるいは観察開始日前 5 年以内に既往がある患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X

--：基準無し

2.7.3.1.4 併用禁止薬及び療法

有効性の主要な評価対象とした 9 試験で有効性評価に影響を及ぼすと考えられるために設定した併用禁止薬，併用制限薬，併用禁止療法，併用制限療法は以下のとおりである。

ESA 未治療患者及び ESA 休薬患者では，前観察期及び治験薬投与期間中の ESA の併用を禁止した。ESA 治療患者では，治験薬投与開始後の ESA の併用を禁止した（第 III 相臨床試験の治験薬を除く）。

静注鉄剤，経口鉄剤，鉄を含有する高リン血症治療剤は併用を禁止又は制限した。鉄剤の併用禁止・併用制限事項は表 18 に示した。

いずれの試験でも治験期間中の蛋白同化ホルモン・エナント酸テストステロン・メピチオスタン，赤血球輸血の併用を禁止した。後期第 II 相臨床試験では，大量の出血を伴う外科的手術の併用を禁止した。保存期 CKD 患者を対象とした試験では球形吸着炭製剤と本剤の同時服用を禁止した。

保存期 CKD 患者を対象としたすべての試験で血液浄化療法の併用を禁止した。PD 患者では，腹膜透析以外の血液浄化療法の併用，並びに前観察期間及び初期投与期の腹膜透析液量の変更を禁止した。HD 患者を対象とした試験のうち後期第 II 相臨床試験，MBA4-2 試験を除く第 III 相臨床試験では，前観察期間及び初期投与期の血液浄化療法の種類，並びに透析頻度，透析時間等透析条件の変更を禁止した。

表 18 有効性の主要な評価対象とした 9 試験の鉄剤の併用禁止・併用制限事項

対象	計画書番号		静注鉄剤	経口鉄剤	鉄を含有する高リン血症治療剤
保存期 CKD 患者	MBA3-1	初期投与期	併用禁止	新たに開始あるいは中止せず，用法用量を変更しない	新たに開始あるいは増量しない
		継続投与期	鉄補充療法が必要な場合に限り使用可能		--
	MBA4-1	初期投与期	--		--
		維持投与期	フェリチンが 100 ng/mL 以下又は TSAT が 20%以下を呈する場合，Hb 濃度推移を勘案し，原則として静注鉄剤使用，又は経口鉄剤投与開始あるいは増量		
	MBA4-4	初期投与期	併用禁止[*1]	新たに開始あるいは中止せず，用法用量を変更しない[*1]	新たに開始あるいは増量しない
		維持投与期	フェリチンが 100 ng/mL 以下又は TSAT が 20%以下を呈する場合，Hb 濃度推移を勘案し，原則として静注鉄剤使用，又は経口鉄剤投与開始あるいは増量[*2]		--
PD 患者	MBA4-3	初期投与期	併用禁止	新たに開始あるいは中止せず，用法用量を変更しない	新たに開始あるいは増量しない
		維持投与期	フェリチンが 100 ng/mL 以下又は TSAT が 20%以下を呈する場合，Hb 濃度推移を勘案し，原則として静注鉄剤使用，又は経口鉄剤投与開始あるいは増量		--
HD 患者	MBA3-2	初期投与期	併用禁止	新たに開始あるいは中止せず，用法用量を変更しない	新たに開始あるいは増量しない
		継続投与期	鉄補充療法が必要な場合に限り使用可能		--
	MBA3-3	初期投与期	併用禁止	新たに開始あるいは中止せず，用法用量を変更しない	新たに開始あるいは増量しない
		継続投与期	鉄補充療法が必要な場合に限り使用可能		--
	MBA4-2	初期投与期	--		--
		維持投与期	フェリチンが 100 ng/mL 以下又は TSAT が 20%以下を呈する場合，Hb 濃度推移を勘案し，原則として静注鉄剤使用，又は経口鉄剤投与開始あるいは増量		
	MBA4-5	初期投与期	併用禁止	新たに開始あるいは中止せず，用法用量を変更しない	新たに開始あるいは増量しない
		維持投与期	フェリチンが 100 ng/mL 以下又は TSAT が 20%以下を呈する場合，Hb 濃度推移を勘案し，原則として静注鉄剤使用，又は経口鉄剤投与開始あるいは増量		--
	MBA4-6	初期投与期	併用禁止	新たに開始あるいは中止せず，用法用量を変更しない	新たに開始あるいは増量しない
		維持投与期	フェリチンが 100 ng/mL 以下又は TSAT が 20%以下を呈する場合，Hb 濃度推移を勘案し，原則として静注鉄剤使用，又は経口鉄剤投与開始あるいは増量		--

--：該当なし
*1：本剤投与群は Week 4 まで，ダルベポエチン アルファ投与群はダルベポエチン アルファ投与群への割り当てが判明するまで
*2：本剤投与群は Week 4 以降，ダルベポエチン アルファ投与群はダルベポエチン アルファ投与群への割り当てが判明した以降

2.7.3.1.5 目標被験者数及び投与被験者数

有効性の主要な評価対象とした 9 試験及び前期第 II 相臨床試験の目標被験者数及び投与被験者数を表 19 に示した。MBA4-4 試験では，ESA 治療歴を因子として ESA 未治療患者と ESA 治療患者で層別割付を行い，各層内で本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群にランダムに均等割り付けした。MBA4-5 試験では被験者を本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群にランダムに均等割り付けした。

表 19 目標被験者数及び投与被験者数

試験区分	対象	試験略名［計画書番号］			目標被験者数		投与被験者数	
前期第II相	保存期CKD患者	貧血改善試験［MBA2-2］			20名		22名	
	HD患者	貧血改善試験［MBA2-1］			36名		40名	
後期第II相	保存期CKD患者	貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］	ESA未治療患者	初期投与期	80名	本剤：60名 プラセボ：20名	94名	本剤：71名 プラセボ：23名
				継続投与期	80名*1		77名	プラセボ開始群：23名 本剤開始群：54名
			ESA治療患者	初期投与期	80名	本剤：60名 プラセボ：20名	106名*2	本剤：80名 プラセボ：26名
				継続投与期	80名*1		90名	プラセボ開始群：23名 本剤開始群：67名
	HD患者	貧血改善／維持試験［MBA3-2］		初期投与期	60名		71名	
				継続投与期	60名*1		50名	
		切替え／維持試験［MBA3-3］		初期投与期	80名	本剤：60名 プラセボ：20名	85名	本剤：63名 プラセボ：22名
				継続投与期	80名*1		63名	プラセボ開始群：16名 本剤開始群：47名
第III相	保存期CKD患者	比較試験（貧血改善／切替え／維持）［MBA4-4］			200名	本剤：100名 ダルベポエチンアルファ：100名	216名	本剤：107名 ダルベポエチンアルファ：109名
		長期投与試験［MBA4-1］			125名		132名	
	PD患者	一般臨床試験［MBA4-3］			30名		42名	
	HD患者	比較試験（切替え／維持）［MBA4-5］			156名	本剤：78名 ダルベポエチンアルファ：78名	173名	本剤：87名 ダルベポエチンアルファ：86名
		貧血改善／維持試験［MBA4-6］			26名		34名	
		長期投与試験［MBA4-2］			125名		136名	

*1：すべての被験者が継続投与期へ移行した場合，*2：割り付け後に治験薬の投与が開始されなかった1名を除く

2.7.3.1.6 有効性評価項目と解析手法

2.7.3.1.6.1 有効性評価項目の概要

「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成23年9月30日 薬食審査発0930第1号）の臨床試験における評価方法に関する基本的考え方に従い，貧血改善効果，切替え効果及び維持効果を評価した。保存期CKD患者を対象とした試験の有効性評価項目の概要を表 20，PD患者を対象とした試験の有効性評価項目の概要を表 21，HD患者を対象とした試験の有効性評価項目の概要を表 22，探索的解析及び追加解析の概要を表 23に示した。

表 20 保存期 CKD 患者を対象とした試験の有効性評価項目の概要

対象	計画書番号			評価の区分	主要評価項目	副次評価項目		有効性評価項目
保存期 CKD 患者	MBA2-2			貧血改善効果	投与 6 週後の Hb 濃度変化量	Ret 数，Ht 値及び RBC 数		MCV，MCH 及び MCHC
	MBA3-1	初期投与期	ESA 未治療患者	貧血改善効果	Hb 濃度上昇速度（Week 0 から Week 6）	Hb 濃度の検査値，変化量，目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達率，目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達時間		赤血球関連検査[*1]
			ESA 治療患者	切替え効果	Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合	Hb 濃度の検査値，変化量，管理目標値[*2]への達成率，ベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合		赤血球関連検査[*1]
		継続投与期	ESA 未治療患者	維持効果	--	--		Hb 濃度の検査値，変化量／管理目標値[*2]の維持率／処方量，服薬量及び服薬率／処方量の変更の有無及び用量調節回数／赤血球関連検査[*1]／鉄剤の使用状況
			ESA 治療患者					
	MBA4-4	ESA 未治療患者		貧血改善効果 維持効果	評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（非劣性マージン：−0.75 g/dL）	Hb 濃度上昇速度（Week 0 から Week 4）／各 Visit の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率	評価期間の Hb 濃度が管理目標値[*2]の達成率／各 Visit の Hb 濃度の検査値，変化量／治験薬投与量／用量調節回数／鉄剤使用状況／Week 4 以降に Hb 濃度が管理目標値[*2]外，8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合，Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の上昇があった患者の割合	赤血球関連検査[*1]／鉄関連検査[*3]／QOL 変化量
		ESA 治療患者		切替え効果 維持効果		Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率／各 Visit の Hb 濃度の変化量		

--：該当なし
*1：Ret 数，Ht 値，RBC 数，MCV，MCH，MCHC，RDW，*2：10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，*3：血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジン

表 20 保存期 CKD 患者を対象とした試験の有効性評価項目の概要（続き）

対象	計画書番号		評価の区分	主要評価項目	副次評価項目	有効性評価項目
保存期 CKD 患者	MBA4-1	52 週間投与時	維持効果	--	--	評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度／平均 Hb 濃度が管理目標値*2 の達成率／Hb 濃度の検査値，変化量／治験薬投与量／用量調節回数／鉄剤使用状況／赤血球関連検査*1／鉄関連検査*3

--：該当なし
*1：Ret 数，Ht 値，RBC 数，MCV，MCH，MCHC，RDW，*2：10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，*3：血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジン

表 21 PD 患者を対象とした試験の有効性評価項目の概要

対象	計画書番号		評価の区分	主要評価項目	副次評価項目	有効性評価項目
PD 患者	MBA4-3	24 週間投与時	貧血改善効果 切替え効果 維持効果	評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度	Week 4 の Hb 濃度の変化量，評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が管理目標値*1 の達成率／Hb 濃度の検査値，変化量／治験薬投与量／用量調節回数／鉄剤使用状況	赤血球関連検査*2／鉄関連検査*3
		52 週間投与時	維持効果	--	--	評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度／平均 Hb 濃度が管理目標値*1 の達成率／Hb 濃度の検査値，変化量／治験薬投与量／用量調節回数／鉄剤使用状況／赤血球関連検査*2／鉄関連検査*3

--：該当なし
*1：10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，*2：Ret 数，Ht 値，RBC 数，MCV，MCH，MCHC，RDW，*3：血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジン

表 22 HD 患者を対象とした試験の有効性評価項目の概要

対象	計画書番号		評価の区分	主要評価項目	副次評価項目	有効性評価項目
HD 患者	MBA2-1		貧血改善効果	投与 8 週後の Hb 濃度変化量	Ret 数，Ht 値及び RBC 数	MCV，MCH 及び MCHC
	MBA3-2	初期投与期	貧血改善効果	Hb 濃度上昇速度（Week 0 から Week 6）	Hb 濃度の検査値，変化量，目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達率，目標値（10.0 g/dL，11.0 g/dL）への到達時間	赤血球関連検査[*1]
		継続投与期	維持効果	--	--	Hb 濃度の検査値，変化量，管理目標値[*2]の維持率／処方量，服薬量及び服薬率／処方量の変更の有無及び用量調節回数／赤血球関連検査[*1]／鉄剤の使用状況
	MBA3-3	初期投与期	切替え効果	Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合	Hb 濃度の検査値，変化量，管理目標値[*2]への達成率，ベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合	赤血球関連検査[*1]
		継続投与期	維持効果	--	--	Hb 濃度の検査値，変化量，管理目標値[*2]の維持率／処方量，服薬量及び服薬率／処方量の変更の有無及び用量調節回数／赤血球関連検査[*1]／鉄剤の使用状況
	MBA4-5		切替え効果 維持効果	評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（非劣性マージン：−1.0 g/dL）	Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内達成率／評価期間の Hb 濃度が管理目標値[*3]の達成率／各 Visit の Hb 濃度の検査値，変化量／治験薬投与量／用量調節回数／鉄剤使用状況／ Week 4 以降に Hb 濃度が管理目標値[*3]外，8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合／Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の上昇があった患者の割合	赤血球関連検査[*1]／鉄関連検査[*3]

--：該当なし
*1：Ret 数，Ht 値，RBC 数，MCV，MCH，MCHC，RDW，*2：10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，*3：10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満，*4：血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジン

表 22 HD 患者を対象とした試験の有効性評価項目の概要（続き）

対象	計画書番号		評価の区分	主要評価項目	副次評価項目	有効性評価項目
HD 患者	MBA4-6		貧血改善効果維持効果	Hb 濃度上昇速度（Week 0 から Week 4）	被験者ごとの週あたりの Hb 濃度上昇速度／評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度，管理目標値*1 の達成率／各 Visit の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率／Hb 濃度の検査値，変化量／治験薬投与量／用量調整回数／鉄剤使用状況／Week 4 以降に Hb 濃度が管理目標値*1 外，8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合／Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の上昇があった患者の割合	赤血球関連検査*2／鉄関連検査*3
	MBA4-2	52 週間投与時	維持効果	--	--	評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度／平均 Hb 濃度が管理目標値*4 の達成率／Hb 濃度の検査値，変化量／治験薬投与量／用量調節回数／鉄剤使用状況／赤血球関連検査*2／鉄関連検査*3

--：該当なし
*1：10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満，*2：Ret 数，Ht 値，RBC 数，MCV，MCH，MCHC，RDW，*3：血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジン，*4：10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下

表 23 探索的解析の概要

対象	計画書番号			探索的解析
保存期 CKD 患者	MBA3-1	初期投与期	ESA 未治療患者	Hb 濃度上昇速度（Week 0 から Week 4，Week 2 から Week 6）
			ESA 治療患者	各観察日における Hb 濃度 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合
		継続投与期	ESA 未治療患者	Ext Week 16 から Ext Week 24，Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値
			ESA 治療患者	
HD 患者	MBA3-2	初期投与期		Hb 濃度上昇速度（Week 0 から Week 4，Week 2 から Week 6）
		継続投与期		Ext Week 16 から Ext Week 24，Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値
	MBA3-3	初期投与期		各観察日における Hb 濃度 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合
		継続投与期		Ext Week 16 から Ext Week 24，Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値

2.7.3.1.6.2 解析対象集団

有効性の主要な評価対象とした 9 試験及び前期第 II 相臨床試験の有効性解析対象集団の定義を表 24 に示した。最大の解析対象集団（FAS : Full analysis set），治験実施計画に適合した対象集団（PPS : Per protocol set）を設定した。FAS は，治験薬が投与され，有効性の調査が少なくとも 1 回（MBA2-2 試験，MBA3-1 試験 ESA 未治療患者，MBA4-1 試験，MBA2-1 試験，MBA3-2 試験，MBA4-2 試験，MBA4-6 試験）又は 2 回（MBA3-1 試験 ESA 治療患者，MBA3-3 試験，MBA4-4 試験，MBA4-3 試験，MBA4-5 試験）実施された被験者とした。PPS は，治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，治験実施計画書で規定した評価時点の有効性に関する調査を完了した被験者とした。対照薬に対する本剤の非劣性を検証する試験（MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験）の主要評価は PPS を主要な解析対象とし，FAS を対象とした感度分析を実施した。比較試験の主要評価を除き，本項では，有効性の主要な評価対象とした 9 試験の FAS を用いた有効性の結果を記載した。前期第 II 相臨床試験では PPS を主要な解析対象とした。

表 24 有効性解析対象集団の定義

対象	計画書番号			PPS			FAS	
保存期CKD患者	MBA2-2			治験実施計画に適合	治験薬の服薬率75%以上	Week 6 の有効性調査実施	治験薬投与	有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施
	MBA3-1	初期投与期	ESA未治療患者			Week 6 の有効性調査実施		有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施
			ESA治療患者			Week 4 及び Week 6 の有効性調査実施		有効性に関する調査を少なくとも 2 回実施
		継続投与期				Ext Week 24 の有効性調査実施		有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施
	MBA4-1	52 週間投与時				Week 52 の有効性調査実施		Week 4 の有効性に関する調査を実施
	MBA4-4					Week 20, Week 22 及び Week 24 の Hb 濃度に関する調査実施		Week 4 以降に有効性に関する調査を少なくとも 2 回実施
PD患者	MBA4-3	24 週間投与時				Week 24 の有効性調査実施		Week 2 及び Week 4 の有効性に関する調査を実施
		52 週間投与時				Week 52 の有効性調査実施		
HD患者	MBA2-1					Week 8 の有効性調査実施		有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施
	MBA3-2	初期投与期				Week 6 の有効性調査実施		有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施
		継続投与期				Ext Week 24 の有効性調査実施		有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施
	MBA3-3	初期投与期				Week 4 及び Week 6 の有効性調査実施		有効性に関する調査を少なくとも 2 回実施
		継続投与期				Ext Week 24 の有効性調査実施		有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施
	MBA4-2	52 週間投与時				Week 52 の有効性調査実施		Week 4 の有効性に関する調査を実施
	MBA4-5					Week 20, Week 22 及び Week 24 の Hb 濃度に関する調査実施		Week 4 以降に有効性に関する調査を少なくとも 2 回実施
	MBA4-6					Week 4 の有効性調査実施（4 週 PPS） Week 24 の有効性調査実施（24 週 PPS）		有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施

2.7.3.1.6.3 Hb 濃度のベースラインと投与終了時評価

2.7.3.1.6.3.1 ベースライン

後期第 II 相臨床試験のうち，ESA 治療患者を対象にした試験（MBA3-1 試験 ESA 治療患者，MBA3-3 試験）では Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の値の平均値を Hb 濃度のベースラインとした。後期第 II 相臨床試験のうち，ESA 未治療患者又は ESA 休薬患者を対象にした試験（MBA3-1 試験 ESA 未治療患者，MBA3-2 試験）及び第 III 相臨床試験（MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験，MBA4-4 試験，MBA4-5 試験，MBA4-6 試験，評価期間及び投与終了時期の集計を除く）では Week 0 の値を Hb 濃度のベースラインとした。前期第 II 相臨床試験（MBA2-1 試験，MBA2-2 試験）では投与前かつ投与開始日直近の値を Hb 濃度のベースラインとした。

2.7.3.1.6.3.2 投与終了時評価

投与未完了被験者は中止日から 3 日後以前の最終測定値を投与終了時（EOT）評価とした。投与完了被験者では投与終了時の有効性調査の規定日から 7 日後以前又は 8 日後以前の値を投与終了時評価とした。

2.7.3.1.6.3.3 第 III 相臨床試験の評価期間及び投与終了時期の集計

評価期間の集計

MBA4-3 試験，MBA4-4 試験，MBA4-5 試験では Week 20，Week 22，Week 24（若しくは Week 24 に相当する中止時観察日）の Hb 濃度の平均値を評価期間の Hb 濃度とした。MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-6 試験では Week 20 及び Week 24（若しくは Week 24 に相当する中止時観察日）の Hb 濃度の平均値を評価期間の Hb 濃度とした。MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験の 52 週間投与時の集計では Week 48 及び Week 52（若しくは Week 52 に相当する中止時観察日）の Hb 濃度の平均値を評価期間の Hb 濃度とした。

投与終了時期の集計

MBA4-3 試験の 24 週間投与時の評価では，Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値を投与終了時期の Hb 濃度とした。Week 4 以降で有効性の評価が 1 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値を投与終了時期の Hb 濃度とした。MBA4-1 試験，MBA4-2 試験及び MBA4-6 試験では，Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値を投与終了時期の Hb 濃度とした。Week 4 以降で有効性の評価が 1 回測定された場合，EOT の Hb 濃度を投与終了時期の Hb 濃度とした。MBA4-3 試験の 52 週間投与時の評価では 52 週間投与時の EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値を投与終了時期の Hb 濃度とした。

MBA4-4 試験，MBA4-5 試験では，Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値を投与終了時期の Hb 濃度とした。Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値を投与終了時期の Hb 濃度とした。

評価期間及び投与終了時期の集計時のベースライン

Scr Visit 及び Week 0 の平均値（MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験）又は Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の平均値（MBA4-4 試験，MBA4-5 試験，MBA4-6 試験）をベースラインとした。

2.7.3.1.6.3.4 後期第 II 相臨床試験のエンドポイント

MBA3-1 試験の ESA 治療患者及び MBA3-3 試験では，投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の Hb 濃度を平均値を示す時点をエンドポイントと表記した。

2.7.3.1.6.4 解析手法

以下に各試験の有効性主要評価項目の解析手法の概略を示した。

2.7.3.1.6.4.1 保存期 CKD 患者対象試験

(1) MBA2-2 試験

Hb 濃度を主要評価項目とし，投与開始日と投与 6 週後の変化量の 95%信頼区間（95%CI）を算出した。

(2) MBA3-1 試験 ESA 未治療患者

Week 0 を含む初期投与期の Hb 濃度に対して，固定効果に投与群及び投与群と時間の交互作用を，変量効果に切片及び時間を設定した混合効果モデルにより，週当たりの Hb 濃度上昇速度を推定し，傾向検定を実施して用量反応性を確認した（有意水準：片側 2.5%）。

(3) MBA3-1 試験 ESA 治療患者

投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の Hb 濃度を平均した値（エンドポイントの Hb 濃度）のベースラインに対する変化量の平均値が±1.0 g/dL 以内である患者の割合を投与群間で比較した。プラセボ投与群を対照に，各実薬投与群（2 mg 投与群，4 mg 投与群又は 6 mg 投与群）との比較を Fisher's exact test を用いて行った（有意水準：片側 2.5%）。

(4) MBA4-4 試験

Week 20，Week 22，Week 24 の Hb 濃度の平均値を評価期間の Hb 濃度と定義し，評価期間の本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群の平均 Hb 濃度の差を算出した。解析対象集団を PPS とした。

閉手順に従い，評価期間の本剤投与群の Hb 濃度の平均値とその 95%信頼区間を求め，95%信頼区間が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）にあることが確認できた場合に，非劣性を検証する解析を実施した。ベースライン値を Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値とし，評価期間の Hb 濃度に対して，投与群を要因，Hb 濃度のベースライン値を共変量とした共分散分析を行い，群間の差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の点推定値とその 95%信頼区間を求めた。95%信頼区間の下限が−0.75 g/dL を上回る場合に，ダルベポエチン アルファに対する非劣性が示されたと判断した。非劣性マージンは，プラセボ投与（ESA 未治療）及び ESA 治療に相当する薬剤の効果を，保存期 CKD 患者を対象とした KRN321-SC 第 III 相臨床試験（SCA11）の治験薬投与開始前 Hb 濃度及びダルベポエチン アルファ投与による貧血治療時の Hb 濃度[6]に基づき推定した。すなわち，ESA 未治療時の Hb 濃度を 9.35 g/dL と推定し，ダルベポエチン アルファ投与による貧血治療時の Hb 濃度を 10.86 g/dL と推定した。よって ESA 治療時と ESA 未治療時の Hb 濃度の差は 1.5 g/dL 程度であり，その 1/2 に相当する 0.75 g/dL を非劣性マージンとして設定した。

解析対象集団を FAS として，投与終了時期の Hb 濃度を以下のように算出し，同様の解析を行った。

- Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
- Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，投与終了時期の Hb 濃度は EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値

2.7.3.1.6.4.2 腹膜透析患者対象試験

(1) MBA4-3 試験

評価期間（Week 20，Week 22，Week 24）の Hb 濃度の平均値又は投与終了時期（24 週間投与時の EOT とその 1 時点前又は 2 時点前）の Hb 濃度の平均値を算出し，記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。なお，投与終了時期の平均 Hb 濃度の算出に用いる Hb 濃度は，以下のとおりとした。

(a) Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，24 週間投与時の EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度とした。

(b) Week 4 以降で有効性の評価が 1 回測定された場合，24 週間投与時の EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度とした。

2.7.3.1.6.4.3 血液透析患者対象試験

(1) MBA2-1 試験

Hb 濃度を主要評価項目とし，投与開始日と投与 8 週後の変化量の 95%CI を投与群別に算出した。また，投与開始日と投与 8 週後の変化量の 2 群ごとの群間比較，用量反応の検定を行った（有意水準：片側 2.5%）。

(2) MBA3-2 試験

Week 0 を含む初期投与期の Hb 濃度に対して，固定効果に投与群及び投与群と時間の交互作用を，変量効果に切片及び時間を設定した混合効果モデルにより，週当たりの Hb 濃度上昇速度を推定し，用量反応が単調増加であることを前提として傾向検定を実施し，用量反応性を確認した（有意水準：片側 2.5%）。

(3) MBA3-3 試験

投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の Hb 濃度のベースラインに対する変化量の平均値が±1.0 g/dL 以内である患者の割合を投与群間で比較した。プラセボ投与群を対照に，各実薬投与群（2 mg 投与群，4 mg 投与群又は 6 mg 投与群）との比較を Fisher's exact test を用いて行った（有意水準：片側 2.5%）。

(4) MBA4-5 試験

Week 20，Week 22，Week 24 の Hb 濃度の平均値を評価期間の Hb 濃度と定義し，評価期間の本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群の平均 Hb 濃度の差を算出した。解析対象集団を PPS とした。

閉手順に従い，評価期間の本剤投与群の Hb 濃度の平均値とその 95%信頼区間を求め，95%信頼区間が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）にあることが確認できた場合に，非劣性を検証する解析を実施した。ベースライン値を Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値とし，評価期間の Hb 濃度に対して，投与群を要因，Hb 濃度のベースライン値を共変量とした共分散分析を行い，群間の差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の点推定値とその 95%信頼区間を求めた。95%信頼区間の下限が−1.0 g/dL を上回る場合に，ダルベポエチン アルファに対する非劣性が示されたと判断した。非劣性マージンは，プラセボ投与（ESA 未治療）に相当する薬剤の効果を国内で実施されたダルベポエチン アルファの血液透析患者を対象とした第 III 相臨床試験（KRN321/03-A07）のベースライン Hb 濃度[7]に基づき推定し，ESA 治療に相当する薬剤の効果を，国内で実施されたダルベポエチン アルファの血液透析患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（KRN321/02-A03）の Hb 濃度[8]に基づき推定した。すなわち，ESA 未治療時の Hb 濃度を 8.0 g/dL と推定し，ダルベポエチン アルファ投与による貧血治療時の Hb 濃度を 10.5 g/dL と推定した。よって ESA 治療時と ESA 未治療時の Hb 濃度の差は 2.5 g/dL であり，その 1/2 に相当する 1.0 g/dL を非劣性マージンとして設定した。

解析対象集団を FAS として，投与終了時期の Hb 濃度を以下のように算出し，同様の解析を行った。

- Week 4 以降で有効性の評価が 3 回測定された場合，EOT の Hb 濃度とその 2 時点前まで測定された Hb 濃度の平均値
- Week 4 以降で有効性の評価が 2 回測定された場合，投与終了時期の Hb 濃度は EOT の Hb 濃度とその 1 時点前に測定された Hb 濃度の平均値

(5) MBA4-6 試験

Week 0 を含む投与開始後 4 週までに得られた Hb 濃度に対して，固定効果に時間，変量効果に被験者を設定した混合効果モデルにより，週あたりの Hb 濃度上昇速度の推定値とその 95%信頼区間を算出した。

2.7.3.1.6.5 有効性部分集団解析

有効性の主要な評価対象とした 9 試験のデータを用いて，以下のデータセットを設定した。

保存期 CKD 患者貧血改善効果併合：ESA 未治療の保存期 CKD 患者の併合データセット
保存期 CKD 患者切替え効果併合：ESA 治療中の保存期 CKD 患者の併合データセット
保存期 CKD 患者維持効果併合：長期投与時の保存期 CKD 患者の併合データセット

PD 患者切替え効果：ESA 治療中の PD 患者のデータセット
PD 患者維持効果：長期投与時の PD 患者のデータセット

ESA を休薬した HD 患者貧血改善効果：ESA を休薬した HD 患者のデータセット
ESA 未治療の HD 患者の貧血改善効果：ESA 未治療の HD 患者のデータセット
HD 患者切替え効果併合：ESA 治療中の HD 患者の併合データセット
HD 患者維持効果併合：長期投与時の HD 患者の併合データセット

これらのデータセットを用いて，有効性の層別解析を実施した（「2.7.3.3.3 項」参照）。併合解析（層別解析）の概要を表 25 に示した。表 25 に示した併合データセットに対して，表 26 に示した因子とカテゴリーを用いた層別解析を行った。なお，MBA4-3 試験では ESA 未治療患者が 1 名のみであったため，貧血改善効果の層別解析を実施しなかった。後期第 II 相臨床試験で使用した 6 mg 錠は，申請製剤である 2 mg 錠及び 4 mg 錠と一部の試験条件で溶出挙動の同等性の判定基準を満たさなかった。このため，[redacted]。

表 25 併合解析（層別解析）の概要

併合データセット		計画書番号	評価期	ESA 前治療	併合解析項目
保存期CKD患者	保存期 CKD 患者 貧血改善効果併合	MBA3-1[*2] MBA4-1 MBA4-4	初期投与期	未治療	Week 4 における Hb 濃度変化量
	保存期 CKD 患者 切替え効果併合	MBA3-1[*2] MBA4-1 MBA4-4	初期投与期	治療	Week 4 における Hb 濃度変化量
	保存期 CKD 患者 維持効果併合	MBA3-1[*3]	継続投与期	未治療 治療	24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量 52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量[*6]
		MBA4-1	維持投与期		
		MBA4-4			
PD患者	PD 患者 切替え効果[*1]	MBA4-3	初期投与期	治療	Week 4 における Hb 濃度変化量
	PD 患者 維持効果[*1]		維持投与期	未治療[*5] 治療	24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量 52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量
HD患者	ESA 休薬 HD 患者 貧血改善効果[*1]	MBA3-2[*4]	初期投与期	休薬	Week 4 における Hb 濃度変化量
	ESA 未治療 HD 患者 貧血改善効果[*1]	MBA4-6	初期投与期	未治療	Week 4 における Hb 濃度変化量
	HD 患者 切替え効果併合	MBA3-3[*3] MBA4-2 MBA4-5	初期投与期	治療	Week 4 における Hb 濃度変化量
	HD 患者 維持効果併合	MBA3-2[*4]	継続投与期	休薬	24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量 52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量[*7]
		MBA3-3[*3]		治療	
		MBA4-2 MBA4-5	維持投与期		
		MBA4-6		未治療	

初期投与期：後期第 II 相臨床試験［MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3］は 6 週間，第 III 相臨床試験［MBA4-1, MBA4-2, MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］は 4 週間
継続投与期：24 週間
維持投与期：MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験は 4～20 週間，MBA4-4 試験，MBA4-5 試験，MBA4-6 試験は 4～48 週間
*1：併合せず試験ごとに集計
*2：プラセボ投与群及び [redacted] のデータを除く
*3：プラセボ開始群の本剤投与開始前のデータ及び [redacted] のデータを除く
*4：[redacted] のデータを除く
*5：ESA 未治療患者が 1 名のみであったため，貧血改善効果の層別解析を実施しなかった
*6：MBA4-1 試験のみ該当
*7：MBA4-2 試験のみ該当

表 26 有効性の解析で使用した層別因子

因子			カテゴリー	対象
性別			男，女	すべて
年齢（歳）			＜65，65≦	すべて
体重（kg）			＜55，55≦	すべて（HD 患者では透析前の体重）
CKD 原疾患			慢性糸球体腎炎，糖尿病性腎症，腎硬化症，その他	すべて
eGFRcreat（mL/分/1.73 m^2）			＜15，15≦～＜30，30≦～＜60，60≦	保存期 CKD 患者
透析歴（年）			＜7，7≦	MBA4-6 試験以外の HD 患者
			＜1，1≦	MBA4-6 試験の HD 患者
			＜3，3≦	PD 患者
intact-PTH（pg/mL）			＜60，60≦～＜240，240≦	すべて
アルブミン（g/dL）			＜3.8，3.8≦	すべて
CRP 定量（mg/dL）			＜0.30，0.30≦	すべて
Week 0 の Hb 濃度（g/dL）			＜8，8≦～＜9，9≦～＜10，10≦	保存期 CKD 患者貧血改善効果併合，MBA3-2 試験，MBA4-6 試験
			＜10，10≦～＜11，11≦～≦12，12＜	保存期 CKD 患者切替え効果併合，PD 患者
			＜10，10≦～＜11，11≦～＜12，12≦	HD 患者切替え効果併合
			＜9，9≦～＜10，10≦～＜11，11≦	保存期 CKD 患者の 24 週間投与時，52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量の解析 PD 患者の 24 週間投与時，52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量の解析
			＜9，9≦～＜10，10≦～＜11，11≦	HD 患者の 24 週間投与時，52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量の解析
Week 0 の鉄関連検査値	TSAT（%）		≦20，20＜	すべて
	フェリチン（ng/mL）		≦100，100＜	すべて
	ヘプシジン（ng/mL）		中央値未満，中央値以上	すべて
前観察期間中の ESA 使用量	rHuEPO		＜6000，6000≦～＜12000，12000≦ IU/2 weeks	保存期 CKD 患者及び PD 患者
			＜3000，3000≦～6000，6000≦ IU/week	HD 患者
	ダルベポエチン アルファ		＜60，60≦～＜120，120≦μg/4 weeks	保存期 CKD 患者及び PD 患者
			＜15，15≦～＜30，30≦μg/week	HD 患者
	エポエチン ベータ ペゴル		＜75，75≦～＜150，150≦μg/4 weeks	すべて
	換算 ESA 使用量*1		中央値未満，中央値以上	すべて
併用薬*2	経口鉄剤		有，無	保存期 CKD 患者維持効果併合の 24 週間投与時，52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量 PD 患者維持効果の 24 週間投与時，52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量 HD 患者維持効果併合の 24 週間投与時，52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量
	静注鉄剤			
	高リン血症治療剤	鉄含有製剤		
		ポリマー製剤		
		ランタン・Ca 製剤		

*1：「Equivalent IU/週」を算出する。換算係数比は rHuEPO (Epoetin Alfa, Beta or Kappa)(IU/週)：ダルベポエチン アルファ(μg/週)：エポエチン ベータ ペゴル(μg/週)＝[redacted]，*2：解析に使用した併用薬名は付表 7 参照

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 保存期 CKD 患者を対象とした試験

2.7.3.2.1.1 前期第 II 相臨床試験，貧血改善試験［MBA2-2］

（評価資料：CTD5.3.5.2-1）

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象として，本剤を 1 日 1 回 6 週間，1 mg から 5 mg の用量で漸増経口投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を探索的に検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.16 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

Hb 濃度は，投与 4 週後から投与 6 週後まで上昇し，投与終了後に低下した。投与 6 週後の Hb 濃度はベースライン値と比較して有意に上昇した。PPS の主要評価項目である投与 6 週後の Hb 濃度変化量は 0.76 g/dL（95% CI：0.42～1.10 g/dL）であった。

2.7.3.2.1.2 後期第 II 相臨床試験，貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］

（評価資料：CTD5.3.5.1-1）

ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，本剤の用量反応性及び安全性を，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により検討した。加えて，ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，ESA から本剤に切替えた場合の本剤の用量反応性及び安全性を，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により検討した（初期投与期，Week 0～Week 6）。また，ESA 未治療患者，ESA 治療患者ともに初期投与期の終了後，非盲検法により本剤の長期投与時の維持用量及び安全性を検討した（継続投与期，Week 6～Ext Week 24）。本試験の詳細は「CTD2.7.6.12 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

2.7.3.2.1.2.1 ESA 未治療患者

Hb 濃度

ESA 未治療患者の FAS では，初期投与期（Week 0～Week 6）で，主要評価項目である Hb 濃度上昇速度（Week 0～Week 6 の Hb 濃度を用いて推定）は，プラセボ投与群では–0.023 g/dL/week（95% CI：–0.092～0.045 g/dL/week），2 mg 投与群では 0.137 g/dL/week（95% CI：0.069～0.204 g/dL/week），4 mg 投与群では 0.193 g/dL/week（95% CI：0.125～0.260 g/dL/week），6 mg 投与群では 0.440 g/dL/week（95% CI：0.366～0.515 g/dL/week）であった（「CTD2.7.6 表 2.7.6.12-4」参照）。Hb 濃度上昇速度に本剤の用量反応性が認められ（$p < 0.0001$），2 mg/日以上の用量で Hb 濃度の上昇効果が確認された。

初期投与期の EOT の Hb 濃度は，プラセボ投与群では 9.64 g/dL（変化量：–0.17 g/dL，95% CI：–0.36～0.03 g/dL）であり，ベースラインと比較して低下傾向を示した。EOT の Hb 濃度は，2 mg 投与群では 10.45 g/dL（変化量：0.76 g/dL，95% CI：0.43～1.08 g/dL），4 mg 投与群では 10.85 g/dL（変化量：1.08 g/dL，95% CI：0.66～1.49 g/dL），6 mg 投与群では 11.37 g/dL（変化量：2.05 g/dL，95% CI：1.66～2.44 g/dL）であった。本剤投与群の EOT の Hb 濃度はベースラインと比較して有意に上昇した。本剤の用量増加に伴い EOT の Hb 濃度が上昇した。

治験薬投与開始後，初期投与期にプラセボ投与群では Hb 濃度 10.0 g/dL 以上の到達率に変化は

認められなかった。本剤投与群ではHb濃度10.0 g/dL以上への到達率が上昇した。

継続投与期移行被験者（全体）のWeek 6のHb濃度は10.37 g/dLであった。治験薬継続投与開始後にHb濃度が上昇し，Ext Week 8が11.22 g/dL，Ext Week 12が11.41 g/dLとなった。その後は同程度の値を推移し，Ext Week 24のHb濃度は11.00 g/dLであった。継続投与期移行被験者の継続投与開始後のHb濃度は管理目標値内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）を推移した。

継続投与期移行被験者のHb濃度管理目標値（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）の維持率は，Week 6が60.5%（95% CI：48.6%～71.6%），Ext Week 24が77.3%（95% CI：65.3%～86.7%），EOTが71.4%（95% CI：60.0%～81.2%）であった。また，Ext Week 20からExt Week 24のHb濃度の平均値は11.09 g/dL（95% CI：10.91～11.27 g/dL）であった。

用量調節と処方量

初期投与期にプラセボ又は本剤を固定用量（用量範囲 2～6 mg）で投与し，継続投与期では維持用量として最低用量2 mg/日から最高用量8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。いずれの被験者においても「2.7.3.1.2.2 項」に示した用量調節は適切に実施された。FASの継続投与期移行被験者のExt Week 20～Ext Week 24の平均処方量は3.34 mg/日，Week 6～EOTの平均処方量は3.58 mg/日であった。

2.7.3.2.1.2.2 ESA治療患者

Hb濃度

ESA治療患者のFASでは，初期投与期で，主要評価項目であるエンドポイントのHb濃度（EOTとEOTの1時点前の値の平均値）がベースライン±1.0 g/dL以内を達成した患者の割合は，プラセボ投与群で54.2%（95% CI：32.8%～74.4%），2 mg投与群で80.8%（95% CI：60.6%～93.4%），4 mg投与群で70.4%（95% CI：49.8%～86.2%），6 mg投与群で50.0%（95% CI：29.9%～70.1%）であった（「CTD2.7.6 表2.7.6.12-25」参照）。2 mg投与群及び4 mg投与群ではプラセボ投与群と比較してエンドポイントのHb濃度がベースライン±1.0 g/dL以内を達成した患者の割合が高い傾向を示したが，プラセボ投与群に対する有意差は認められなかった（2 mg投与群：p = 0.0619，4 mg投与群：p = 0.2331）。6 mg投与群のエンドポイントのHb濃度がベースライン±1.0 g/dL以内を達成した患者の割合はプラセボ投与群と同程度であった（6 mg投与群：p = 0.8239）。

初期投与期のプラセボ投与群のエンドポイントのHb濃度は9.70 g/dL（変化量：−1.03 g/dL，95% CI：−1.27～−0.80 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に低下した。2 mg 投与群のエンドポイントのHb濃度は10.48 g/dL（変化量：−0.41 g/dL，95% CI：−0.69～−0.14 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に低下した。4 mg投与群のエンドポイントのHb濃度は11.10 g/dL（変化量：0.36 g/dL，95% CI：0.05～0.68 g/dL），6 mg投与群のエンドポイントのHb濃度は11.40 g/dL（変化量：0.87 g/dL，95% CI：0.45～1.28 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に上昇した。本剤の用量増加に伴いエンドポイントのHb濃度が上昇した。

初期投与期のエンドポイントのHb濃度の管理目標値（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）への達成率は，プラセボ投与群では37.5%（95% CI：18.8%～59.4%），2 mg投与群では69.2%（95% CI：

48.2%～85.7%), 4 mg 投与群では 59.3% (95% CI: 38.8%～77.6%), 6 mg 投与群では 50.0% (95% CI: 29.9%～70.1%) であった。エンドポイントの Hb 濃度の管理目標値 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) への達成率は, プラセボ投与群と比較して 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群の方が高い傾向を示した。

継続投与期移行被験者 (全体) の Week 6 の Hb 濃度は 10.54 g/dL であった。治験薬継続投与開始後に Hb 濃度が上昇し, Ext Week 12 に 11.13 g/dL となった。その後は漸次低下し, Ext Week 24 に 10.78 g/dL となった。継続投与期移行被験者の継続投与開始後の Hb 濃度は管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) を推移した。

継続投与期移行被験者の Hb 濃度管理目標値 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) の維持率は, Week 6 が 62.2% (95% CI : 51.4%～72.2%), Ext Week 24 が 83.1% (95% CI : 72.9%～90.7%), EOT が 78.9% (95% CI : 69.0%～86.8%) であった。また, Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 10.80 g/dL であった。

用量調節と処方量

初期投与期にプラセボ又は本剤を固定用量 (用量範囲 2～6 mg) で投与し, 継続投与期では維持用量として最低用量 2 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。いずれの被験者においても「2.7.3.1.2.2 項」に示した用量調節は適切に実施された。FAS の継続投与期移行被験者の Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 3.92 mg/日, Week 6～EOT の平均処方量は 3.74 mg/日であった。

2.7.3.2.1.3 第 III 相臨床試験, 比較試験 [MBA4-4]

(評価資料 : CTD5.3.5.1-2)

本治験では, 腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に, 非盲検, 実薬対照, 個体内用量調節法により, 本剤を 1 日 1 回 24 週間投与した場合の安全性及び有効性を検討した。ESA 治療歴を因子として ESA 未治療患者と ESA 治療患者で層別割り付けを行い, 各々の被験者を JTZ-951 投与群又はダルベポエチン アルファ投与群に割り当てた。なお, 実薬対照であるダルベポエチン アルファ投与群では, ダルベポエチン アルファを個体内用量調節法により, 4 週に 1 回又は 2 週に 1 回 24 週間投与した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.13 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

主要評価項目

主要評価項目である PPS の評価期間の Hb 濃度の平均値は, 本剤投与群で 10.96 g/dL (95% CI : 10.84～11.07 g/dL), ダルベポエチン アルファ投与群で 10.87 g/dL (95% CI : 10.75～10.99 g/dL) であった。本剤投与群の Hb 濃度の 95% CI は管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) であった。Hb 濃度のベースライン値を共変量とした共分散分析の結果, 評価期間の Hb 濃度の 2 群間の差 (本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群) の最小二乗平均値は 0.09 g/dL (95% CI : −0.07～0.26 g/dL) であり, 2 群間の差の 95% CI の下限 (−0.07 g/dL) が非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回った。したがって, 本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が示された。

主要評価項目の感度分析である FAS の投与終了時期の Hb 濃度の平均値は, 本剤投与群で

10.91 g/dL（95% CI：10.79～11.02 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群で 10.78 g/dL（95% CI：10.65～10.91 g/dL）であった。本剤投与群の Hb 濃度の 95%信頼区間は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。Hb 濃度のベースライン値を共変量とした共分散分析の結果，投与終了時期の Hb 濃度の 2 群間の差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は 0.13 g/dL（95% CI：−0.04～0.30 g/dL）であり，2 群間の差の 95% CI の下限（−0.04 g/dL）は非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回った。

Hb 濃度

FAS の ESA 未治療患者の Week 4 までの週あたりの Hb 濃度上昇速度の推定値は，本剤投与群で 0.079 g/dL/週（95% CI：0.033～0.125 g/dL/週），ダルベポエチン アルファ投与群で 0.230 g/dL/週（95% CI：0.186～0.274 g/dL/週）であった。

FAS の ESA 未治療患者では，本剤投与群のベースラインの Hb 濃度は 9.62 g/dL であり，Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への累積到達率は，Week 4 の時点で 44.1%（15 名），Week 24 の時点で 100%（33 名）であった。投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は 91.7%（95% CI：80.0%～97.7%）であった。

FAS の ESA 未治療患者では，ダルベポエチン アルファ投与群のベースラインの Hb 濃度は 9.62 g/dL であり，Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への累積到達率は，Week 4 の時点で 66.7%（24 名），Week 24 の時点で 97.2%（35 名）であった。投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は 88.5%（95% CI：76.6%～95.6%）であった。

FAS の ESA 治療患者では，本剤投与群のベースラインの Hb 濃度は 10.70 g/dL であり，治験薬投与開始後も，Hb 濃度は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は 86.0%（95% CI：74.2%～93.7%）であった。Hb 濃度の変化量が−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は Week 4 で 87.7%であった。

FAS の ESA 治療患者では，ダルベポエチン アルファ投与群のベースラインの Hb 濃度は 10.80 g/dL であり，治験薬投与開始後も，Hb 濃度は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は 87.3%（95% CI：75.5%～94.7%）であった。Hb 濃度の変化量が−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は Week 4 で 100%であった。

FAS の被験者全体で，投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，本剤投与群で 88.6%（95% CI：80.9%～94.0%），ダルベポエチン アルファ投与群で 87.9%（95% CI：80.1%～93.4%）であった。

用量及び用量調節

本剤投与群では，ESA 未治療患者及び治療患者のいずれにおいても初回用量の 2 mg/日を Week 0～Week 4（初期投与期）に投与し，Week 4 以降（維持投与期）では維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。いずれの被験者においても，治験実施計画書の規定に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。FAS の Week 20～Week 24 の平均処方量は 2.96 mg/日，投与期間を通しての平均処方量は 2.68 mg/日であった。FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 1.6 回，用量調節回数が 2 回以下の被

験者の割合は 8 割超であった。

ダルベポエチン アルファ投与群では，ESA 未治療患者の場合，初回用量は 30 μg/2 週とした。ESA 治療患者の場合，初回用量は本登録前直近に投与していた ESA が rHuEPO の場合は 30 μg/2 週又は 60 μg/2 週，エポエチン ベータ ペゴルの場合は [redacted] μg/[redacted] 週から [redacted] μg/[redacted] 週までの範囲内，ダルベポエチン アルファの場合は本登録前直近と同じ用法用量とした。ESA 未治療患者及び治療患者のいずれにおいても，Week 4 以降（維持投与期）は維持用量として 15 μg から 180 μg までの範囲内で用量を調節し，2 週又は 4 週に 1 回の頻度で投与した。なお，同一用量で Hb 濃度が維持されている場合には 2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与への変更を可能とした。また，4 週に 1 回投与から 2 週に 1 回投与への変更は，180 μg を 4 週に 1 回投与で Hb 濃度が 10.0 g/dL 未満となった場合のみに限定した。いずれの被験者においても，治験実施計画書の規定に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。FAS の Week 0～Week 4 の平均処方量は 15.701 μg/週，Week 20～Week 24 の平均処方量は 16.938 μg/週，投与期間を通しての平均処方量は 16.230 μg/週であった。FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 1.4 回，用量調節回数が 2 回以下の被験者の割合は 8 割超であった。

各 Visit の QOL 変化量

FAS の ESA 未治療患者では，本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群で QOL 下位尺度スコアの変動に大きな違いは認められなかった。QOL 下位尺度のうち，包括的尺度で両群共に QOL スコアの全般的な上昇傾向が認められた。腎疾患特異的尺度では両群共に「腎疾患による負担」において QOL スコアの上昇傾向が認められた。また，本剤投与群において Week 12 及び Week 24 の「睡眠」の QOL スコアが低下した。

FAS の ESA 治療患者では，本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群で QOL 下位尺度スコアの変動に大きな違いは認められなかった。QOL 下位尺度のうち，腎疾患特異的尺度では本剤投与群において Week 24 の「腎疾患による負担」の QOL スコアが低下したが，ダルベポエチン アルファ投与群でも同様の変動であった。

2.7.3.2.1.4 第 III 相臨床試験，長期投与試験［MBA4-1］

（評価資料：CTD5.3.5.2-6，5.3.5.4-1）

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，非盲検，非対照，個体内用量調節法により，本剤を 1 日 1 回 52 週間経口投与した場合の安全性及び有効性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.21 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

Hb 濃度

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度は 10.74 g/dL（95% CI：10.58～10.91 g/dL）であった。また，PPS の評価期間の平均 Hb 濃度は FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度と同程度の値を示した。FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度の管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）への達成率は 79.2%（95% CI：71.2%～85.8%）であった。

FAS の被験者全体の Hb 濃度は，治験薬投与開始前から Week 52 まで管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した。

FAS の ESA 未治療患者のベースラインの Hb 濃度は 9.74 g/dL であった。治験薬投与開始後，Hb 濃度は Week 4 で 10.15 g/dL であり，その後，Week 52 まで管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した。初期投与期に Hb 濃度の上昇を認め，継続投与期には上昇した Hb 濃度が維持された。ESA 未治療患者の Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.42 g/dL であり，Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超えた被験者は認められなかった。

FAS の ESA 治療患者のベースラインの Hb 濃度は 10.95 g/dL であった。治験薬投与開始後，Hb 濃度は Week 52 まで管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した。ESA から本剤に切替えた後も Hb 濃度が安定して維持された。ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度の変化量は −0.32 g/dL であり，Hb 濃度の変化量が−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の患者の割合は 83.0%であった。

用量調節と処方量

Week 0～Week 4（初期投与期）での処方量は原則 2 mg/日とし，Week 4～Week 52（維持投与期）では維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。いずれの被験者でも，治験実施計画書の規定（「2.7.3.1.2.2 項」）に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。

FAS の Week 48～Week 52 の平均処方量は 3.02 mg/日，投与期間を通しての平均処方量は 2.64 mg/日であった。

FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 2.4 回であった。用量調節回数が 4 回以下の患者の割合は 9 割程度であった。

2.7.3.2.2 腹膜透析患者を対象とした試験

2.7.3.2.2.1 第 III 相臨床試験，一般臨床試験 [MBA4-3]

（評価資料：CTD5.3.5.2-7，5.3.5.4-2）

腎性貧血を伴う PD 患者を対象に，非盲検，非対照，個体内用量調節法により，本剤を 1 日 1 回 52 週間経口投与した場合の有効性及び安全性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.22 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

Hb 濃度

主要評価項目である 24 週間投与時 FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度は 11.04 g/dL（95% CI：10.80～11.28 g/dL）であった。また，24 週間投与時 PPS の評価期間の平均 Hb 濃度は 24 週間投与時 FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度と同程度の値を示した。24 週間投与時 FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度の管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）への達成率は 85.4%（95% CI：70.8%～94.4%）であった。

24 週間投与時 FAS の ESA 未治療患者（1 名）の Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.7 g/dL であった。24 週間投与時 FAS の ESA 治療患者（40 名）の Week 4 の Hb 濃度の変化量は−0.58 g/dL（95% CI：−0.79～−0.36 g/dL）であり，変化量のカテゴリーが−0.1 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の患者の割合は 77.5%（31 名）であった。

52 週間投与時 FAS の Hb 濃度は治験薬投与開始前から Week 52 まで管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した。52 週間投与時 FAS の Hb 濃度は，ベースラインが 11.01 g/dL

(95% CI：10.75～11.26 g/dL)，Week 4 が 10.46 g/dL (95% CI：10.18～10.75 g/dL)，Week 24 が 11.10 g/dL (95% CI：10.80～11.40 g/dL)，Week 52 で 10.89 g/dL (95% CI：10.64～11.14 g/dL) であった。

52 週間投与時 FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度は 10.78 g/dL (95% CI：10.56～10.99 g/dL) であった。また，52 週間投与時 PPS の評価期間の平均 Hb 濃度は 52 週間投与時 FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度と同程度の値を示した。52 週間投与時 FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は 92.7% (95% CI：80.1%～98.5%) であった。

用量調節と処方量

Week 0～Week 4 (初期投与期) での処方量は原則 2 mg/日とし，Week 4～Week 52 (維持投与期) では維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。いずれの被験者でも，治験実施計画書の規定 (「2.7.3.1.2.2 項」) に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。

52 週間投与時 FAS の Week 20～Week 24 の平均処方量は 3.76 mg/日，Week 48～Week 52 の平均処方量は 3.09 mg/日であり，長期投与による処方量の増加は認められなかった。

52 週間投与時 FAS の用量調節回数の平均値は，Week 0～Week 24 で 1.8 回，Week 24～Week 52 で 1.5 回であった。用量調節回数が 2 回以下の患者の割合は Week 0～Week 24，Week 24～Week 52 ともに 8 割程度であった。長期投与による用量調節頻度の増加は認められなかった。

2.7.3.2.3 血液透析患者を対象とした試験

2.7.3.2.3.1 前期第 II 相臨床試験，貧血改善試験 [MBA2-1]

(評価資料：CTD5.3.5.2-2)

腎性貧血を伴う HD 患者を対象として，本剤を 1 日 1 回 8 週間，1 mg から 5 mg の用量で漸増経口投与した場合の有効性，安全性及び薬物動態を探索的に検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.17 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

投与 8 週後の Hb 濃度は，1 mg 投与群ではベースライン値と比較して有意に低下した。一方，投与 8 週後の Hb 濃度は，3 mg 投与群ではベースライン値と比較して上昇傾向を示し，5 mg 投与群ではベースライン値と比較して有意に上昇した。PPS の主要評価項目である投与 8 週後の Hb 濃度変化量は，1 mg 投与群で–0.89 g/dL (95% CI：–1.48～–0.30 g/dL)，3 mg 投与群で 0.30 g/dL (95% CI：–0.37～0.97 g/dL)，5 mg 投与群で 0.96 g/dL (95% CI：0.39～1.53 g/dL) であった。投与 8 週後の Hb 濃度変化量は 1 mg から 5 mg までの範囲で用量に依存して増加した。

2.7.3.2.3.2 後期第 II 相臨床試験，貧血改善／維持試験 [MBA3-2]

(評価資料：CTD5.3.5.2-3)

腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，本剤を投与した場合の用量反応性及び安全性を，ランダム化二重盲検群間比較法により検討した (初期投与期)。また，初期投与期の終了後，非盲検法により本剤の長期投与時の維持用量及び安全性を検討した (継続投与期)。本試験の詳細は

「CTD2.7.6.18 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

Hb 濃度

FAS では初期投与期（Week 0～Week 6）で，主要評価項目である Hb 濃度上昇速度（Week 0～Week 6 の Hb 濃度を用いて推定）は，2 mg 投与群では−0.168 g/dL/week（95% CI：−0.259～−0.077 g/dL/week），4 mg 投与群では 0.094 g/dL/week（95% CI：0.007～0.181 g/dL/week），6 mg 投与群では 0.158 g/dL/week（95% CI：0.068～0.248 g/dL/week）であった（「CTD2.7.6 表 2.7.6.18-7」参照）。Hb 濃度上昇速度に本剤の用量反応性が認められた（$p < 0.0001$）。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の Hb 濃度上昇速度は，2 mg 投与群と比較して有意に大きかった。

初期投与期に，2 mg 投与群の EOT の Hb 濃度は 8.45 g/dL（変化量：−0.71 g/dL，95% CI：−1.08～−0.34 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に低下した。EOT の Hb 濃度は，4 mg 投与群では 9.89 g/dL（変化量：0.57 g/dL，95% CI：0.10～1.03 g/dL），6 mg 投与群では 10.06 g/dL（変化量：0.93 g/dL，95% CI：0.53～1.34 g/dL）であった。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の EOT の Hb 濃度はベースラインと比較して有意に上昇した。本剤の用量増加に伴い EOT の Hb 濃度が上昇した。

本剤の投与開始後，初期投与期に 2 mg 投与群では Hb 濃度 10.0 g/dL 以上へ到達した被験者はほとんど認められなかった。4 mg 投与群及び 6 mg 投与群では Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率が上昇した。

継続投与期に，本剤継続投与群の Week 6 の Hb 濃度は 9.94 g/dL であった。治験薬継続投与開始後に Hb 濃度が上昇し，Hb 濃度は Ext Week 4 が 10.28 g/dL，Ext Week 8 が 10.75 g/dL であった。その後は同程度の値を推移し，Ext Week 24 の Hb 濃度は 10.75 g/dL であった。本剤継続投与群の Ext Week 4 以降の Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した。

継続投与期の本剤継続投与群の Hb 濃度管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）の維持率は，Week 6 が 42.0%（95% CI：28.2%～56.8%），Ext Week 24 が 78.3%（95% CI：63.6%～89.1%），EOT が 80.0%（95% CI：66.3%～90.0%）であった。また，Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 10.81 g/dL（95% CI：10.60～11.03 g/dL）であった。

用量調節と処方量

初期投与期に本剤を固定用量（用量範囲 2～6 mg）で投与し，継続投与期では維持用量として最低用量 2 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。いずれの被験者においても「2.7.3.1.2.2 項」に示した用量調節は適切に実施された。

FAS では本剤継続投与群の Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 4.63 mg/日，Week 6～EOT の平均処方量は 4.42 mg/日であった。

2.7.3.2.3.3 後期第 II 相臨床試験，切替え／維持試験［MBA3-3］

（評価資料：CTD5.3.5.1-3）

ESA 治療中の腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，ESA から本剤に切替えた場合の本剤の用量反応性及び安全性を，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により検討した（初期

投与期）。また，初期投与期の終了後，非盲検法により本剤の長期投与時の維持用量及び安全性を検討した（継続投与期）。本試験の詳細は「CTD2.7.6.14 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

Hb 濃度

FAS では初期投与期に，主要評価項目であるエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合はプラセボ投与群で 27.3%（95% CI：10.7%～50.2%），2 mg 投与群で 63.2%（95% CI：38.4%～83.7%），4 mg 投与群で 60.0%（95% CI：36.1%～80.9%），6 mg 投与群で 52.4%（95% CI：29.8%～74.3%）であった（「CTD2.7.6 表 2.7.6.14-7」参照）。本剤投与群ではエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合が高い傾向を示したが，プラセボ投与群に対する有意差は認められなかった（2 mg 投与群：$p = 0.0311$，4 mg 投与群：$p = 0.0457$，6 mg 投与群：$p = 0.1189$）。

初期投与期のプラセボ投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 9.27 g/dL（変化量：–1.27 g/dL，95% CI：–1.68～–0.87 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に低下した。2 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 9.77 g/dL（変化量：–0.62 g/dL，95% CI：–1.15～–0.09 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に低下した。4 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 10.97 g/dL（変化量：0.38 g/dL，95% CI：–0.10～0.85 g/dL）であり，ベースラインと同程度の値を示した。6 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度は 11.37 g/dL（変化量：0.89 g/dL，95% CI：0.47～1.31 g/dL）であり，ベースラインと比較して有意に上昇した。本剤の用量増加に伴いエンドポイントの Hb 濃度が上昇した。

初期投与期のエンドポイントの Hb 濃度の管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）への達成率は，プラセボ投与群と比較して本剤投与群の方が高い傾向を示した。さらに，本剤投与群では，Hb 濃度の管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）への達成率は，2 mg 投与群と比較して 4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の方が高い傾向を示した。Hb 濃度管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）への達成率は，4 mg 投与群と 6 mg 投与群では同等であった。

継続投与期移行被験者（全体）の Week 6 の Hb 濃度は 10.14 g/dL であった。治験薬継続投与開始後に Hb 濃度が上昇し，Ext Week 4 の Hb 濃度は 10.39 g/dL であった。その後は同程度の値を推移し，Ext Week 24 の Hb 濃度は 10.63 g/dL であった。継続投与期移行被験者の継続投与開始後の Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した。

継続投与期移行被験者の Hb 濃度管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）の維持率は，Week 6 が 52.4%（95% CI：39.4%～65.1%），Ext Week 24 が 70.9%（95% CI：57.1%～82.4%），EOT が 65.1%（95% CI：52.0%～76.7%）であった。また，Ext Week 20 から Ext Week 24 の Hb 濃度の平均値は 10.74 g/dL（95% CI：10.51～10.97 g/dL）であった。

用量調節と処方量

初期投与期にプラセボ又は本剤を固定用量（用量範囲 2～6 mg）で投与し，継続投与期では維持用量として最低用量 2 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。いずれの被験者においても治験実施計画書の規定（「2.7.3.1.2.2 項」）から大きく逸脱することなく，Hb 濃

度及び被験者の安全性を勘案して，臨床実態に即した用量調節が実施された。

FAS では継続投与期移行被験者の Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 4.38 mg/日，Week 6～EOT の平均処方量は 4.30 mg/日であった。

2.7.3.2.3.4 第 III 相臨床試験，比較試験［MBA4-5］

（評価資料：CTD5.3.5.1-4）

本治験では，腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象に，二重盲検下で，本剤投与群では，個体内用量調節法により本剤を 1 日 1 回（経口投与），ダルベポエチン アルファ（プラセボ）を週 1 回（静脈内投与），24 週間投与した場合の安全性及び有効性を検討した。なお，実薬対照であるダルベポエチン アルファ投与群では，個体内用量調節法によりダルベポエチン アルファを週 1 回（静脈内投与），本剤（プラセボ）を 1 日 1 回（経口投与），24 週間投与した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.15 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

主要評価項目

主要評価項目である PPS の評価期間の Hb 濃度の平均値は，本剤投与群では 10.73 g/dL（95% CI：10.56～10.91 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群では 10.85 g/dL（95% CI：10.72～10.98 g/dL）であった。本剤投与群の Hb 濃度の 95%信頼区間は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった。共分散分析の結果，評価期間の Hb 濃度の 2 群間の差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は−0.12 g/dL（95% CI：−0.33～0.10 g/dL）であり，2 群間の差の 95% CI の下限（−0.33 g/dL）が−1.0 g/dL を上回った。したがって，本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が示された。

主要評価項目の感度分析である FAS の投与終了時期の Hb 濃度の平均値は，本剤投与群では 10.70 g/dL（95% CI：10.52～10.88 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群では 10.84 g/dL（95% CI：10.71～10.97 g/dL）であった。本剤投与群の Hb 濃度の 95%信頼区間は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった。共分散分析の結果，投与終了時期の Hb 濃度の 2 群間の差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は−0.14 g/dL（95% CI：−0.36～0.08 g/dL）であり，2 群間の差の 95% CI の下限（−0.36 g/dL）は−1.0 g/dL を上回った。

Hb 濃度

FAS の本剤投与群のベースラインの Hb 濃度は 10.79 g/dL，ダルベポエチン アルファ投与群のベースラインの Hb 濃度は 10.87 g/dL であった。本剤投与群及びダルベポエチン アルファ投与群ともに，治験薬投与開始後，Hb 濃度は Week 24 まで 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の範囲を推移した。Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率は，本剤投与群では 80.2%（95% CI：70.2%～88.0%），ダルベポエチン アルファ投与群では 89.5%（95% CI：81.1%～95.1%）であった。投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は，本剤投与群では 77.9%（95% CI：67.7%～86.1%），ダルベポエチン アルファ投与群では 88.4%（95% CI：79.7%～94.3%）であった。

用量及び用量調節

本剤投与群では，Week 0～Week 4（初期投与期）に，本剤を初回用量の 4 mg/日で投与し，ダルベポエチン アルファはプラセボを週 1 回投与した。Week 4 以降（維持投与期）は，本剤は維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節し，ダルベポエチン アルファはプラセボを週 1 回投与した。いずれの被験者においても，治験実施計画書の規定に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。FAS の Week 20～Week 24 の平均処方量は 4.26 mg/日，投与期間を通しての平均処方量は 3.95 mg/日であった。FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 2.0 回であった。FAS の投与期間を通しての用量調節回数が 3 回以下の被験者の割合は 9 割超であった。

ダルベポエチン アルファ投与群では，Week 0～Week 4（初期投与期）に，前観察期に投与されていた ESA の週あたりの総投与量に応じてダルベポエチン アルファを 10～40 μg/週で投与し，本剤はプラセボを 1 日 1 回投与した。Week 4 以降（維持投与期）は維持用量として 5 μg/週から 60 μg/週までの範囲内で用量を調節し，本剤はプラセボを 1 日 1 回投与した。いずれの被験者においても，治験実施計画書の規定に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。FAS の Week 0～Week 4 の平均処方量は 19.390 μg/週，Week 20～Week 24 の平均処方量は 16.976 μg/週投与期間を通しての平均処方量は 17.506 μg/週であった。FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 1.4 回であった。FAS の投与期間を通しての用量調節回数が 3 回以下の被験者の割合は 9 割超であった。

2.7.3.2.3.5 第 III 相臨床試験，長期投与試験［MBA4-2］

（評価資料：CTD5.3.5.2-5）

腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，非盲検，非対照，個体内用量調節法により，本剤を 1 日 1 回 52 週間経口投与した場合の安全性及び有効性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.20 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

Hb 濃度

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度は 10.72 g/dL（95% CI：10.56～10.88 g/dL）であった。また，PPS の評価期間の平均 Hb 濃度は FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度と同程度の値を示した。FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度の管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）への達成率は 76.5%（95% CI：68.4%～83.3%）であった。

FAS のベースラインの Hb 濃度は 10.61 g/dL であり，治験薬投与開始後も，Hb 濃度は Week 52 まで管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）を推移した。FAS の Hb 濃度は，Week 4 が 10.95 g/dL，Week 24 が 10.89 g/dL，Week 52 が 10.79 g/dL であった。Hb 濃度の変化量は，Week 4 で 0.34 g/dL であり，Hb 濃度の変化量が−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の患者の割合は 70.6%であった。

用量調節と処方量

Week 0～Week 4（初期投与期）での処方量は原則 4 mg/日とし，Week 4～Week 52（維持投与期）では維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。いず

れの被験者でも，治験実施計画書の規定（「2.7.3.1.2.2 項」）に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。

FAS の Week 48～Week 52 の平均処方量は 3.29 mg/日，投与期間を通しての平均処方量は 3.68 mg/日であった。

FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 3.1 回であった。用量調節回数が 4 回以下の患者の割合は 8 割程度であった。

2.7.3.2.3.6 第 III 相臨床試験，貧血改善／維持試験［MBA4-6］

（評価資料：CTD5.3.5.2-4）

腎性貧血を伴う ESA 未使用の HD 患者を対象に，非盲検，非対照，個体内用量調節法により，本剤を 1 日 1 回 24 週間経口投与した場合の有効性及び安全性を検討した。本試験の詳細は「CTD2.7.6.19 項」に記載した。本項では有効性の評価結果を要約した。

Hb 濃度

本剤を初回用量 4 mg/日で投与した場合，FAS の投与 4 週後までの Hb 濃度上昇速度の推定値は 0.302 g/dL/week（95% CI：0.239～0.365 g/dL/week）であった。4 週 PPS の投与 4 週後までの Hb 濃度上昇速度の推定値も同程度の値であった。

FAS のベースラインの Hb 濃度は 8.51 g/dL であった。治験薬投与開始後，Hb 濃度は上昇し，Week 4 で 9.72 g/dL, Week 8 で 10.78 g/dL となり，それ以降は Week 24 まで管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）を推移した。Hb 濃度は Week 20 で 11.19 g/dL，Week 24 で 10.95 g/dL であった。Week 4 の Hb 濃度の変化量は 1.21 g/dL であった。

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度は 11.01 g/dL（95% CI：10.69～11.32 g/dL）であった。24 週 PPS の評価期間の平均 Hb 濃度は FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度と同程度の値であった。FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度の管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）への達成率は 73.5%（95% CI：55.6%～87.1%）であった。

FAS の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への累積到達率は，Week 4 の時点で 45.5%（15 名），Week 20 の時点で 100%（32 名）であった。

用量調節と処方量

Week 0～Week 4（初期投与期）での処方量は原則 4 mg/日とし，Week 4～Week 24（維持投与期）では維持用量として最低用量 1 mg/日から最高用量 8 mg/日までの範囲内で用量を調節した。いずれの被験者でも，治験実施計画書の規定（「2.7.3.1.2.2 項」）に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が実施された。

FAS の Week 20～Week 24 の平均処方量は 3.31 mg/日，投与期間を通しての平均処方量は 3.86 mg/日であった。FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 1.9 回であった。FAS の投与期間を通しての用量調節回数が 3 回以下の患者の割合は 8 割超であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では有効性の主要な評価対象とした 9 試験の結果を通して，本剤の貧血改善効果，切替え

効果，維持効果を解析し，評価した。なお，前期第 II 相臨床試験は有効性の主要な評価対象とした 9 試験と試験デザインが大きく異なるため，本項での全試験を通しての貧血改善効果の比較には含めなかった。前期第 II 相臨床試験の結果は「2.7.3.2 項」に示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及び基準値の特性

有効性の主要な評価対象とした 9 試験の FAS の被験者背景を付表 1 及び付表 2，Hb 濃度のベースライン値を付表 3，前治療を付表 4 に示した。また，有効性の主要な評価対象とした 9 試験の前観察期 ESA の使用量を付表 5 及び付表 6 に示した。

FAS の主な人口統計学的特性及び基準値特性を以下にまとめた。

性別は男性が保存期 CKD 患者維持効果併合で 54.4%（185/340 名），PD 患者（MBA4-3 試験）で 73.2%（30/41 名），HD 患者維持効果併合で 65.0%（195/300 名）であった。年齢の平均値は保存期 CKD 患者維持効果併合で 70.0 歳，PD 患者で 66.3 歳，HD 患者維持効果併合で 64.1 歳であった。体重の平均値は保存期 CKD 患者維持効果併合で 59.41 kg，PD 患者で 65.93 kg，HD 患者維持効果併合で 61.62 kg であった。CKD 原疾患の割合は保存期 CKD 患者維持効果併合で慢性糸球体腎炎が 28.2%（96/340 名），糖尿病性腎症が 27.6%（94/340 名），腎硬化症が 25.3%（86/340 名），PD 患者で慢性糸球体腎炎が 41.5%（17/41 名），糖尿病性腎症が 36.6%（15/41 名），腎硬化症が 17.1%（7/41 名），HD 患者維持効果併合で慢性糸球体腎炎が 33.0%（99/300 名），糖尿病性腎症が 34.3%（103/300 名），腎硬化症が 12.3%（37/300 名）であった。eGFRcreat の平均値は保存期 CKD 患者維持効果併合で 17.76 mL/min/1.73 m^2 であった。透析歴の平均値は PD 患者で約 4.0 年，HD 患者維持効果併合で約 7.4 年であった。ESA 未治療の HD 患者を対象とした MBA4-6 試験では透析導入直後の患者が多く，透析歴の平均値は約 2.1 年であった。

本剤投与群の Hb 濃度のベースライン値の平均値は保存期 CKD 患者を対象とした MBA3-1 試験の ESA 未治療の継続投与期移行被験者で 9.76 g/dL，ESA 治療中の継続投与期移行被験者で 10.72 g/dL，MBA4-1 試験で 10.56 g/dL，MBA4-4 試験で 10.21 g/dL であった。PD 患者を対象とした MBA4-3 試験では 11.01 g/dL であった。HD 患者では ESA 未治療患者を対象とした MBA4-6 試験で 8.51 g/dL，ESA を休薬した患者を対象とした MBA3-2 試験の継続投与期移行被験者で 9.34 g/dL, ESA 治療患者を対象とした MBA3-3 試験の継続投与期移行被験者で 10.48 g/dL, MBA4-2 試験で 10.61 g/dL，MBA4-5 試験で 10.79 g/dL であった。

プラセボ，あるいはダルベポエチン アルファを対照とした試験（MBA3-1 試験，MBA3-3 試験，MBA4-4 試験，MBA4-5 試験）では，人口統計学的特性及び Hb 濃度のベースライン値に，いずれの試験でも有効性評価を行う上で問題となる投与群間の偏りは認められなかった。MBA4-1 試験，MBA4-2 試験及び MBA4-3 試験の被験者背景及び Hb 濃度のベースライン値に特筆すべき事項はなかった。ESA 未治療の HD 患者を対象とした MBA4-6 試験では，Hb 濃度のベースライン値が他の試験と比較して低かった。

切替え効果を評価した ESA 治療患者での前治療 ESA の種類の割合は，保存期 CKD 患者ではダルベポエチン アルファとエポエチン ベータ ペゴルが同程度であり，PD 患者ではエポエチン ベ

ータ ペゴルが高かった。HD 患者を対象とした MBA4-5 試験では rHuEPO（エポエチン アルファ等）とダルベポエチン アルファが同程度であり，MBA4-2 試験では rHuEPO が高かった。また，ダルベポエチン アルファを対照とした MBA4-4 試験の前治療 ESA 使用量は，ダルベポエチン アルファが 73.3 μg/4 weeks，エポエチン ベータ ペゴルが 64.2 μg/4 weeks であり，MBA4-5 試験の前治療 ESA 使用量は，rHuEPO が 3800.0 IU/week，ダルベポエチン アルファが 20.6 μg/week であった。

2.7.3.3.1.2 市販後に使用が予想される患者集団との差異

保存期 CKD 患者ではダルベポエチン アルファの製造販売後後調査実施時の被験者背景[9]とおおむね一致していた。PD 患者及び HD 患者の被験者背景は日本透析医学会による国内の慢性透析患者に関する集計結果[10]とおおむね一致していた。

有効性の主要な評価対象とした 9 試験の人口統計学的特性及び基準値特性は，市販後に使用が予想される患者集団（腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者）とおおむね一致していると考えられた。

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

有効性の主要な評価対象とした 9 試験の内訳を病期ごとに表 27，表 28，表 29 に示した。

有効性の主要な評価対象とした 9 試験で，本剤が投与された被験者は 885 名，プラセボのみが投与された被験者は 9 名，ダルベポエチン アルファが投与された被験者は 195 名であった。後期第 II 相臨床試験の初期投与期にプラセボが投与された被験者は 71 名であり，このうち 62 名が継続投与期に移行し本剤を投与された。後期第 II 相臨床試験の継続投与期移行被験者及び第 III 相臨床試験の本剤投与群の FAS の被験者数合計は 812 名であった。MBA4-4 試験の PPS は本剤投与群が 97 名，ダルベポエチン アルファ投与群が 96 名，MBA4-5 試験の PPS は本剤投与群が 78 名，ダルベポエチン アルファ投与群が 80 名であった。

後期第 II 相臨床試験の初期投与期では，保存期 CKD 患者を対象とした MBA3-1 試験で，ESA 未治療患者，ESA 治療患者ともにプラセボ投与群，2 mg 投与群，4 mg 投与群と比較して，6 mg 投与群で Hb 濃度が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超える増加量を示したため中止となった被験者が多かった。HD 患者を対象とした MBA3-2 試験では，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群と比較して，2 mg 投与群で Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満を示したため中止となった被験者が多かった。

後期第 II 相臨床試験の継続投与期での主な中止理由は，MBA3-1 試験の ESA 未治療患者では Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上（又は次の観察日が 12.0 g/dL 以上），MBA3-1 試験の ESA 治療患者及び MBA3-3 試験では有害事象の発現であった。

第 III 相臨床試験での主な中止理由は，いずれの試験でも有害事象の発現であった。

表 27 保存期 CKD 患者対象試験の被験者の内訳

計画書番号	MBA3-1（初期投与期）							
ESA 前治療	未治療				治療			
投与群	プラセボ投与群	2 mg 投与群	4 mg 投与群	6 mg 投与群	プラセボ投与群	2 mg 投与群	4 mg 投与群	6 mg 投与群
投与	23	24	24	23	26	26	27	27
初期投与期完了	23	21	22	11	24	26	25	22
中止	0	3	2	12	2	0	2	5
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象の発現	0	1	0	0	1	0	0	0
Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満	0	0	0	0	0	0	0	0
Hb 濃度が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超えて上昇	0	2	2	11	0	0	0	3
Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上	0	0	0	0	0	0	0	1
透析導入あるいは腎移植が必要	0	0	0	0	0	0	1	0
被験者の申し出	0	0	0	0	0	0	0	1
服薬不遵守	0	0	0	0	1	0	0	0
対象として不適切	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0	0	0
医師判断	0	0	0	1	0	0	1	0
FAS	23	24	24	23	24	26	27	26
初期投与期完了合計	77				97			
初期投与期で終了	0				7			

計画書番号	MBA3-1（継続投与期）*1					
ESA 前治療	未治療			治療		
投与群	全体*2	プラセボ開始群	本剤開始群	全体*2	プラセボ開始群	本剤開始群
投与	77	23	54	90	23	67
継続投与期完了	66	21	45	77	19	58
中止	11	2	9	13	4	9
死亡	0	0	0	0	0	0
有害事象の発現	2	0	2	4	2	2
Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満	0	0	0	1	0	1
Hb 濃度が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超えて上昇	0	0	0	0	0	0
Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上，次の観察日が 12.0 g/dL 超	4	0	4	1	1	0
透析導入あるいは腎移植が必要	2	1	1	3	0	3
被験者の申し出	0	0	0	1	1	0
服薬不遵守	0	0	0	0	0	0
対象として不適切	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0
医師判断	3	1	2	3	0	3
FAS	77	23	54	90	23	67

*1：初期投与期の投与，観察を完了後，再度文書同意した患者が継続投与期に移行
*2：継続投与期移行被験者
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.12-1，図 2.7.6.12-2，表 2.7.6.12-1，表 2.7.6.12-13，表 2.7.6.12-19，表 2.7.6.12-31

表 27 保存期 CKD 患者対象試験の被験者の内訳（続き）

計画書番号	MBA4-1			MBA4-4					
投与群	本剤投与群			本剤投与群			DA 投与群		
ESA 前治療	全体	未治療	治療	全体	未治療	治療	全体	未治療	治療
投与	132	42	90	107	50	57	109	52	57
投与完了	93	31	62	99	45	54	97	47	50
中止	40	11	29	9	5	4	12	5	7
死亡	2	0	2	0	0	0	0[*1]	0	0[*1]
有害事象の発現	15	6	9	4	3	1	5	3	2
最高用量投与で Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満	1	0	1	0	0	0	0	0	0
最低用量投与で Hb 濃度の増加が 2.0 g/dL 超	1	0	1	0	0	0	1	1	0
透析導入等	10[*2]	2	8[*2]	0	0	0	4	0	4
被験者の申し出	4	1	3	1	0	1	1	0	1
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	3	2	1	0	0	0
追跡不能	1	0	1	0	0	0	0	0	0
医師判断	6	2	4	1[*2]	0	1[*2]	1	1	0
FAS	130	--	--	105	--	--	107	--	--

-- : 算出せず
DA : ダルベポエチン アルファ
*1 : 1 名が F-up Visit の調査完了後に死亡
*2 : 投与完了後の観察中止
Source : CTD2.7.6 図 2.7.6.21-1，表 2.7.6.21-1，図 2.7.6.13-1，表 2.7.6.13-1

表 28 PD 患者対象試験の被験者の内訳

計画書番号	MBA4-3		
投与群	本剤投与群		
ESA 前治療	全体	未治療	治療
投与	42	1	41
Week 24 の投与完了	38	1	37
Week 24 より前の中止	4	0	4
死亡	1	0	1
有害事象の発現	3	0	3
24 週間投与時 FAS	41	--	--
Week 52 の投与完了	32	0	32
Week 24 以降の中止	6	1	5
死亡	1	0	1
有害事象の発現	2	1[*1]	1
他の透析導入	2	0	2
医師判断	1	0	1
52 週間投与時 FAS	41	--	--

-- : 算出せず
*1 : 有害事象の発現のため投与が中止された後に死亡した。
Source : CTD2.7.6 図 2.7.6.22-1，表 2.7.6.22-1，表 2.7.6.22-18

表 29 HD 患者対象試験の被験者の内訳

計画書番号	MBA3-2（初期投与期）			MBA3-3（初期投与期）			
ESA 前治療	休薬			治療			
投与群	2 mg 投与群	4 mg 投与群	6 m 投与群	プラセボ 投与群	2 mg 投与群	4 mg 投与群	6 m 投与群
投与	24	24	23	22	21	20	22
初期投与期完了	14	21	19	17	17	19	15
中止	10	3	4	5	4	1	7
死亡	0	0	0	0	0	0	0
有害事象の発現	0	0	0	1	1	0	1
Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満	7	2	1	3	0	0	0
Hb 濃度が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超えて上昇	0	1	2	0	1	0	3
Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上	0	0	0	0	0	1	1
被験者の申し出	1	0	0	0	0	0	0
服薬不遵守	0	0	0	0	0	0	0
対象として不適切	0	0	0	0	2	0	1
妊娠	0	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0	0
医師判断	2	0	1	1	0	0	1
FAS	24	24	23	22	19	20	21
初期投与期完了合計	54			68			
初期投与期で終了	4			5			

計画書番号	MBA3-2（継続投与期）*1	MBA3-3（継続投与期）*1		
投与群	本剤継続投与群	全体*2	プラセボ開始群	本剤開始群
投与	50	63	16	47
継続投与期完了	46	55	12	43
中止	4	8	4	4
死亡	0	0	0	0
有害事象の発現	2	4	3	1
Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満	0	1	0	1
Hb 濃度が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超えて上昇	0	0	0	0
Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上，次の観察日が 12.0 g/dL 以上	0	0	0	0
被験者の申し出	1	1	0	1
服薬不遵守	0	0	0	0
対象として不適切	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
医師判断	1	2	1	1
FAS	50	63	16	47

*1：初期投与期の投与，観察を完了後，再度文書同意した患者が継続投与期に移行
*2：継続投与期移行被験者
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.18-1，表 2.7.6.18-1，表 2.7.6.18-16，図 2.7.6.14-1，表 2.7.6.14-1，表 2.7.6.14-13

表 29 HD 患者対象試験の被験者の内訳（続き）

計画書番号	MBA4-2	MBA4-6	MBA4-5	
ESA 前治療	治療	未治療	治療	
投与群	本剤 投与群	本剤 投与群	本剤 投与群	DA 投与群
投与	136	34	87	86
投与完了	118	33	79	80
中止	18	1	8	6
有害事象の発現	13	0	4	3
Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満	0	0	1	0
被験者の申し出	2	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1	0
医師判断	3	1	2	3
FAS	136	34	86	86

DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.20-1，表 2.7.6.20-1，図 2.7.6.19-1，表 2.7.6.19-1，図 2.7.6.15-1，表 2.7.6.15-1

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 貧血改善効果

2.7.3.3.2.1.1 保存期 CKD 患者に対する貧血改善効果

2.7.3.3.2.1.1.1 Hb 濃度の推移

ESA 未治療の保存期 CKD 患者（MBA3-1 試験，MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）の初期投与期（MBA3-1 試験：Week 6 まで，MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験：Week 4 まで）の Hb 濃度の推移を表 30，Hb 濃度の変化量を表 31，変化量の度数集計を表 32，MBA3-1 試験の ESA 未治療患者の初期投与期の Hb 濃度の推移図を図 1 に示した。

MBA3-1 試験では，Week 4 の Hb 濃度は用量増加に伴い上昇し，2 mg の用量からベースラインと比較して高値を示した。2 mg 投与群（24 名）では Week 4 の Hb 濃度は 10.18 g/dL（変化量：0.52 g/dL，95% CI：0.16～0.87 g/dL），Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL＜～の患者の割合は 8.7%（2 名）であった。Week 4 での Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）の被験者の割合は 60.9%（14 名）であった。

MBA4-4 試験では，Week 4 の Hb 濃度は本剤投与群（48 名，初期投与期の用量：2 mg）で 9.94 g/dL（変化量：0.32 g/dL，95%CI：0.13～0.51 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群（52 名）で 10.54 g/dL（変化量：0.92 g/dL，95%CI：0.74～1.10 g/dL）であり，いずれの投与群でもベースラインと比較して上昇した。本剤投与群の Week 4 での Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL＜～の患者の割合は 0%であった。ダルベポエチン アルファ投与群での Week 4 での Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL＜～の患者の割合は 3.8%（2 名）であった。Week 4 での Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）の被験者の割合は本剤投与群で 48.9%（23 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 75.0%（39 名）であった。

MBA4-1 試験では，本剤投与群（42 名，初期投与期の用量：2 mg）の Week 4 の Hb 濃度は 10.15 g/dL（変化量：0.42 g/dL，95% CI：0.22～0.61 g/dL）であり，ベースラインと比較して上昇した。Week 4 での Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL＜～の患者は認められなかった。Week 4 での Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）の被験者の割合は 69.0%（29 名）であった。

表 30 ESA 未治療の保存期 CKD 患者の初期投与期の Hb 濃度の推移（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度　検査値（g/dL）					Week 4 の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合
			ベースライン（Week 0）	Week 2	Week 4	Week 6	EOT	
MBA3-1	プラセボ投与群（N＝23）	例数	23	23	23	23	23	23
		平均値±標準偏差	9.81 ± 0.63	9.63 ± 0.82	9.66 ± 0.65	9.64 ± 0.51	9.64 ± 0.51	9 (39.1)
		[95% CI]	[9.54, 10.08]	[9.27, 9.99]	[9.38, 9.94]	[9.42, 9.86]	[9.42, 9.86]	--
	2 mg 投与群（N＝24）	例数	24	24	23	21	24	23
		平均値±標準偏差	9.69 ± 0.76	9.84 ± 0.78	10.18 ± 0.72	10.33 ± 0.62	10.45 ± 0.67	14 (60.9)
		[95% CI]	[9.37, 10.01]	[9.51, 10.17]	[9.87, 10.49]	[10.05, 10.61]	[10.17, 10.73]	--
	4 mg 投与群（N＝24）	例数	24	24	24	21	24	24
		平均値±標準偏差	9.77 ± 0.74	10.18 ± 0.85	10.70 ± 0.90	10.88 ± 0.91	10.85 ± 0.91	18 (75.0)
		[95% CI]	[9.45, 10.08]	[9.82, 10.54]	[10.32, 11.07]	[10.47, 11.29]	[10.46, 11.23]	--
	6 mg 投与群（N＝23）	例数	23	23	21	12	23	21
		平均値±標準偏差	9.32 ± 0.67	10.37 ± 0.72	11.26 ± 0.92	11.01 ± 1.00	11.37 ± 0.93	16 (76.2)
		[95% CI]	[9.03, 9.61]	[10.06, 10.68]	[10.84, 11.68]	[10.37, 11.65]	[10.97, 11.77]	--
MBA4-1	本剤投与群（2 mg）（N＝42）	例数	42	--	42	--	--	42
		平均値±標準偏差	9.74 ± 0.64	--	10.15 ± 0.56	--	--	29 (69.0)
		[95% CI]	[9.54, 9.94]	--	[9.98, 10.33]	--	--	--
MBA4-4	本剤投与群（2 mg）（N＝48）	例数	48	48	47	--	--	47
		平均値±標準偏差	9.62 ± 0.68	9.83 ± 0.68	9.94 ± 0.76	--	--	23 (48.9)
		[95% CI]	[9.43, 9.82]	[9.63, 10.03]	[9.72, 10.17]	--	--	--
	DA 投与群（N＝52）	例数	52	52	52	--	--	52
		平均値±標準偏差	9.62 ± 0.74	10.00 ± 0.62	10.54 ± 0.84	--	--	39 (75.0)
		[95% CI]	[9.41, 9.83]	[9.82, 10.17]	[10.31, 10.78]	--	--	--

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
EOT：投与終了時評価
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-6，表 2.7.6.21-10，表 2.7.6.13-21，CTD5.3.5.3-2 Table 9-1

表 31 ESA 未治療の保存期 CKD 患者の初期投与期の Hb 濃度の変化量（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度　変化量（g/dL）			
			Week 2	Week 4	Week 6	EOT
MBA3-1	プラセボ投与群（N＝23）	例数	23	23	23	23
		平均値±標準偏差	−0.18 ± 0.61	−0.15 ± 0.41	−0.17 ± 0.45	−0.17 ± 0.45
		[95% CI]	[−0.44, 0.09]	[−0.33, 0.03]	[−0.36, 0.03]	[−0.36, 0.03]
	2 mg 投与群（N＝24）	例数	24	23	21	24
		平均値±標準偏差	0.15 ± 0.51	0.52 ± 0.82	0.61 ± 0.56	0.76 ± 0.77
		[95% CI]	[−0.06, 0.36]	[0.16, 0.87]	[0.36, 0.87]	[0.43, 1.08]
	4 mg 投与群（N＝24）	例数	24	24	21	24
		平均値±標準偏差	0.41 ± 0.57	0.93 ± 0.80	1.00 ± 0.93	1.08 ± 0.98
		[95% CI]	[0.17, 0.65]	[0.59, 1.27]	[0.58, 1.43]	[0.66, 1.49]
	6 mg 投与群（N＝23）	例数	23	21	12	23
		平均値±標準偏差	1.04 ± 0.75	1.89 ± 0.86	1.58 ± 0.85	2.05 ± 0.90
		[95% CI]	[0.72, 1.37]	[1.49, 2.28]	[1.04, 2.11]	[1.66, 2.44]
MBA4-1	本剤投与群（2 mg）（N＝42）	例数	--	42	--	--
		平均値±標準偏差	--	0.42 ± 0.62	--	--
		[95% CI]	--	[0.22, 0.61]	--	--
MBA4-4	本剤投与群（2 mg）（N＝48）	例数	48	47	--	--
		平均値±標準偏差	0.21 ± 0.43	0.32 ± 0.65	--	--
		[95% CI]	[0.08, 0.33]	[0.13, 0.51]	--	--
	DA 投与群（N＝52）	例数	52	52	--	--
		平均値±標準偏差	0.38 ± 0.46	0.92 ± 0.64	--	--
		[95% CI]	[0.25, 0.51]	[0.74, 1.10]	--	--

DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-8，CTD2.7.6 表 2.7.6.21-14，表 2.7.6.13-25

表 32 ESA 未治療の保存期 CKD 患者の初期投与期の Hb 濃度の変化量の度数集計（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度　変化量（g/dL）			
			Week 2	Week 4	Week 6	EOT
MBA3-1	プラセボ投与群（N＝23）	例数	23	23	23	23
		≦0.0	16 (69.6)	17 (73.9)	17 (73.9)	17 (73.9)
		0.0＜～≦1.0	7 (30.4)	6 (26.1)	6 (26.1)	6 (26.1)
		1.0＜～≦2.0	0	0	0	0
		2.0＜	0	0	0	0
	2 mg 投与群（N＝24）	例数	24	23	21	23
		≦0.0	10 (41.7)	5 (21.7)	3 (14.3)	3 (13.0)
		0.0＜～≦1.0	13 (54.2)	13 (56.5)	12 (57.1)	13 (56.5)
		1.0＜～≦2.0	1 (4.2)	3 (13.0)	6 (28.6)	6 (26.1)
		2.0＜	0	2 (8.7)	0	1 (4.3)
	4 mg 投与群（N＝24）	例数	24	24	21	23
		≦0.0	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (19.0)	4 (17.4)
		0.0＜～≦1.0	17 (70.8)	7 (29.2)	4 (19.0)	4 (17.4)
		1.0＜～≦2.0	3 (12.5)	11 (45.8)	9 (42.9)	9 (39.1)
		2.0＜	0	2 (8.3)	4 (19.0)	6 (26.1)
	6 mg 投与群（N＝23）	例数	23	21	12	16
		≦0.0	2 (8.7)	0	0	0
		0.0＜～≦1.0	11 (47.8)	5 (23.8)	4 (33.3)	4 (25.0)
		1.0＜～≦2.0	8 (34.8)	6 (28.6)	4 (33.3)	4 (25.0)
		2.0＜	2 (8.7)	10 (47.6)	4 (33.3)	8 (50.0)
MBA4-1	本剤投与群（2 mg）（N＝42）	例数	--	42	--	--
		≦0.0	--	11 (26.2)	--	--
		0.0＜～≦1.0	--	23 (54.8)	--	--
		1.0＜～≦2.0	--	8 (19.0)	--	--
		2.0＜	--	0	--	--
MBA4-4	本剤投与群（2 mg）（N＝48）	例数	48	47	--	--
		≦0.0	22 (45.8)	14 (29.8)	--	--
		0.0＜～≦1.0	23 (47.9)	26 (55.3)	--	--
		1.0＜～≦2.0	3 (6.3)	7 (14.9)	--	--
		2.0＜	0	0	--	--
	DA 投与群（N＝52）	例数	52	52	--	--
		≦0.0	11 (21.2)	4 (7.7)	--	--
		0.0＜～≦1.0	38 (73.1)	25 (48.1)	--	--
		1.0＜～≦2.0	3 (5.8)	21 (40.4)	--	--
		2.0＜	0	2 (3.8)	--	--

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 9-2，CTD2.7.6 表 2.7.6.21-15

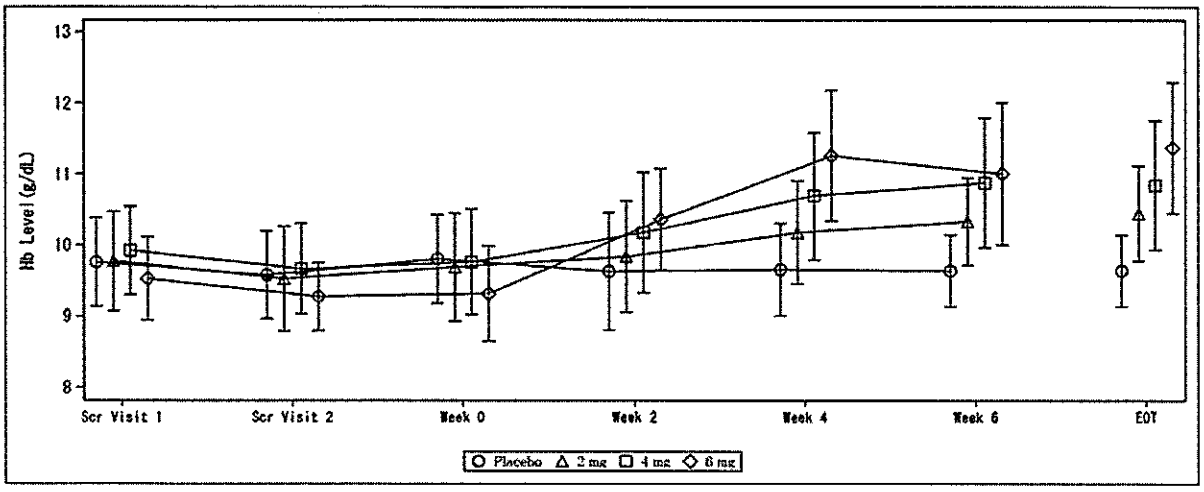


図 1 MBA3-1 試験の ESA 未治療患者の初期投与期の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.12-3

2.7.3.3.2.1.1.2 週あたりの Hb 濃度上昇速度

ESA 未治療の保存期 CKD 患者（MBA3-1 試験，MBA4-4 試験）の初期投与期（MBA3-1 試験：Week 4 及び Week 6 まで，MBA4-4 試験：Week 4 まで）の週あたりの Hb 濃度上昇速度を表 33 に示した。

MBA3-1 試験では，Week 0 から Week 4 の週あたりの Hb 濃度上昇速度に本剤の用量反応性が認められた。2 mg 投与群では Week 0 から Week 4 の週あたりの Hb 濃度上昇速度は 0.126 g/dL/week（95% CI：0.048～0.204 g/dL/week）であった。

MBA4-4 試験では，本剤投与群（初期投与期の用量：2 mg）の Week 0 から Week 4 の週あたりの Hb 濃度上昇速度は 0.079 g/dL/week（95% CI：0.033～0.125 g/dL/week）であった。ダルベポエチン アルファ投与群の週あたりの Hb 濃度上昇速度は 0.230 g/dL/week（95% CI：0.186～0.274 g/dL/week）であった。

表 33 ESA 未治療の保存期 CKD 患者の週あたりの Hb 濃度上昇速度（初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	Week 0 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)
MBA3-1	プラセボ投与群 (N = 23)	最小二乗平均値 ±標準誤差 [95% CI]	−0.037 ± 0.040 [−0.116, 0.042]	−0.023 ± 0.034 [−0.092, 0.045]
	2 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均値 ±標準誤差 [95% CI]	0.126 ± 0.039 [0.048, 0.204]	0.137 ± 0.034 [0.069, 0.204]
	4 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均値 ±標準誤差 [95% CI]	0.230 ± 0.039 [0.153, 0.308]	0.193 ± 0.034 [0.125, 0.260]
	6 mg 投与群 (N = 23)	最小二乗平均値 ±標準誤差 [95% CI]	0.504 ± 0.041 [0.423, 0.586]	0.440 ± 0.037 [0.366, 0.515]
	Hb 濃度上昇速度の傾向検定*1 p 値（両側）		<0.0001	<0.0001
MBA4-4	本剤投与群 (2 mg) (N = 48)	最小二乗平均値 [95% CI]	0.079 [0.033, 0.125]	-- --
	DA 投与群 (N = 52)	最小二乗平均値 [95% CI]	0.230 [0.186, 0.274]	-- --

DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
*1：プラセボ投与群，2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群で単調増加を仮定，
対比の係数：−3，−1，1，3，有意水準片側 2.5%
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-4，表 2.7.6.12-9，表 2.7.6.13-9

2.7.3.3.2.1.1.3 Ret 数の変化量

骨髄の赤血球造血の程度を反映する Ret 数の変化量を評価した。ESA 未治療の保存期 CKD 患者（MBA3-1 試験, MBA4-4 試験）の初期投与期の日数で調整した Ret 数の Week 0 補正 AUEC を表 34, MBA3-1 試験及び MBA4-4 試験の ESA 未治療患者の初期投与期の Ret 数の変化量を表 35, MBA3-1 試験の ESA 未治療患者の初期投与期の Ret 数の推移図を図 2 に示した。

いずれの試験でも本剤投与群では Ret 数が増加したと考えられた。

表 34 ESA 未治療の保存期 CKD 患者の Ret 数の Week 0 補正 AUEC（初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Ret 数の Week 0 補正 AUEC（cells）*1
MBA3-1	プラセボ投与群（N＝23）	例数	23
		平均値±標準偏差	617.2 ± 7275.7
	2 mg 投与群（N＝24）	例数	24
		平均値±標準偏差	10699.7 ± 13256.3
	4 mg 投与群（N＝24）	例数	24
		平均値±標準偏差	20208.1 ± 12951.3
	6 mg 投与群（N＝23）	例数	23
		平均値±標準偏差	33479.1 ± 23636.8
MBA4-4	本剤投与群（2 mg）（N＝48）	例数	48
		平均値±標準偏差	6775.6 ± 6870.3

*1：初期投与期（Week 0，Week 2，Week 4）の日数で調整
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 11-1

表 35 ESA 未治療患者の保存期 CKD 患者の初期投与期の Ret 数の変化量（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Ret 数 （×10⁶/μL）				
			検査値	変化量			
			ベースライン (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 6	EOT
MBA3-1	プラセボ 投与群 (N = 23)	例数	23	23	23	23	23
		平均値 ±標準偏差	0.0391 ± 0.0158	0.0007 ± 0.0109	0.0010 ± 0.0091	−0.0004 ± 0.0112	−0.0004 ± 0.0112
		[95% CI]	[0.0323, 0.0459]	[−0.0041, 0.0054]	[−0.0030, 0.0049]	[−0.0052, 0.0045]	[−0.0052, 0.0045]
	2 mg 投与群 (N = 24)	例数	24	24	23	21	24
		平均値 ±標準偏差	0.0388 ± 0.0157	0.0160 ± 0.0195	0.0078 ± 0.0140	0.0037 ± 0.0115	0.0052 ± 0.0118
		[95% CI]	[0.0322, 0.0455]	[0.0078, 0.0242]	[0.0018, 0.0139]	[−0.0016, 0.0089]	[0.0003, 0.0102]
	4 mg 投与群 (N = 24)	例数	24	24	24	21	24
		平均値 ±標準偏差	0.0363 ± 0.0142	0.0316 ± 0.0198	0.0176 ± 0.0151	0.0139 ± 0.0138	0.0130 ± 0.0146
		[95% CI]	[0.0303, 0.0423]	[0.0233, 0.0400]	[0.0113, 0.0240]	[0.0077, 0.0202]	[0.0069, 0.0192]
	6 mg 投与群 (N = 23)	例数	23	23	21	12	23
		平均値 ±標準偏差	0.0413 ± 0.0181	0.0501 ± 0.0301	0.0246 ± 0.0203	0.0050 ± 0.0141	0.0194 ± 0.0288
		[95% CI]	[0.0335, 0.0491]	[0.0371, 0.0631]	[0.0153, 0.0338]	[−0.0039, 0.0140]	[0.0069, 0.0318]
MBA4-4	本剤 投与群 (2 mg) (N = 48)	例数	48	48	47	--	--
		平均値 ±標準偏差	0.0448 ±0.0181	0.0115 ± 0.0104	0.0051 ± 0.0099	--	--
		[95% CI]	[0.0395, 0.0500]	[0.0085, 0.0145]	[0.0022, 0.0080]	--	--
	DA 投与群 (N = 52)	例数	52	52	52	--	--
		平均値 ±標準偏差	0.0465 ± 0.0169	0.0043 ± 0.0143	0.0014 ± 0.0151	--	--
		[95% CI]	[0.0418, 0.0512]	[0.0003, 0.0083]	[-0.0029, 0.0056]	--	--

DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-15，表 11-16，CTD5.3.5.1-2 表 11-43，14.2.1.39

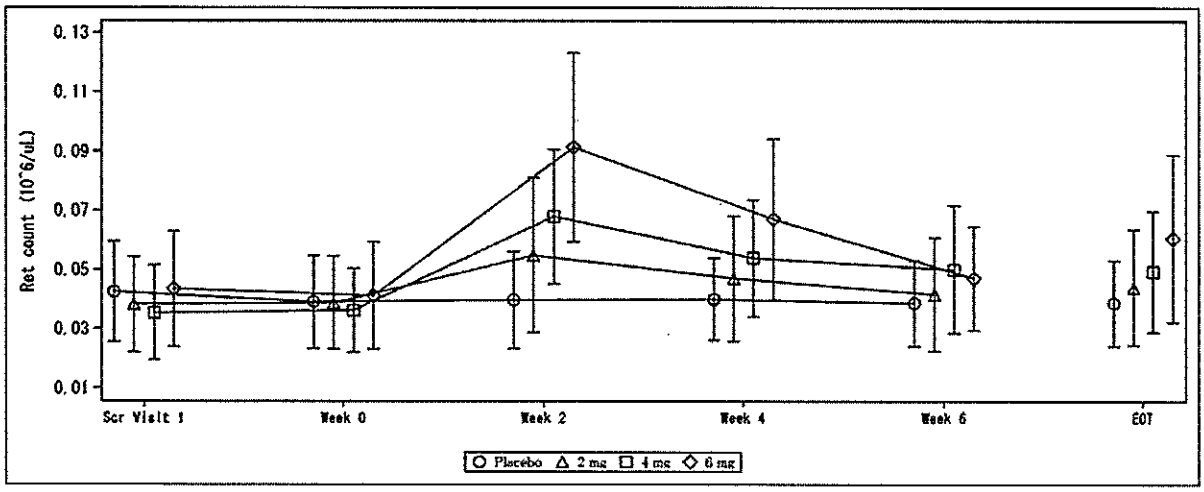


図 2　MBA3-1 試験の ESA 未治療患者の初期投与期の Ret 数の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-6

2.7.3.3.2.1.2 腹膜透析患者に対する貧血改善効果

24 週間投与時 FAS の ESA 未治療患者（1 名）の Week 4 の Hb 濃度は 11.1 g/dL，ベースラインに対する変化量は 0.7 g/dL であり，本剤の投与開始後に Hb 濃度の上昇が認められた。

ESA 未治療の PD 患者の Week 4 の Hb 濃度の変化量は，ESA 未治療の保存期 CKD 患者（MBA4-4 試験：0.21 g/dL，MBA4-1 試験：0.42 g/dL）と大きな違いはなかった（「2.7.3.3.2.1.1.1 項」参照）。

2.7.3.3.2.1.3 血液透析患者に対する貧血改善効果

2.7.3.3.2.1.3.1 Hb 濃度の推移

ESA を休薬した又は ESA 未治療の HD 患者（MBA3-2 試験，MBA4-6 試験）の初期投与期（MBA3-2 試験：Week 6 まで，MBA4-6 試験：Week 4 まで）の Hb 濃度の推移を表 36，Hb 濃度の変化量を表 37，変化量の度数集計を表 38，MBA3-2 試験の初期投与期の Hb 濃度の推移図を図 3 に示した。

MBA3-2 試験では，Week 4 の Hb 濃度は用量増加に伴い上昇し，4 mg の用量からベースラインと比較して高値を示した。4 mg 投与群（24 名）では Week 4 の Hb 濃度は 9.77 g/dL（変化量：0.40 g/dL，95% CI：−0.02～0.82 g/dL），Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL＜～の患者の割合は 4.5%（1 名）であった。Week 4 での Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）の被験者の割合は 22.7%（5 名）であった。

MBA4-6 試験（初期投与期の用量：4 mg）では，本剤投与群（34 名）の Week 4 の Hb 濃度は 9.72 g/dL（変化量：1.21 g/dL，95% CI：0.87～1.55 g/dL）であり，ベースラインと比較して上昇した。Week 4 での Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL＜～の患者の割合は 26.5%（9 名）であった。Week 4 での Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）の被験者の割合は 41.2%（14 名）であった。

MBA4-6 試験（ESA 未治療患者）で Week 4 の Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超えた患者が 26.5%

(9/34 名) に見られたため, MBA3-2 試験 (ESA 休薬患者) 及び MBA4-6 試験の Week 2 及び Week 4 での Hb 濃度の変化量を分析した (表 39) 。その結果, MBA4-6 試験では, Week 4 の Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超えた被験者 9 名中 8 名が, Week 2 の Hb 濃度の変化量が 1.0 g/dL を超えていた。

表 36 ESA を休薬した又は ESA 未治療の HD 患者の初期投与期の Hb 濃度の推移 (FAS)

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度 検査値 (g/dL)					Week 4 の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の被験者の割合
			ベースライン (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 6	EOT	
MBA3-2 (ESA 休薬)	2 mg 投与群 (N = 24)	例数	24	24	19	14	24	19
		平均値±標準偏差	9.15 ± 0.55	8.63 ± 0.57	8.67 ± 0.80	8.96 ± 0.71	8.45 ± 0.85	1 (5.3)
		[95% CI]	[8.92, 9.39]	[8.39, 8.87]	[8.29, 9.06]	[8.55, 9.37]	[8.09, 8.80]	--
	4 mg 投与群 (N = 24)	例数	24	24	22	21	24	22
		平均値±標準偏差	9.32 ± 0.56	9.48 ± 0.81	9.77 ± 0.97	9.97 ± 0.98	9.89 ± 1.20	5 (22.7)
		[95% CI]	[9.09, 9.56]	[9.14, 9.82]	[9.34, 10.20]	[9.52, 10.41]	[9.38, 10.39]	--
	6 mg 投与群 (N = 23)	例数	23	23	21	20	23	21
		平均値±標準偏差	9.12 ± 0.69	9.60 ± 0.92	10.04 ± 0.66	10.29 ± 0.94	10.06 ± 1.24	13 (61.9)
		[95% CI]	[8.83, 9.42]	[9.20, 10.00]	[9.74, 10.34]	[9.85, 10.72]	[9.52, 10.59]	--
MBA4-6 (ESA 未治療)	本剤 投与群 (4 mg) (N = 34)	例数	34	34	34	--	--	34
		平均値±標準偏差	8.51 ± 0.75	9.17 ± 0.91	9.72 ± 1.11	--	--	14 (41.2)
		[95% CI]	[8.25, 8.78]	[8.85, 9.49]	[9.33, 10.11]	--	--	--

例数 (%)
-- : 該当なし
EOT : 投与終了時評価
Source : CTD2.7.6 表 2.7.6.18-9, 表 2.7.6.19-10, CTD5.3.5.3-2 Table 9-3

表 37 ESA を休薬した又は ESA 未治療の HD 患者の初期投与期の Hb 濃度の変化量（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度　変化量（g/dL）			
			Week 2	Week 4	Week 6	EOT
MBA3-2（ESA 休薬）	2 mg 投与群（N＝24）	例数	24	19	14	24
		平均値 ±標準偏差	–0.52 ± 0.62	–0.59 ± 0.90	–0.29 ± 0.78	–0.71 ± 0.87
		[95% CI]	[–0.78, –0.26]	[–1.03, –0.16]	[–0.74, 0.16]	[–1.08, –0.34]
	4 mg 投与群（N＝24）	例数	24	22	21	24
		平均値 ±標準偏差	0.16 ± 0.68	0.40 ± 0.94	0.59 ± 0.96	0.57 ± 1.10
		[95% CI]	[–0.13, 0.45]	[–0.02, 0.82]	[0.15, 1.03]	[0.10, 1.03]
	6 mg 投与群（N＝23）	例数	23	21	20	23
		平均値 ±標準偏差	0.48 ± 0.63	0.80 ± 0.72	1.04 ± 0.80	0.93 ± 0.94
		[95% CI]	[0.21, 0.75]	[0.47, 1.13]	[0.66, 1.42]	[0.53, 1.34]
MBA4-6（ESA 未治療）	本剤 投与群（4 mg）（N＝34）	例数	34	34	--	--
		平均値 ±標準偏差	0.66 ± 0.67	1.21 ± 0.98	--	--
		[95% CI]	[0.43, 0.89]	[0.87, 1.55]	--	--

--：該当なし
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-10，CTD2.7.6 表 2.7.6.19-12

表 38 ESA を休薬した又は ESA 未治療の HD 患者の初期投与期の Hb 濃度の変化量の度数集計（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度　変化量（g/dL）			
			Week 2	Week 4	Week 6	EOT
MBA3-2（ESA 休薬）	2 mg 投与群（N＝24）	例数	24	19	14	23
		≦0.0	21 (87.5)	17 (89.5)	10 (71.4)	19 (82.6)
		0.0＜～≦1.0	3 (12.5)	1 (5.3)	3 (21.4)	3 (13.0)
		1.0＜～≦2.0	0	1 (5.3)	1 (7.1)	1 (4.3)
		2.0＜	0	0	0	0
	4 mg 投与群（N＝24）	例数	24	22	21	23
		≦0.0	13 (54.2)	12 (54.5)	8 (38.1)	9 (39.1)
		0.0＜～≦1.0	8 (33.3)	3 (13.6)	6 (28.6)	6 (26.1)
		1.0＜～≦2.0	3 (12.5)	6 (27.3)	5 (23.8)	5 (21.7)
		2.0＜	0	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (13.0)
	6 mg 投与群（N＝23）	例数	23	21	20	22
		≦0.0	4 (17.4)	4 (19.0)	3 (15.0)	3 (13.6)
		0.0＜～≦1.0	15 (65.2)	8 (38.1)	7 (35.0)	8 (36.4)
		1.0＜～≦2.0	4 (17.4)	9 (42.9)	7 (35.0)	8 (36.4)
		2.0＜	0	0	3 (15.0)	3 (13.6)
MBA4-6（ESA 未治療）	本剤投与群（2 mg）（N＝34）	例数	34	34	--	--
		≦0.0	4 (11.8)	3 (8.8)	--	--
		0.0＜～≦1.0	21 (61.8)	16 (47.1)	--	--
		1.0＜～≦2.0	9 (26.5)	6 (17.6)	--	--
		2.0＜	0	9 (26.5)	--	--

例数（%）
--：該当なし
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 9-4

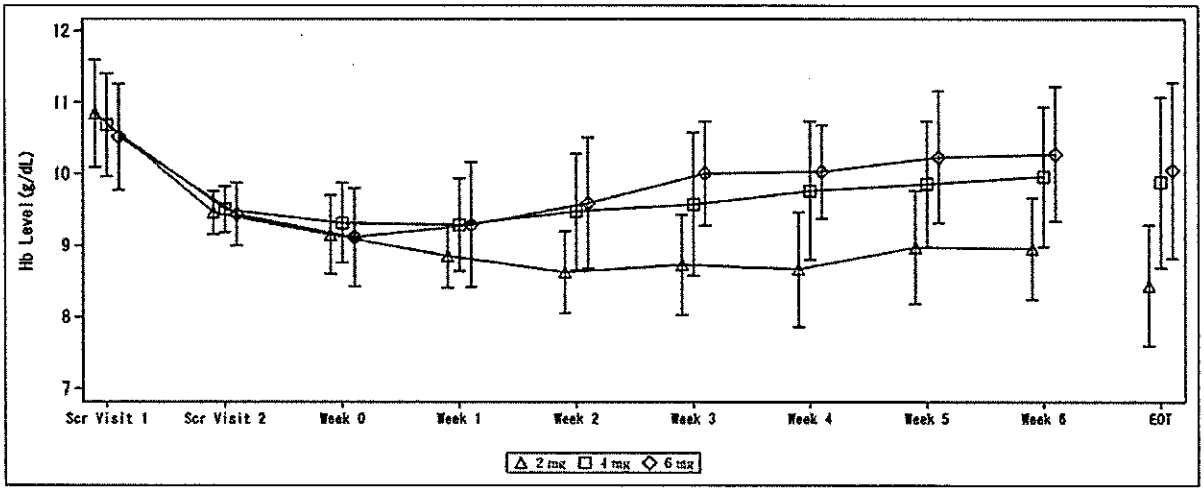


図 3　MBA3-2 試験の初期投与期の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.18-2

表 39 Week 2 及び Week 4 での Hb 濃度変化量シフトテーブル
（MBA3-2 試験，MBA4-6 試験，FAS）

計画書番号	ESA 前治療	投与群	Hb 濃度（g/dL）			
			例数	Week 2	Week 4	
					≦2.0	2.0<
MBA3-2	休薬	2 mg 投与群	19	≦1.0	19 (100)	0
				1.0<	0	0
		4 mg 投与群	22	≦1.0	19 (86.4)	0
				1.0<	2 (9.1)	1 (4.5)
		6 mg 投与群	21	≦1.0	17 (81.0)	0
				1.0<	4 (19.0)	0
MBA4-6	未治療	本剤投与群 (4 mg)	34	≦1.0	24 (70.6)	1 (2.9)
				1.0<	1 (2.9)	8 (23.5)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 10-2

2.7.3.3.2.1.3.2 週あたりの Hb 濃度上昇速度

MBA3-2 試験（ESA を休薬した患者），MBA4-6 試験（ESA 未治療患者）の初期投与期（MBA3-2 試験：Week 4 及び Week 6 まで，MBA4-6 試験：Week 4 まで）の週あたりの Hb 濃度上昇速度を表 40 に示した。

MBA3-2 試験では，Week 0 から Week 4 の週あたりの Hb 濃度上昇速度に本剤の用量反応性が認められた。4 mg 投与群では Week 0 から Week 4 の週あたりの Hb 濃度上昇速度は 0.080 g/dL/week（95% CI：−0.020～0.181 g/dL/week）であった。

MBA4-6 試験では，本剤投与群（4 mg 投与）の Week 0 から Week 4 の週あたりの Hb 濃度上昇速度は 0.302 g/dL/week であった。

表 40 ESA を休薬した又は ESA 未治療の HD 患者の週あたりの Hb 濃度上昇速度
（初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Week 0 から Week 4 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	Week 0 から Week 6 の Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)
MBA3-2 (ESA 休薬)	2 mg 投与群 (N＝24)	最小二乗平均値 ±標準誤差 [95% CI]	−0.188 ± 0.051 [−0.290, −0.085]	−0.168 ± 0.045 [−0.259, −0.077]
	4 mg 投与群 (N＝24)	最小二乗平均値 ±標準誤差 [95% CI]	0.080 ± 0.050 [−0.020, 0.181]	0.094 ± 0.044 [0.007, 0.181]
	6 mg 投与群 (N＝23)	最小二乗平均値 ±標準誤差 [95% CI]	0.180 ± 0.052 [0.077, 0.283]	0.158 ± 0.045 [0.068, 0.248]
	Hb 濃度上昇速度の傾向検定*1 p 値（両側）		<0.0001	<0.0001
MBA4-6 (ESA 未治療)	本剤投与群 (4 mg) (N＝34)	最小二乗平均値 [95% CI]	0.302 [0.239, 0.365]	-- --

--：該当なし
*1：2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群で単調増加を仮定，
対比の係数：−1，0，1，有意水準片側 2.5%
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.18-7，表 2.7.6.18-12，表 2.7.6.19-4

2.7.3.3.2.1.3.3 Ret 数の変化量

ESA を休薬した又は ESA 未治療の HD 患者（MBA3-2 試験，MBA4-6 試験）の初期投与期の日数で調整した Ret 数の Week 0 補正 AUEC を表 41，初期投与期の Ret 数の変化量を表 42，MBA3-2 試験の初期投与期の Ret 数の推移図を図 4 に示した。

いずれの試験でも本剤投与群では Ret 数が増加したと考えられた。

表 41 ESA を休薬した又は ESA 未治療の HD 患者の Ret 数の Week 0 補正 AUEC
（初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Ret 数の Week 0 補正 AUEC（cells）*1
MBA3-2 (ESA 休薬)	2 mg 投与群 (N＝24)	例数	24
		平均値±標準偏差	19061.7 ± 8155.5
	4 mg 投与群 (N＝24)	例数	24
		平均値±標準偏差	28985.1 ± 14204.2
	6 mg 投与群 (N＝23)	例数	23
		平均値±標準偏差	37287.6 ± 16479.9
MBA4-6 (ESA 未治療)	本剤投与群（4 mg) (N＝34)	例数	34
		平均値±標準偏差	24569.7 ± 12956.0

*1：初期投与期（Week 0，Week 2，Week 4）の日数で調整
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 11-4

表 42 ESA を休薬した又は ESA 未治療の HD 患者の初期投与期の Ret 数の変化量（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Ret 数（×10⁶/μL）				
			検査値	変化量			
			ベースライン（Week 0）	Week 2	Week 4	Week 6	EOT
MBA3-2（ESA 休薬）	2 mg 投与群（N＝24）	例数	24	24	19	14	24
		平均値±標準偏差	0.0190 ± 0.0144	0.0251 ± 0.0102	0.0263 ± 0.0102	0.0265 ± 0.0075	0.0260 ± 0.0084
		[95% CI]	[0.0129, 0.0251]	[0.0208, 0.0294]	[0.0214, 0.0312]	[0.0222, 0.0309]	[0.0225, 0.0295]
	4 mg 投与群（N＝24）	例数	24	24	22	21	24
		平均値±標準偏差	0.0184 ± 0.0143	0.0445 ± 0.0221	0.0312 ± 0.0163	0.0296 ± 0.0143	0.0312 ± 0.0154
		[95% CI]	[0.0123, 0.0244]	[0.0352, 0.0538]	[0.0240, 0.0384]	[0.0231, 0.0361]	[0.0247, 0.0377]
	6 mg 投与群（N＝23）	例数	23	23	21	20	23
		平均値±標準偏差	0.0209 ± 0.0149	0.0563 ± 0.0244	0.0391 ± 0.0180	0.0387 ± 0.0219	0.0384 ±0.0210
		[95% CI]	[0.0145, 0.0274]	[0.0458, 0.0668]	[0.0309, 0.0473]	[0.0285, 0.0490]	[0.0293, 0.0475]
MBA4-6（ESA 未治療）	本剤投与群（4 mg）（N＝34）	例数	34	34	34	--	--
		平均値±標準偏差	0.0382 ± 0.0191	0.0364 ± 0.0190	0.0270 ± 0.0215	--	--
		[95% CI]	[0.0315, 0.0449]	[0.0297, 0.0430]	[0.0195, 0.0345]	--	--

--：該当なし
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-17，表 11-18，5.3.5.2-4 表 11-21，14.2.1.24

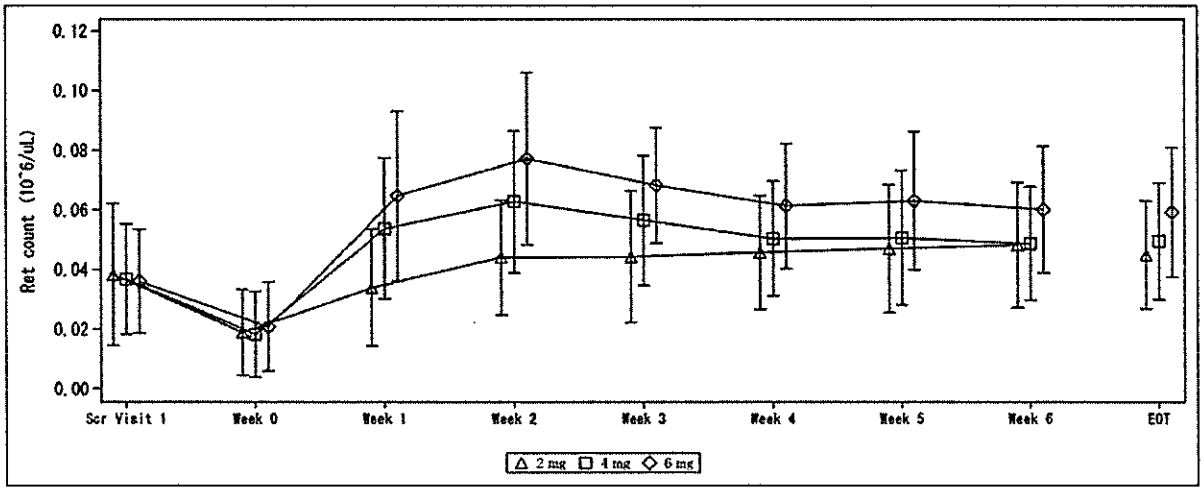


図 4 MBA3-2 試験の ESA 未治療患者の初期投与期の Ret 数の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.2-3 図 11-6

2.7.3.3.2.2 切替え効果

2.7.3.3.2.2.1 保存期 CKD 患者に対する切替え効果

2.7.3.3.2.2.1.1 Hb 濃度の推移

ESA 治療中の保存期 CKD 患者（MBA3-1 試験，MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）の初期投与期（MBA3-1 試験：Week 6 まで，MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験：Week 4 まで）の Hb 濃度の推移を表 43，Hb 濃度の変化量を表 44，変化量の度数集計を表 45，MBA3-1 試験の ESA 治療患者の初期投与期の Hb 濃度の推移図を図 5 に示した。

MBA3-1 試験では，Week 4 の Hb 濃度は用量増加に伴い上昇し，4 mg の用量からベースラインと比較して高値を示した。2 mg 投与群（26 名）では Week 4 の Hb 濃度は 10.56 g/dL（変化量：−0.33 g/dL, 95% CI:−0.59～−0.07 g/dL），Hb 濃度変化量が−1.0≦～≦1.0 g/dL の患者の割合は 84.6%（22 名）であった。

MBA4-4 試験では，Week 4 の Hb 濃度は本剤投与群（57 名，初期投与期の用量:2 mg）で 10.43 g/dL（変化量：−0.26 g/dL，95% CI：−0.45～−0.08 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群（55 名）で 10.73 g/dL（変化量：−0.08 g/dL，95% CI：−0.20～−0.04 g/dL）であった。Week 4 の Hb 濃度変化量が−1.0≦～≦1.0 g/dL の患者の割合は本剤投与群で 87.7%（50 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 100%（55 名）であった。

MBA4-1 試験では，本剤投与群（88 名，初期投与期の用量:2 mg）の Week 4 の Hb 濃度は 10.64 g/dL（変化量：−0.32 g/dL，95% CI：−0.47～−0.17 g/dL）であった。Week 4 の Hb 濃度変化量が−1.0≦～≦1.0 g/dL の患者の割合は 83.0%（73 名）であった。

表 43 ESA 治療中の保存期 CKD 患者の初期投与期の Hb 濃度の推移（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度 検査値（g/dL）					Week 4 の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合
			ベースライン	Week 2	Week 4	Week 6	エンドポイント	
MBA3-1	プラセボ投与群 (N＝24)	例数	24	24	24	24	24	24
		平均値±標準偏差	10.73 ± 0.61	10.28 ± 0.77	9.80 ± 0.84	9.60 ± 0.94	9.70 ± 0.86	8 (33.3)
		[95% CI]	[10.48, 10.99]	[9.95, 10.61]	[9.45, 10.15]	[9.21, 9.99]	[9.34, 10.06]	--
	2 mg 投与群 (N＝26)	例数	26	26	26	26	26	26
		平均値±標準偏差	10.89 ± 0.57	10.54 ± 0.90	10.56 ± 0.96	10.40 ± 1.10	10.48 ± 1.00	18 (69.2)
		[95% CI]	[10.66, 11.12]	[10.18, 10.91]	[10.17, 10.95]	[9.95, 10.84]	[10.07, 10.88]	--
	4 mg 投与群 (N＝27)	例数	27	27	27	25	27	27
		平均値±標準偏差	10.73 ± 0.71	10.83 ± 0.90	11.11 ± 1.20	11.03 ± 1.13	11.10 ± 1.15	15 (55.6)
		[95% CI]	[10.45, 11.02]	[10.48, 11.19]	[10.63, 11.58]	[10.56, 11.50]	[10.64, 11.55]	--
	6 mg 投与群 (N＝26)	例数	26	26	26	22	26	26
		平均値±標準偏差	10.53 ± 0.63	10.96 ± 0.84	11.30 ± 1.10	11.37 ± 1.16	11.40 ± 1.10	15 (57.7)
		[95% CI]	[10.27, 10.78]	[10.62, 11.30]	[10.86, 11.75]	[10.85, 11.88]	[10.95, 11.84]	--
MBA4-1	本剤投与群 (2 mg) (N＝88)	例数	88	--	88	--	--	88
		平均値±標準偏差	10.95 ± 0.96	--	10.64 ± 0.95	--	--	61 (69.3)
		[95% CI]	[10.75, 11.16]	--	[10.44, 10.84]	--	--	--
MBA4-4	本剤投与群 (2 mg) (N＝57)	例数	57	56	57	--	--	57
		平均値±標準偏差	10.70 ± 0.72	10.51 ± 0.77	10.43 ± 0.95	--	--	38 (66.7)
		[95% CI]	[10.51, 10.89]	[10.31, 10.72]	[10.18, 10.68]	--	--	--
	DA 投与群 (N＝55)	例数	55	55	55	--	--	55
		平均値±標準偏差	10.80 ± 0.73	10.95 ± 0.73	10.73 ± 0.69	--	--	47 (85.5)
		[95% CI]	[10.60, 11.00]	[10.75, 11.15]	[10.54, 10.91]	--	--	--

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
ベースライン：MBA3-1 試験では Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値, MBA4-1 試験及び MBA4-4 試験では Week 0 の値
エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-26，表 2.7.6.21-12，表 2.7.6.13-23，CTD5.3.5.3-2 Table 9-5

表 44 ESA 治療中の保存期 CKD 患者の初期投与期の Hb 濃度の変化量（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度 変化量（g/dL）			
			Week 2	Week 4	Week 6	エンドポイント
MBA3-1	プラセボ投与群（N＝24）	例数	24	24	24	24
		平均値±標準偏差	−0.45 ± 0.59	−0.93 ± 0.55	−1.13 ± 0.65	−1.03 ± 0.56
		[95% CI]	[−0.70, −0.21]	[−1.16, −0.70]	[−1.41, −0.86]	[−1.27, −0.80]
	2 mg 投与群（N＝26）	例数	26	26	26	26
		平均値±標準偏差	−0.35 ± 0.52	−0.33 ± 0.65	−0.49 ± 0.80	−0.41 ± 0.69
		[95% CI]	[−0.56, −0.14]	[−0.59, −0.07]	[−0.82, −0.17]	[−0.69, −0.14]
	4 mg 投与群（N＝27）	例数	27	27	25	27
		平均値±標準偏差	0.10 ± 0.51	0.37 ± 0.83	0.34 ± 0.85	0.36 ± 0.79
		[95% CI]	[−0.10, 0.30]	[0.05, 0.70]	[−0.01, 0.69]	[0.05, 0.68]
	6 mg 投与群（N＝26）	例数	26	26	22	26
		平均値±標準偏差	0.43 ± 0.62	0.78 ± 1.01	0.80 ± 1.15	0.87 ± 1.03
		[95% CI]	[0.18, 0.68]	[0.37, 1.18]	[0.29, 1.32]	[0.45, 1.28]
MBA4-1	本剤投与群（2 mg）（N＝88）	例数	--	88	--	--
		平均値±標準偏差	--	−0.32 ±0.72	--	--
		[95% CI]	--	[−0.47, −0.17]	--	--
MBA4-4	本剤投与群（2 mg）（N＝57）	例数	56	57	--	--
		平均値±標準偏差	−0.19 ± 0.50	−0.26 ± 0.69	--	--
		[95% CI]	[−0.33, −0.06]	[−0.45, −0.08]	--	--
	DA 投与群（N＝55）	例数	55	55	--	--
		平均値±標準偏差	0.15 ± 0.38	−0.08 ± 0.44	--	--
		[95% CI]	[0.05, 0.25]	[−0.20, 0.04]	--	--

DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-55，CTD5.3.5.2-6 表 11-17，CTD2.7.6 表 2.7.6.13-26

表 45 ESA 治療中の保存期 CKD 患者の初期投与期の Hb 濃度の変化量の度数集計（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度 変化量（g/dL）		
			Week 2	Week 4	Week 6
MBA3-1	プラセボ投与群 (N＝24)	例数	24	24	24
		<−2.0	0	0	3 (12.5)
		−2.0≦～<−1.0	5 (20.8)	10 (41.7)	10 (41.7)
		−1.0≦～≦1.0	19 (79.2)	14 (58.3)	11 (45.8)
		1.0<～≦2.0	0	0	0
		2.0<	0	0	0
	2 mg 投与群 (N＝26)	例数	26	26	26
		<−2.0	0	1 (3.8)	2 (7.7)
		−2.0≦～<−1.0	2 (7.7)	3 (11.5)	3 (11.5)
		−1.0≦～≦1.0	24 (92.3)	22 (84.6)	20 (76.9)
		1.0<～≦2.0	0	0	1 (3.8)
		2.0<	0	0	0
	4 mg 投与群 (N＝27)	例数	27	27	25
		<−2.0	0	0	0
		−2.0≦～<−1.0	0	2 (7.4)	1 (4.0)
		−1.0≦～≦1.0	27 (100)	19 (70.4)	18 (72.0)
		1.0<～≦2.0	0	6 (22.2)	6 (24.0)
		2.0<	0	0	0
	6 mg 投与群 (N＝26)	例数	26	26	22
		<−2.0	0	0	0
		−2.0≦～<−1.0	0	1 (3.8)	2 (9.1)
		−1.0≦～≦1.0	22 (84.6)	14 (53.8)	10 (45.5)
		1.0<～≦2.0	4 (15.4)	9 (34.6)	5 (22.7)
		2.0<	0	2 (7.7)	5 (22.7)
MBA4-1	本剤 投与群 (2 mg) (N＝88)	例数	--	88	--
		<−2.0	--	1 (1.1)	--
		−2.0≦～<−1.0	--	12 (13.6)	--
		−1.0≦～≦1.0	--	73 (83.0)	--
		1.0<～≦2.0	--	2 (2.3)	--
		2.0<	--	0	--
MBA4-4	本剤 投与群 (2 mg) (N＝57)	例数	56	57	--
		<−2.0	0	1 (1.8)	--
		−2.0≦～<−1.0	3 (5.4)	6 (10.5)	--
		−1.0≦～≦1.0	53 (94.6)	50 (87.7)	--
		1.0<～≦2.0	0	0	--
		2.0<	0	0	--
	DA 投与群 (N＝55)	例数	55	55	--
		<−2.0	0	0	--
		−2.0≦～<−1.0	0	0	--
		−1.0≦～≦1.0	55 (100)	55 (100)	--
		1.0<～≦2.0	0	0	--
		2.0<	0	0	--

例数（%），DA：ダルベポエチン アルファ，--：該当なし
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 9-6，CTD2.7.6 表 2.7.6.13-12，表 2.7.6.21-17

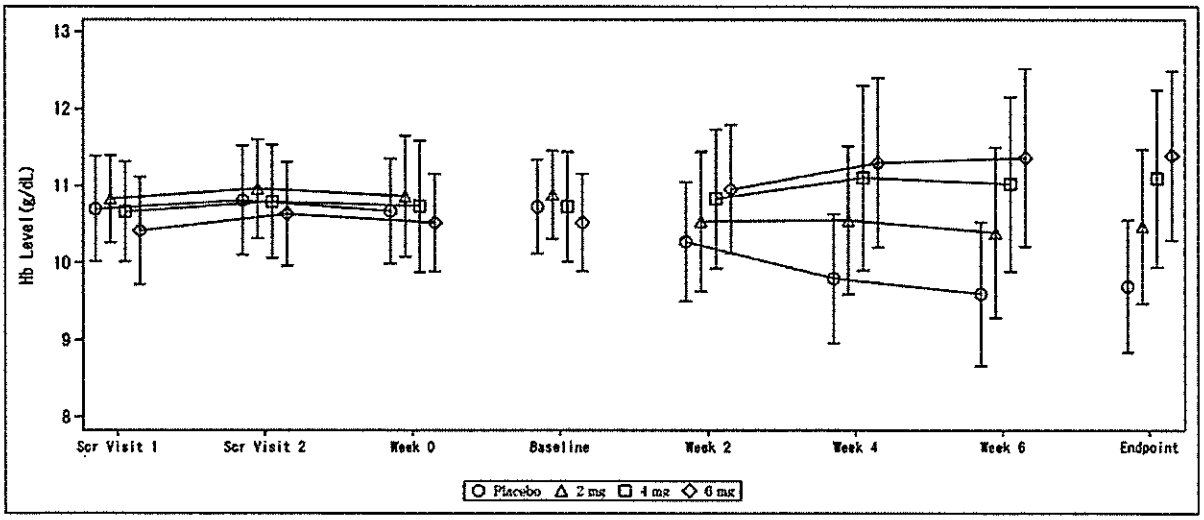


図 5 MBA3-1 試験の ESA 治療患者の初期投与期の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
Baseline：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
Endpoint：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.12-9

2.7.3.3.2.2.1.2 Ret 数の変化量

ESA 治療中の保存期 CKD 患者（MBA3-1 試験，MBA4-4 試験）の初期投与期の日数で調整した Ret 数の Week 0 補正 AUEC を表 46，Ret 数の変化量を表 47，MBA3-1 試験の ESA 治療患者の初期投与期の Ret 数の推移図を図 6 に示した。

いずれの試験でも本剤投与群では Ret 数が増加したと考えられた。

表 46 ESA 治療中の保存期 CKD 患者の Ret 数の Week 0 補正 AUEC（初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Ret 数の Week 0 補正 AUEC（cells） *1
MBA3-1 ESA 治療患者	プラセボ投与群 (N＝24)	例数	24
		平均値±標準偏差	1259.4 ± 4873.5
	2 mg 投与群 (N＝26)	例数	26
		平均値±標準偏差	7359.7 ± 11634.0
	4 mg 投与群 (N＝27)	例数	27
		平均値±標準偏差	25282.5 ± 14158.4
	6 mg 投与群 (N＝26)	例数	26
		平均値±標準偏差	32973.6 ± 16699.9
MBA4-4	本剤投与群（2 mg) (N＝57)	例数	57
		平均値±標準偏差	9789.0 ± 11909.1

*1：初期投与期（Week 0，Week 2，Week 4）の日数で調整
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 11-2

表 47 ESA 治療中の保存期 CKD 患者の初期投与期の Ret 数の変化量（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Ret 数 （×10⁶/μL）				
			検査値	変化量			
			ベースライン	Week 2	Week 4	Week 6	EOT
MBA3-1	プラセボ投与群 (N = 24)	例数	24	24	24	24	24
		平均値± 標準偏差	0.0247 ± 0.0118	−0.0004 ± 0.0062	0.0059 ± 0.0096	0.0046 ± 0.0079	0.0046 ± 0.0079
		[95% CI]	[0.0198, 0.0297]	[−0.0030, 0.0022]	[0.0019, 0.0100]	[0.0013, 0.0080]	[0.0013, 0.0080]
	2 mg 投与群 (N = 26)	例数	26	26	26	26	26
		平均値± 標準偏差	0.0362 ± 0.0178	0.0110 ± 0.0166	0.0079 ± 0.0144	0.0082 ± 0.0164	0.0082 ± 0.0164
		[95% CI]	[0.0290, 0.0434]	[0.0043, 0.0177]	[0.0021, 0.0137]	[0.0015, 0.0148]	[0.0015, 0.0148]
	4 mg 投与群 (N = 27)	例数	27	27	27	25	27
		平均値± 標準偏差	0.0234 ± 0.0134	0.0351 ± 0.0212	0.0272 ± 0.0170	0.0252 ± 0.0186	0.0251 ± 0.0180
		[95% CI]	[0.0181, 0.0286]	[0.0267, 0.0435]	[0.0204, 0.0339]	[0.0175, 0.0329]	[0.0180, 0.0322]
	6 mg 投与群 (N = 26)	例数	26	26	26	22	26
		平均値± 標準偏差	0.0295 ± 0.0183	0.0470 ± 0.0262	0.0370 ± 0.0195	0.0301 ± 0.0132	0.0317 ± 0.0151
		[95% CI]	[0.0221, 0.0369]	[0.0365, 0.0576]	[0.0292, 0.0449]	[0.0242, 0.0360]	[0.0256, 0.0379]
MBA4-4	本剤 投与群 (2 mg) (N = 57)	例数	57	57	57	--	--
		平均値± 標準偏差	0.0320 ± 0.0163	0.0140 ± 0.0191	0.0114 ± 0.0164	--	--
		[95% CI]	[0.0276, 0.0363]	[0.0090, 0.0191]	[0.0070, 0.0157]	--	--
	DA 投与群 (N = 55)	例数	55	54	55	--	--
		平均値± 標準偏差	0.0281 ± 0.0144	0.0243 ± 0.0187	0.0011 ± 0.0093	--	--
		[95% CI]	[0.0242, 0.0320]	[0.0192, 0.0294]	[−0.0015, 0.0036]	--	--

DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
ベースライン：Scr Visit 1 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-61，表 11-62，CTD5.3.5.1-2 表 11-44，14.2.1.41

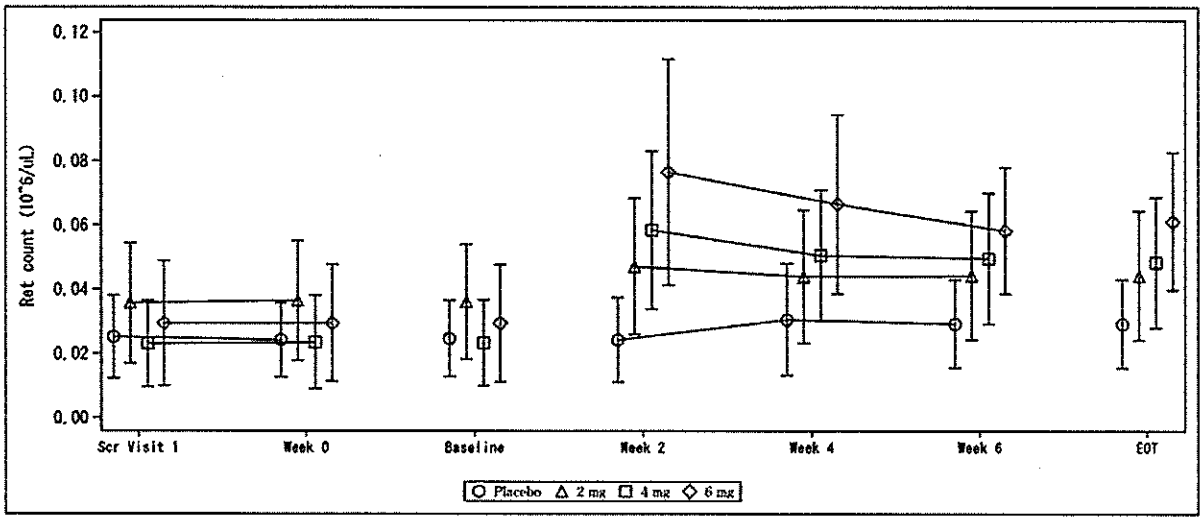


図 6 MBA3-1 試験の ESA 治療患者の初期投与期の Ret 数の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
Baseline：Scr Visit 1 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-1 図 11-22

2.7.3.3.2.2.2 腹膜透析患者に対する切替え効果

2.7.3.3.2.2.2.1 Hb 濃度の推移

MBA4-3 試験の ESA 治療患者の初期投与期（Week 4 まで）の Hb 濃度の推移を表 48，Hb 濃度の変化量を表 49，変化量の度数集計を表 50 に示した。

Week 4 の Hb 濃度は 10.45 g/dL（変化量：−0.58 g/dL，95% CI：−0.79～−0.36 g/dL）であり，ベースラインと比較して低値を示した。本剤投与群（40 名）の Week 4 で Hb 濃度変化量が−1.0≦～≦1.0 g/dL の患者の割合は 77.5%（31 名）であった。

表 48 ESA 治療中の PD 患者の初期投与期の Hb 濃度の推移（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度 検査値（g/dL）			Week 4 の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合
			ベースライン (Week 0)	Week 2	Week 4	
MBA4-3	本剤投与群 (2 mg) (N＝40)	例数	40	40	40	40
		平均値± 標準偏差	11.02 ± 0.82	10.59 ± 0.91	10.45 ± 0.90	31 (77.5)
		[95% CI]	[10.76, 11.28]	[10.29, 10.88]	[10.16, 10.74]	

例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-7 14.3.1.19，CTD5.3.5.3-2 Table 9-7

表 49 ESA 治療中の PD 患者の初期投与期の Hb 濃度の変化量（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度　変化量（g/dL）	
			Week 2	Week 4
MBA4-3	本剤投与群（2 mg）（N＝40）	例数	40	40
		平均値±標準偏差	−0.44 ± 0.54	−0.58 ± 0.66
		95% CI	[−0.61, −0.26]	[−0.79, −0.36]

Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-13

表 50 ESA 治療中の PD 患者の初期投与期の Hb 濃度の変化量の度数集計（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度　変化量（g/dL）	
			Week 2	Week 4
MBA4-3	本剤投与群（2 mg）（N＝40）	例数	40	40
		＜−2.0	0	0
		−2.0≦～＜−1.0	6 (15.0)	9 (22.5)
		−1.0≦～≦1.0	34 (85.0)	31 (77.5)
		1.0＜～≦2.0	0	0
		2.0＜	0	0

例数（%）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-14

2.7.3.3.2.2.2.2 Ret 数の変化量

MBA4-3 試験の ESA 治療患者の日数で調整した Ret 数の Week 0 補正 AUEC を表 51 に示した。また，ESA 未治療患者 1 名を含む本剤投与群 41 名の初期投与期の Ret 数の変化量を表 52 に示した。

本剤投与群では Ret 数が増加したと考えられた。

表 51 ESA 治療中の PD 患者の Ret 数の Week 0 補正 AUEC（初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Ret 数の Week 0 補正 AUEC（cells） *1
MBA4-3	本剤投与群（2 mg）（N＝40）	例数	39
		平均値±標準偏差	10008.6 ± 10565.6

*1：初期投与期（Week 0，Week 2，Week 4）の日数で調整
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 11-3

表 52 PD 患者の初期投与期の Ret 数の変化量（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Ret 数（×10⁶/μL）		
			検査値	変化量	
			ベースライン（Week 0）	Week 2	Week 4
MBA4-3	本剤投与群（2 mg）（N = 41）*1	例数	40	40	40
		平均値±標準偏差	0.0300 ± 0.0195	0.0129 ± 0.0173	0.0149 ± 0.0117
		[95% CI]	[0.0237, 0.0362]	[0.0074, 0.0185]	[0.0111, 0.0186]

*1：ESA 未治療患者 1 名を含む
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-20，14.3.1.29

2.7.3.3.2.2.2.3 保存期 CKD 患者との造血作用の比較

PD 患者の病態は保存期 CKD 患者の病態にきわめて近く，ESA 投与の基本的考え方は保存期 CKD 患者と同様とされている[3]。MBA4-3 試験の初回用量（2 mg/日）は，保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1）の結果を踏まえ設定した。Week 4 の Hb 濃度の変化量，さらには日数で調整した Ret 数の Week 0 補正 AUEC（Week 0，Week 2 及び Week 4 の Ret 数を用いて日数で調整した Ret 数の Week 0 補正 AUEC）を指標に，ESA 治療中の PD 患者の造血作用を保存期 CKD 患者と比較した（表 53）。PD 患者の Week 4 の Hb 濃度の変化量は，保存期 CKD 患者と大きな違いはなく，PD 患者の日数で調整した Ret 数の Week 0 補正 AUEC は，保存 CKD 患者と同程度の値を示した。

表 53 ESA 治療中の PD 患者と保存期 CKD 患者の Hb 濃度及び Ret 数の Week 0 補正 AUEC（MBA4-3 試験，MBA4-4 試験，初期投与期，FAS）

計画書番号	ESA 前治療	初回用量（1 日 1 回）	Hb 濃度（g/dL）			Ret 数の Week 0 補正 AUEC（cells）*1
			Week 0	Week 4	Week 4 変化量	
MBA4-3	ESA 治療（N = 40）	2 mg	11.02 ± 0.82 [10.76, 11.28]	10.45 ± 0.90 [10.16, 10.74]	−0.58 ± 0.66 [−0.79, −0.36]	10008.6 ± 10565.6
MBA4-4	ESA 治療（N = 57）	2 mg	10.70 ± 0.72 [10.51, 10.89]	10.43 ± 0.95 [10.18, 10.68]	−0.26 ± 0.69 [−0.45, −0.08]	9789.0 ± 11909.1

平均値±標準偏差 [95% CI]
*1：初期投与期（Week 0，Week 2，Week 4）の日数で調整
Source：CTD2.7.3 表 43，表 44，表 46，表 48，表 49，表 51 抜粋

2.7.3.3.2.2.3 血液透析患者に対する切替え効果

2.7.3.3.2.2.3.1 Hb 濃度の推移

ESA 治療中の HD 患者（MBA3-3 試験，MBA4-5 試験，MBA4-2 試験）の初期投与期（MBA3-3 試験：Week 6 まで，MBA4-5 試験及び MBA4-2 試験：Week 4 まで）の Hb 濃度の推移を表 54，Hb 濃度の変化量を表 55，変化量の度数集計を表 56，MBA3-3 試験の初期投与期の Hb 濃度の推移図を図 7 に示した。

MBA3-3 試験では，Week 4 の Hb 濃度は用量増加に伴い上昇し，4 mg 投与群ではベースラインと同程度の値を，6 mg 投与群ではベースラインと比較して高値を示した。4 mg 投与群（20 名）

では Week 4 の Hb 濃度は 10.65 g/dL（変化量：0.14 g/dL，95% CI：–0.22～0.51 g/dL），Hb 濃度変化量が−1.0≦～≦1.0 g/dL の患者の割合は 88.9%（16/18 名）であった。

MBA4-5 試験では，Week 4 の Hb 濃度は本剤投与群（86 名，初期投与期の用量：4 mg）で 11.01 g/dL（変化量：0.21 g/dL，95% CI：0.04～0.39 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群（86 名）で 11.08 g/dL（変化量：0.21 g/dL，95% CI：0.09～0.33 g/dL）であった。Week 4 の Hb 濃度変化量が−1.0≦～≦1.0 g/dL の患者の割合は本剤投与群で 80.2%（69/86 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 89.5%（77/86 名）であった。

MBA4-2 試験では，本剤投与群（136 名，初期投与期の用量：4 mg）の Week 4 の Hb 濃度は 10.95 g/dL（変化量：0.34 g/dL，95% CI：0.18～0.50 g/dL）であった。Week 4 の Hb 濃度変化量が−1.0≦～≦1.0 g/dL の患者の割合は 70.6%（96 名）であった。

表 54 ESA 治療中の HD 患者の初期投与期の Hb 濃度の推移（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度 検査値（g/dL）					Week 4 の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の被験者の割合
			ベースライン	Week 2	Week 4	Week 6	エンドポイント	
MBA3-3	プラセボ投与群 (N＝22)	例数	22	22	21	19	22	21
		平均値±標準偏差	10.54 ± 0.64	10.15 ± 1.00	9.43 ± 0.93	9.05 ± 0.93	9.27 ± 1.23	5 (23.8)
		[95% CI]	[10.26, 10.82]	[9.71, 10.60]	[9.01, 9.85]	[8.60, 9.50]	[8.72, 9.81]	--
	2 mg 投与群 (N＝19)	例数	19	19	18	17	19	18
		平均値±標準偏差	10.39 ± 0.50	10.02 ± 0.79	9.87 ± 1.19	9.49 ± 1.02	9.77 ±1.15	7 (38.9)
		[95% CI]	[10.15, 10.63]	[9.64, 10.40]	[9.27, 10.46]	[8.97, 10.02]	[9.21, 10.32]	--
	4 mg 投与群 (N＝20)	例数	20	20	18	19	20	18
		平均値±標準偏差	10.59 ± 0.65	10.94 ± 0.99	10.65 ± 0.87	10.82 ± 1.06	10.97 ± 1.15	13 (72.2)
		[95% CI]	[10.29, 10.90]	[10.47, 11.40]	[10.22, 11.08]	[10.31, 11.33]	[10.43, 11.51]	--
	6 mg 投与群 (N＝21)	例数	21	21	21	16	21	21
		平均値±標準偏差	10.48 ± 0.60	10.88 ± 0.67	11.29 ± 0.79	11.24 ± 1.15	11.37 ± 1.02	17 (81.0)
		[95% CI]	[10.20, 10.75]	[10.58, 11.18]	[10.93, 11.65]	[10.63, 11.85]	[10.90, 11.83]	--
MBA4-2	本剤投与群 (4 mg) (N＝136)	例数	136	--	136	--	--	136
		平均値±標準偏差	10.61 ± 0.80	--	10.95 ± 1.09	--	--	88 (64.7)
		[95% CI]	[10.48, 10.75]	--	[10.77, 11.14]	--	--	--
MBA4-5	本剤投与群 (4 mg) (N＝86)	例数	86	86	86	--	--	86
		平均値±標準偏差	10.79 ± 0.65	10.87 ± 0.83	11.01 ± 1.04	--	--	56 (65.1)
		[95% CI]	[10.65, 10.93]	[10.69, 11.04]	[10.78, 11.23]	--	--	--
	DA 投与群 (N＝86)	例数	86	86	86	--	--	86
		平均値±標準偏差	10.87 ± 0.70	10.91 ± 0.71	11.08 ± 0.78	--	--	66 (76.7)
		[95% CI]	[10.72, 11.02]	[10.76, 11.07]	[10.91, 11.24]	--	--	--

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
ベースライン：MBA3-3 試験は Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値，MBA4-2 試験及び MBA4-5 試験では Week 0 の値
エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.14-8，表 2.7.6.15-12，表 2.7.6.20-8，CTD5.3.5.3-2 Table 9-8

表 55 ESA 治療中の HD 患者の初期投与期の Hb 濃度の変化量（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度　変化量（g/dL）			
			Week 2	Week 4	Week 6	エンドポイント
MBA3-3	プラセボ投与群（N＝22）	例数	22	21	19	22
		平均値±標準偏差	−0.38 ± 0.70	−1.07 ± 0.65	−1.47 ± 0.73	−1.27 ± 0.92
		[95% CI]	[−0.70, −0.07]	[−1.37, −0.78]	[−1.82, −1.12]	[−1.68, −0.87]
	2 mg 投与群（N＝19）	例数	19	18	17	19
		平均値±標準偏差	−0.37 ± 0.67	−0.53 ± 1.10	−0.94 ± 0.86	−0.62 ± 1.10
		[95% CI]	[−0.69, −0.05]	[−1.07, 0.02]	[−1.38, −0.50]	[−1.15, −0.09]
	4 mg 投与群（N＝20）	例数	20	18	19	20
		平均値±標準偏差	0.34 ± 0.63	0.14 ± 0.73	0.27 ± 1.02	0.38 ± 1.01
		[95% CI]	[0.05, 0.64]	[−0.22, 0.51]	[−0.22, 0.76]	[−0.10, 0.85]
	6 mg 投与群（N＝21）	例数	21	21	16	21
		平均値±標準偏差	0.40 ± 0.44	0.81 ± 0.71	0.80 ± 1.06	0.89 ± 0.93
		[95% CI]	[0.20, 0.61]	[0.49, 1.14]	[0.24, 1.36]	[0.47, 1.31]
MBA4-2	本剤投与群（4 mg）（N＝136）	例数	--	136	--	--
		平均値±標準偏差	--	0.34 ± 0.94	--	--
		[95% CI]	--	[0.18, 0.50]	--	--
MBA4-5	本剤投与群（4 mg）（N＝86）	例数	86	86	--	--
		平均値±標準偏差	0.07 ± 0.54	0.21 ± 0.81	--	--
		[95% CI]	[−0.04, 0.19]	[0.04, 0.39]	--	--
	DA 投与群（N＝86）	例数	86	86	--	--
		平均値±標準偏差	0.04 ± 0.42	0.21 ± 0.56	--	--
		[95% CI]	[−0.05, 0.13]	[0.09, 0.33]	--	--

DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-9，CTD2.7.6 表 2.7.6.15-14，表 2.7.6.20-10

表 56 ESA 治療中の HD 患者の初期投与期の Hb 濃度の変化量の度数集計（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Hb 濃度　変化量（g/dL）		
			Week 2	Week 4	Week 6
MBA3-3	プラセボ投与群（N＝22）	例数	22	21	19
		<−2.0	0	2 (9.5)	4 (21.1)
		−2.0≦～<−1.0	2 (9.1)	10 (47.6)	8 (42.1)
		−1.0≦～≦1.0	19 (86.4)	9 (42.9)	7 (36.8)
		1.0<～≦2.0	1 (4.5)	0	0
		2.0<	0	0	0
	2 mg 投与群（N＝19）	例数	19	18	17
		<−2.0	0	0	3 (17.6)
		−2.0≦～<−1.0	3 (15.8)	6 (33.3)	4 (23.5)
		−1.0≦～≦1.0	16 (84.2)	11 (61.1)	10 (58.8)
		1.0<～≦2.0	0	0	0
		2.0<	0	1 (5.6)	0
	4 mg 投与群（N＝20）	例数	20	18	19
		<−2.0	0	0	0
		−2.0≦～<−1.0	0	1 (5.6)	2 (10.5)
		−1.0≦～≦1.0	19 (95.0)	16 (88.9)	13 (68.4)
		1.0<～≦2.0	0	1 (5.6)	4 (21.1)
		2.0<	1 (5.0)	0	0
	6 mg 投与群（N＝21）	例数	21	21	16
		<−2.0	0	0	0
		−2.0≦～<−1.0	0	0	0
		−1.0≦～≦1.0	20 (95.2)	13 (61.9)	9 (56.3)
		1.0<～≦2.0	1 (4.8)	7 (33.3)	5 (31.3)
		2.0<	0	1 (4.8)	2 (12.5)
MBA4-2	本剤投与群（4 mg）（N＝136）	例数	--	136	--
		<−2.0	--	1 (0.7)	--
		−2.0≦～<−1.0	--	9 (6.6)	--
		−1.0≦～≦1.0	--	96 (70.6)	--
		1.0<～≦2.0	--	25 (18.4)	--
		2.0<	--	5 (3.7)	--
MBA4-5	本剤投与群（4 mg）（N＝86）	例数	86	86	--
		<−2.0	0	0	--
		−2.0≦～<−1.0	1 (1.2)	5 (5.8)	--
		−1.0≦～≦1.0	84 (97.7)	69 (80.2)	--
		1.0<～≦2.0	1 (1.2)	11 (12.8)	--
		2.0<	0	1 (1.2)	--
	DA 投与群（N＝86）	例数	86	86	--
		<−2.0	0	0	--
		−2.0≦～<−1.0	0	1 (1.2)	--
		−1.0≦～≦1.0	85 (98.8)	77 (89.5)	--
		1.0<～≦2.0	1 (1.2)	8 (9.3)	--
		2.0<	0	0	--

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-11，表 2.7.6.15-15，CTD5.3.5.3-2 Table 9-9

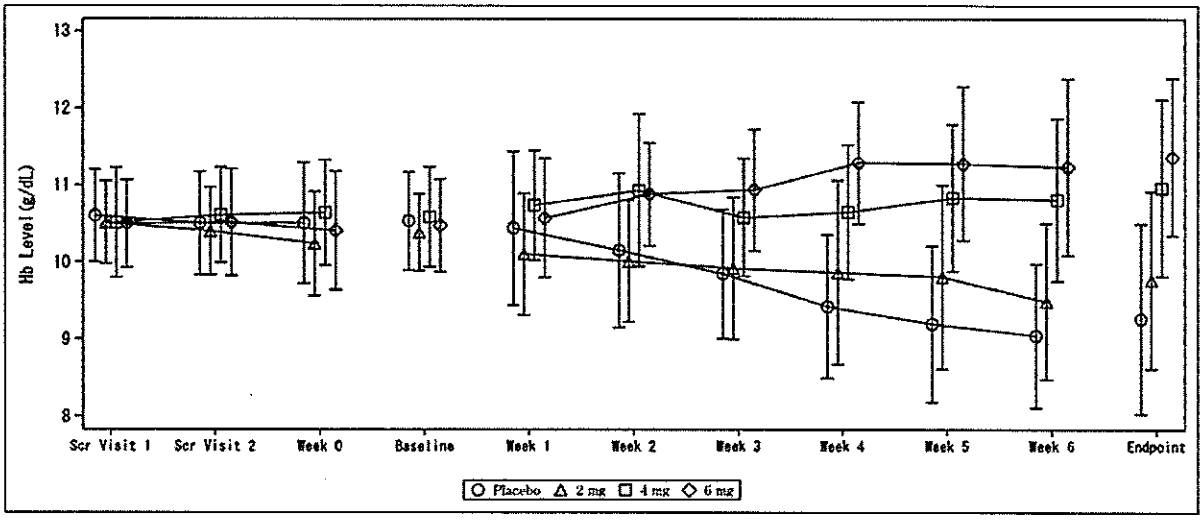


図 7 MBA3-3 試験の初期投与期の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
Baseline：Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値
Endpoint：投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.14-2

2.7.3.3.2.2.3.2 Ret 数の変化量

ESA 治療中の HD 患者（MBA3-3 試験，MBA4-5 試験）の初期投与期の日数で調整した Ret 数の Week 0 補正 AUEC を表 57，Ret 数の変化量を表 58，MBA3-3 試験の初期投与期の Ret 数の推移図を図 8 に示した。

MBA3-3 試験の 2 mg 投与群では Ret 数の減少傾向が認められた。MBA3-3 試験の 4 mg 投与群及び 6 mg 投与群，MBA4-5 試験の本剤投与群では Ret 数が増加したと考えられた。

表 57 ESA 治療中の HD 患者の Ret 数の Week 0 補正 AUEC（初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Ret 数の Week 0 補正 AUEC（単位）*1
MBA3-3	プラセボ投与群 (N＝22)	例数	22
		平均値±標準偏差	−15988.7 ± 14187.1
	2 mg 投与群 (N＝19)	例数	19
		平均値±標準偏差	−4296.5 ± 14681.2
	4 mg 投与群 (N＝20)	例数	20
		平均値±標準偏差	13872.3 ± 14268.8
	6 mg 投与群 (N＝21)	例数	21
		平均値±標準偏差	20397.6 ± 26418.4
MBA4-5	本剤投与群（4 mg) (N＝86)	例数	86
		平均値±標準偏差	6292.2 ± 16879.6

*1：初期投与期（Week 0，Week 2，Week 4）の日数で調整
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 11-5

表 58 ESA 治療中の HD 患者の初期投与期の Ret 数の変化量（FAS）

計画書番号	投与群	記述統計量	Ret 数（×10⁶/μL）				
			検査値	変化量			
			ベースライン	Week 2	Week 4	Week 6	EOT
MBA3-3	プラセボ投与群（N＝22）	例数	22	22	21	19	22
		平均値±標準偏差	0.0436 ± 0.0181	−0.0220 ± 0.0182	−0.0171 ± 0.0221	−0.0140 ± 0.0228	−0.0133 ± 0.0225
		[95% CI]	[0.0356, 0.0516]	[−0.0300, −0.0139]	[−0.0272, −0.0071]	[−0.0250, −0.0030]	[−0.0233, −0.0034]
	2 mg 投与群（N＝19）	例数	19	19	18	17	19
		平均値±標準偏差	0.0383 ± 0.0104	−0.0072 ± 0.0198	−0.0025 ± 0.0216	−0.0059 ± 0.0127	−0.0059 ± 0.0120
		[95% CI]	[0.0333, 0.0433]	[−0.0167, 0.0024]	[−0.0132, 0.0083]	[−0.0124, 0.0007]	[−0.0117, −0.0001]
	4 mg 投与群（N＝20）	例数	20	20	18	19	20
		平均値±標準偏差	0.0409 ± 0.0098	0.0225 ± 0.0257	0.0110 ± 0.0156	0.0141 ± 0.0205	0.0174 ± 0.0246
		[95% CI]	[0.0363, 0.0455]	[0.0105, 0.0346]	[0.0032, 0.0187]	[0.0043, 0.0240]	[0.0059, 0.0289]
	6 mg 投与群（N＝21）	例数	21	21	21	16	21
		平均値±標準偏差	0.0355 ± 0.0125	0.0268 ± 0.0344	0.0259 ± 0.0344	0.0140 ± 0.0157	0.0211 ± 0.0244
		[95% CI]	[0.0298, 0.0412]	[0.0112, 0.0425]	[0.0103, 0.0416]	[0.0056, 0.0223]	[0.0100, 0.0322]
MBA4-5	本剤投与群（4 mg）（N＝86）	例数	86	86	86	--	--
		平均値±標準偏差	0.0486 ±0.0190	0.0094 ± 0.0251	0.0065 ± 0.0219	--	--
		[95% CI]	[0.0445, 0.0527]	[0.0040, 0.0148]	[0.0018, 0.0112]	--	--
	DA 投与群（N＝86）	例数	86	86	86	--	--
		平均値±標準偏差	0.0500 ±0.0179	0.0025 ± 0.0152	0.0037 ± 0.0148	--	--
		[95% CI]	[0.0461, 0.0538]	[−0.0007, 0.0058]	[0.0006, 0.0069]	--	--

DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
ベースライン：MBA3-3 試験は Scr Visit 1 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値，MBA4-5 試験では Week 0 の値
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-3 表 11-15，表 11-16，CTD5.3.5.1-4 表 11-27，14.2.1.22

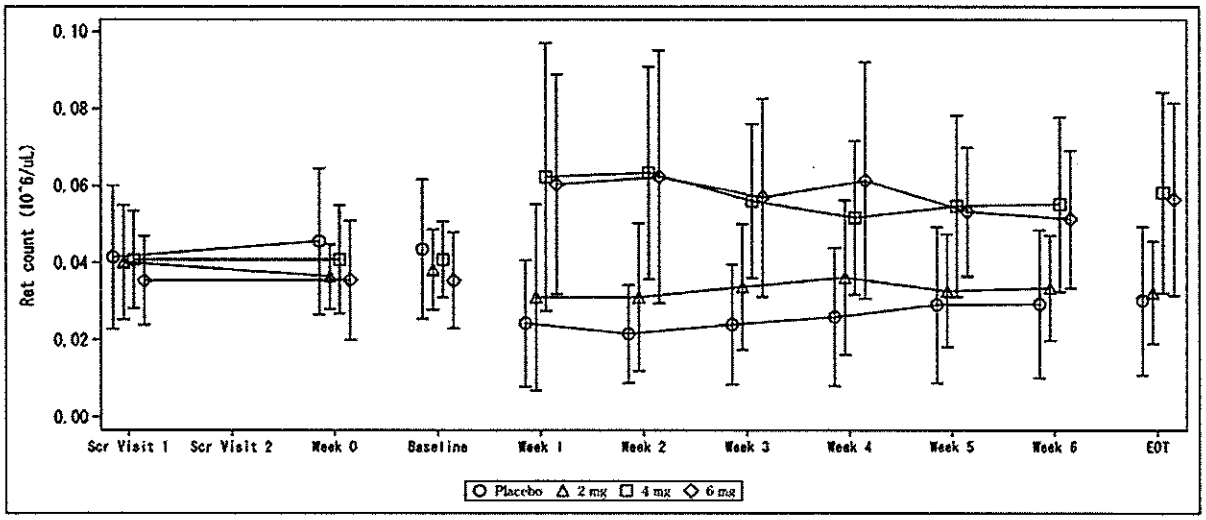


図 8 MBA3-3 試験の初期投与期の Ret 数の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-3 図 11-3

2.7.3.3.2.3 維持効果

2.7.3.3.2.3.1 保存期 CKD 患者に対する維持効果

2.7.3.3.2.3.1.1 Hb 濃度の推移

MBA3-1 試験，MBA4-4 試験，MBA4-1 試験の継続投与期又は維持投与期の Hb 濃度の平均値の推移を表 59 及び表 60，MBA4-4 試験の Hb 濃度の推移図を図 9，MBA4-1 試験の Hb 濃度の推移図を図 10，MBA3-1 試験，MBA4-4 試験，MBA4-1 試験の Week 24 の Hb 濃度の度数集計を表 61 に示した。

MBA3-1 試験では，ESA 未治療の継続投与期移行被験者の Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した（「CTD2.7.6 図 2.7.6.12-6」参照）。ESA 未治療の継続投与期移行被験者で Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）の被験者の割合は Ext Week 24 で 77.3%であった（「CTD5.3.5.3-2 Table 9-1」参照）。ESA 治療中の継続投与期移行被験者の Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した（「CTD2.7.6 図 2.7.6.12-10」参照）。ESA 治療中の継続投与期移行被験者で Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）の被験者の割合は Ext Week 24 で 83.1%であった（「CTD5.3.5.3-2 Table 9-5」参照）。ESA 未治療の継続投与期移行被験者と ESA 治療中の継続投与期移行被験者の Hb 濃度の推移に明らかな違いは認められなかった。

MBA4-4 試験では，本剤投与群，ダルベポエチン アルファ投与群ともに Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した。Week 24 の本剤投与群の Hb 濃度が管理目標値内の被験者の割合は 89.8%であった。Week 24 のダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）の被験者の割合は 83.5%であった。Week 12 以降の観察日で Hb 濃度が 12.0 g/dL 超の患者の割合は，本剤投与群で約 5～7%（ダルベポエチン アルファ投与群で約 3～12%）であった（「CTD5.3.5.3-2 Table 9-10」参照）。

MBA4-1 試験では，本剤投与群の Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した。Hb 濃度が管理目標値内の被験者の割合は Week 24 で 82.3%，Week 52 で 86.0%であった（「CTD5.3.5.3-2 Table 9-10」参照）。

表 59 MBA3-1 試験の継続投与期の Hb 濃度の推移（FAS）

評価時期	MBA3-1					
	ESA 未治療の継続投与期移行被験者 (N = 77)			ESA 治療中の継続投与期移行被験者 (N = 90)		
	例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]
ベースライン (Week 0)	77	9.76 ± 0.68	[9.60, 9.91]	90	10.72 ± 0.63	[10.59, 10.86]
Week 6	76	10.37 ± 0.91	[10.16, 10.57]	90	10.54 ± 1.17	[10.29, 10.78]
Ext Week 2	77	10.60 ± 0.93	[10.39, 10.81]	90	10.68 ± 1.04	[10.46, 10.90]
Ext Week 4	75	10.88 ± 0.89	[10.67, 11.08]	88	10.89 ± 1.03	[10.68, 11.11]
Ext Week 8	72	11.22 ± 0.73	[11.05, 11.39]	86	11.07 ± 1.06	[10.84, 11.29]
Ext Week 12	71	11.41 ± 0.89	[11.20, 11.62]	84	11.13 ± 1.02	[10.91, 11.35]
Ext Week 16	69	11.17 ± 0.76	[10.99, 11.35]	80	10.89 ± 0.89	[10.69, 11.08]
Ext Week 20	66	11.15 ± 0.81	[10.95, 11.35]	78	10.83 ± 0.85	[10.64, 11.02]
Ext Week 24	66	11.00 ± 0.78	[10.80, 11.19]	77	10.78 ± 0.80	[10.59, 10.96]
EOT	77	11.13 ± 0.90	[10.92, 11.33]	90	10.88 ± 0.99	[10.67, 11.09]
Ext F-up Visit	66	10.54 ± 0.70	[10.37, 10.71]	76	10.22 ± 0.84	[10.02, 10.41]

単位：g/dL
本剤開始群は本剤を 30 週投与，プラセボ開始群は本剤を 24 週投与
Week 0～Week 6：初期投与期，Week 6～Ext Week 24：継続投与期，EOT：投与終了時評価
Ext F-up Visit：継続投与期の投与終了 2 週後
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-16，表 2.7.6.12-37

表 60 MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験の維持投与期の Hb 濃度の推移（FAS）

評価時期	MBA4-1			MBA4-4					
	本剤投与群（N = 130）			本剤投与群（N = 105）			DA 投与群（N = 107）		
	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
Scr Visit 又は Scr Visit 1	130	10.42 ± 0.77	[10.28, 10.55]	105	10.18 ± 0.70	[10.05, 10.32]	107	10.27 ± 0.76	[10.13, 10.42]
Scr Visit 2	--	--	--	105	10.21 ± 0.84	[10.05, 10.37]	107	10.23 ± 0.91	[10.05, 10.40]
ベースライン (Week 0)	130	10.56 ± 1.04	[10.38, 10.74]	105	10.21 ± 0.88	[10.04, 10.38]	107	10.23 ± 0.94	[10.05, 10.41]
Week 2	--	--	--	104	10.20 ± 0.81	[10.04, 10.36]	107	10.49 ± 0.83	[10.33, 10.65]
Week 4	130	10.48 ± 0.87	[10.33, 10.63]	104	10.21 ± 0.90	[10.04, 10.39]	107	10.64 ± 0.77	[10.49, 10.78]
Week 8	124	10.62 ± 0.82	[10.47, 10.77]	104	10.51 ± 0.87	[10.34, 10.68]	107	10.84 ± 0.84	[10.68, 11.00]
Week 12	122	10.77 ± 0.80	[10.63, 10.92]	102	10.77 ± 0.73	[10.63, 10.92]	105	10.96 ± 0.99	[10.76, 11.15]
Week 16	121	10.83 ± 0.86	[10.67, 10.98]	101	10.93 ± 0.76	[10.78, 11.08]	100	11.00 ± 0.70	[10.86, 11.14]
Week 20	116	10.98 ± 0.78	[10.84, 11.12]	99	11.01 ± 0.67	[10.88, 11.15]	99	10.87 ± 0.69	[10.74, 11.01]
Week 22	--	--	--	98	10.87 ± 0.69	[10.73, 11.01]	99	10.97 ± 0.66	[10.84, 11.10]
Week 24	113	11.00 ± 0.79	[10.86, 11.15]	98	10.96 ± 0.63	[10.83, 11.09]	97	10.74 ± 0.70	[10.59, 10.88]
Week 28	108	10.99 ± 0.82	[10.83, 11.15]	--	--	--	--	--	--
Week 32	106	10.96 ± 0.78	[10.81, 11.11]	--	--	--	--	--	--
Week 36	101	11.00 ± 0.79	[10.84, 11.16]	--	--	--	--	--	--
Week 40	101	10.93 ± 0.78	[10.77, 11.08]	--	--	--	--	--	--
Week 44	97	10.93 ± 0.84	[10.76, 11.10]	--	--	--	--	--	--
Week 48	96	10.83 ± 0.80	[10.66, 10.99]	--	--	--	--	--	--
Week 52	93	11.04 ± 0.72	[10.89, 11.18]	--	--	--	--	--	--
EOT	130	10.75 ± 1.14	[10.56, 10.95]	105	10.89 ± 0.71	[10.75, 11.02]	107	10.65 ± 0.83	[10.49, 10.81]
F-up Visit	92	10.52 ± 0.76	[10.37, 10.68]	98	10.62 ± 0.71	[10.48, 10.76]	97	10.51 ± 0.66	[10.38, 10.65]

単位：g/dL
DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
EOT：投与終了時評価，F-up Visit：投与終了 2 週後
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.21-8，表 2.7.6.13-19

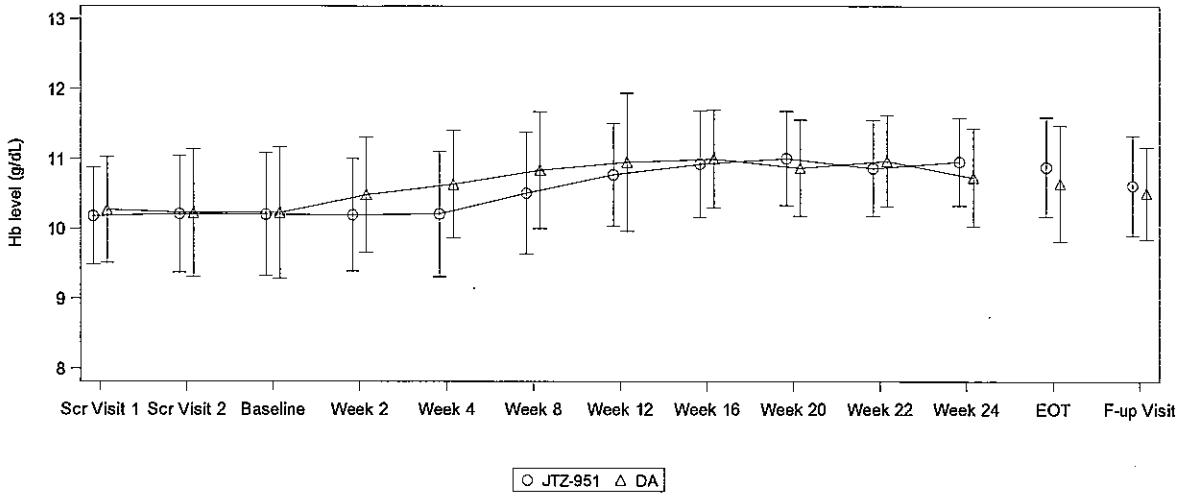


図 9 MBA4-4 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
DA：ダルベポエチン アルファ
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.13-4

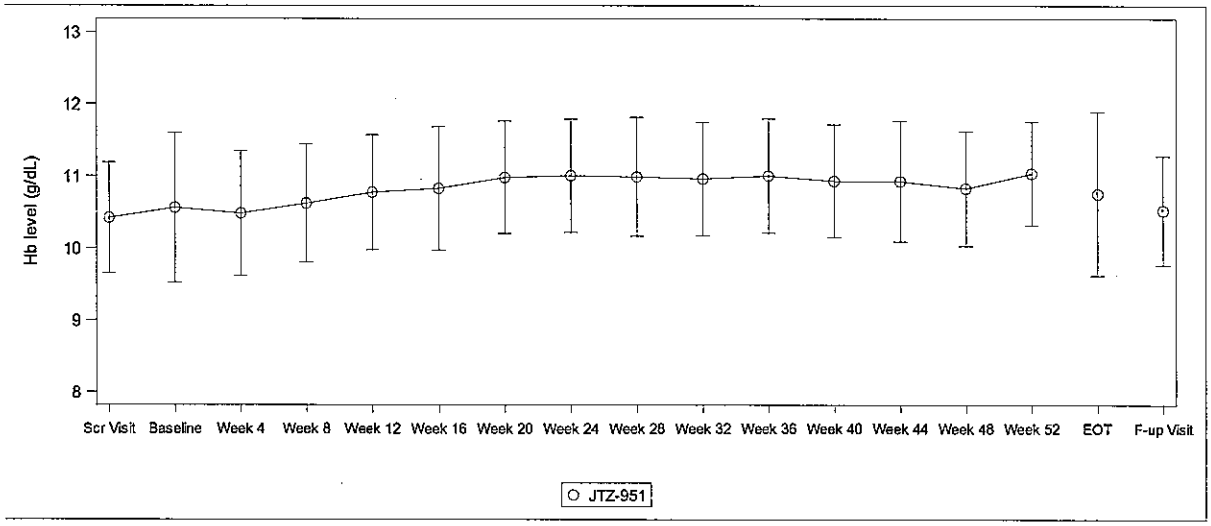


図 10 MBA4-1 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 52 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.21-2

表 61 保存期 CKD 患者の Week 24 の Hb 濃度の度数集計（FAS）

計画書番号	投与群	例数	Hb 濃度 検査値（g/dL）					
			<8.0	8.0≦～<9.0	9.0≦～<10.0	10.0≦～≦12.0	12.0<～<13.0	13.0≦
MBA3-1*1	ESA 未治療の継続投与期移行被験者（N = 77）	66	0	0	9 (13.6)	51 (77.3)	6 (9.1)	0
	ESA 治療中の継続投与期移行被験者（N = 90）	77	0	2 (2.6)	7 (9.1)	64 (83.1)	4 (5.2)	0
MBA4-1	本剤投与群（N = 130）	113	0	1 (0.9)	9 (8.0)	93 (82.3)	10 (8.8)	0
MBA4-4	本剤投与群（N = 105）	98	0	0	5 (5.1)	88 (89.8)	5 (5.1)	0
	DA 投与群（N = 107）	97	0	2 (2.1)	11 (11.3)	81 (83.5)	3 (3.1)	0

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：Ext Week 24 の値
Source：CTD 5.3.5.3-2 Table 9-1, Table 9-5, Table 9-10

2.7.3.3.2.3.1.2 評価期間の Hb 濃度

ダルベポエチン アルファを対照としたMBA4-4 試験の PPS の評価期間の平均 Hb 濃度を表 62，維持効果の指標として，保存期 CKD 患者の FAS の評価期間及び投与終了時期の平均 Hb 濃度，並びに平均 Hb 濃度の管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）への達成率を表 63 に示した。

MBA4-4 試験の主要評価項目である PPS の評価期間の Hb 濃度の平均値は，本剤投与群では 10.96 g/dL（95% CI：10.84～11.07 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群では 10.87 g/dL（95% CI：10.75～10.99 g/dL）であった。本剤投与群の Hb 濃度の 95%信頼区間は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。共分散分析の結果，評価期間の Hb 濃度の 2 群間の差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は 0.09 g/dL（95% CI：−0.07～0.26 g/dL）であり，2 群間の差の 95% CI の下限（−0.07 g/dL）が−0.75 g/dL を上回った。したがって，本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が示された。また，本剤投与群の PPS の評価期間の Hb 濃度の平均値は，ESA 未治療患者では 10.99 g/dL（95% CI：10.84～11.13 g/dL），ESA 治療患者では 10.93 g/dL（95% CI：10.75～11.11 g/dL）であり，ESA 未治療，治療のいずれの患者でも投与終了時期の Hb 濃度の 95% CI が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。

FAS の本剤投与群の評価期間の Hb 濃度の平均値は MBA3-1 試験の ESA 未治療患者で 11.09 g/dL（95% CI：10.91～11.27 g/dL），ESA 治療患者で 10.80 g/dL（95% CI：10.64～10.97 g/dL），MBA4-1 試験 24 週間投与時（Week 20～Week 24）で 10.98 g/dL（95% CI：10.85～11.11 g/dL），MBA4-1 試験 52 週間投与時（Week 48～Week 52）で 10.95 g/dL（95% CI：10.82～11.08 g/dL），MBA4-4 試験で 10.94 g/dL（95% CI：10.83～11.06 g/dL）であった。いずれの試験でも評価期間の Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。

FAS の本剤投与群の評価期間の平均 Hb 濃度の管理目標値達成率は MBA4-1 試験 24 週間投与時で 89.4%，MBA4-1 試験 52 週間投与時で 89.2%，MBA4-4 試験で 89.9%であった。

表 62 MBA4-4 試験の評価期間の平均 Hb 濃度（PPS）

対象被験者	投与群	例数	平均 Hb 濃度 (g/dL)	共分散分析 2 群間の差 (g/dL)	平均 Hb 濃度 管理目標値 達成率
			平均値 [95% CI]	最小二乗平均値 [95% CI]	割合（%） (被験者数)
全体	本剤投与群 (N＝97)	96	10.96 [10.84, 11.07]	0.09 [−0.07, 0.26]	89.6% (86 名)
	DA 投与群 (N＝96)	96	10.87 [10.75, 10.99]		90.6% (87 名)
ESA 未治療	本剤投与群 (N＝45)	45	10.99 [10.84, 11.13]	--	93.3% (42 名)
	DA 投与群 (N＝45)	45	10.79 [10.62, 10.97]		91.1% (41 名)
ESA 治療	本剤投与群 (N＝52)	51	10.93 [10.75, 11.11]	--	86.3% (44 名)
	DA 投与群 (N＝51)	51	10.94 [10.77, 11.11]		90.2% (46 名)

DA：ダルベポエチン アルファ
--：算出せず
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.13-7，表 2.7.6.13-16，表 2.7.6.13-17，表 2.7.6.13-18，表 2.7.6.13-34，表 2.7.6.13-35

表 63 保存期 CKD 患者の維持効果（FAS，24 週間投与時及び 52 週間投与時）

計画書番号	投与群	維持用量 *1		評価期間 *2			投与終了時期		
				例数	平均 Hb 濃度 (g/dL)	平均 Hb 濃度 管理目標値 達成率	例数	平均 Hb 濃度 (g/dL)	平均 Hb 濃度 管理目標値 達成率
					平均値 [95% CI]	割合（%） (被験者数)		平均値 [95% CI]	割合（%） (被験者数)
MBA3-1	本剤投与群 ESA 未治療 (N＝77)	2～8 mg		67 名	11.09 [10.91, 11.27]	--	--	--	--
	本剤投与群 ESA 治療 (N＝90)			78 名	10.80 [10.64, 10.97]	--	--	--	--
MBA4-1	本剤投与群 (N＝130)	1～8 mg	24 週	113 名	10.98 [10.85, 11.11]	89.4% (101 名)	--	--	--
			52 週	93 名	10.95 [10.82, 11.08]	89.2% (83 名)	130 名	10.74 [10.58, 10.91]	79.2% (103 名)
MBA4-4	本剤投与群 (N＝105)	1～8 mg		99 名	10.94 [10.83, 11.06]	89.9% (89 名)	105 名	10.91 [10.79, 11.02]	88.6% (93 名)
	DA 投与群 (N＝107)	15～180 μg		--	--	--	107 名	10.78 [10.65, 10.91]	87.9% (94 名)

DA：ダルベポエチン アルファ
--：算出せず
*1：JTZ-951 は 1 日 1 回経口投与，DA は 2 週又は 4 週に 1 回皮下投与
*2：MBA3-1 試験は Ext Week 20～Ext Week 24，MBA4-4 試験は Week 20～Week 24，MBA4-1 試験の 24 週は Week 20～Week 24，52 週は Week 48～Week 52
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-46，表 11-91，CTD2.7.6 表 2.7.6.13-8，表 2.7.6.21-4，表 2.7.6.21-6，CTD 5.3.5.3-2 Table 13-3

2.7.3.3.2.3.1.3 本剤の処方量及び用量調節回数

MBA3-1 試験，MBA4-4 試験，MBA4-1 試験の本剤の処方量を表 64，用量調節回数を表 65 に示した。本剤の投与期間は MBA3-1 試験の本剤開始群は 30 週間，プラセボ開始群は 24 週間，MBA4-4 試験は 24 週間，MBA4-1 試験は 52 週間である。

MBA3-1 試験の ESA 未治療の継続投与期移行被験者の Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 3.34 mg/日であった。ESA 未治療の継続投与期移行被験者では，ほとんどすべての被験者で治験期間を通しての用量調節回数が 2 回以下であった。ESA 治療中の継続投与期移行被験者の Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 3.92 mg/日であった。ESA 治療中の継続投与期移行被験者では，9 割以上の被験者で治験期間を通しての用量調節回数が 2 回以下であった。

MBA4-1 試験の Week 20～Week 24 の平均処方量は 2.84 mg/日，Week 48～Week 52 の平均処方量は 3.02 mg/日であった。用量調節回数の平均値は，Week 0～Week 24 で 1.1 回，Week 24～Week 52 で 1.5 回であった。Week 0～Week 24 では 9 割の被験者で治験期間を通しての用量調節回数が 2 回以下であった。Week 24～Week 52 では 8 割の被験者で治験期間を通しての用量調節回数が 2 回以下であった。Week 0～Week 24 と Week 24～Week 52 の用量調節回数は同程度であった。

MBA4-4 試験の本剤投与群の Week 20～Week 24 の平均処方量は 2.96 mg/日であった。本剤投与群では 8 割以上の被験者で治験期間を通しての用量調節回数が 2 回以下であった。本剤投与群の治験期間を通しての用量調節回数の平均値は 1.6 回であった。

表 64 保存期 CKD 患者の処方量（FAS，継続投与期又は維持投与期）

計画書番号	期間	例数	処方量（mg/日）
MBA3-1 ESA 未治療の 継続投与期移行被験者 （N = 77） *1, *2	Week 6～Ext Week 2	76	3.89 ± 0.45
	Ext Week 2～Ext Week 4	77	3.87 ± 0.75
	Ext Week 4～Ext Week 8	74	3.82 ± 1.38
	Ext Week 8～Ext Week 12	71	3.63 ± 1.37
	Ext Week 12～Ext Week 16	70	3.38 ± 1.47
	Ext Week 16～Ext Week 20	67	3.34 ± 1.41
	Ext Week 20～Ext Week 24	67	3.34 ± 1.49
	Week 6～EOT	77	3.58 ± 1.08
MBA3-1 ESA 治療中の 継続投与期移行被験者 （N = 90） *1	Week 6～Ext Week 2	88	3.75 ± 0.67
	Ext Week 2～Ext Week 4	89	3.73 ± 0.81
	Ext Week 4～Ext Week 8	88	3.77 ± 1.30
	Ext Week 8～Ext Week 12	85	3.69 ± 1.65
	Ext Week 12～Ext Week 16	82	3.61 ± 1.84
	Ext Week 16～Ext Week 20	79	3.76 ± 1.72
	Ext Week 20～Ext Week 24	77	3.92 ± 1.82
	Week 6～EOT	90	3.74 ± 1.24
MBA4-1 （N = 130）	Week 0～Week 4	130	1.99 ± 0.10
	Week 4～Week 8	130	2.35 ± 1.03
	Week 8～Week 12	124	2.68 ± 1.33
	Week 12～Week 16	122	2.81 ± 1.57
	Week 16～Week 20	121	2.88 ± 1.67
	Week 20～Week 24	116	2.84 ± 1.74
	Week 24～Week 28	113	2.77 ± 1.68
	Week 28～Week 32	109	2.69 ± 1.63
	Week 32～Week 36	106	2.72 ± 1.69
	Week 36～Week 40	102	2.74 ± 1.77
	Week 40～Week 44	101	2.78 ± 1.79
	Week 44～Week 48	97	2.87 ± 1.87
	Week 48～Week 52	96	3.02 ± 2.08
	Week 0～EOT	130	2.64 ± 1.23
MBA4-4 （N = 105）	Week 0～Week 4	105	1.99 ± 0.10
	Week 4～Week 8	105	2.56 ± 1.13
	Week 8～Week 12	104	2.80 ± 1.54
	Week 12～Week 16	102	2.95 ± 1.80
	Week 16～Week 20	101	2.92 ± 1.98
	Week 20～Week 24	100	2.96 ± 1.98
	Week 0～EOT	105	2.68 ± 1.25

平均値±標準偏差，EOT：投与終了時評価
*1：MBA3-1 試験は継続投与期の処方量
*2：継続投与期移行被験者（全体）77 名のうち，1 名（4 mg 開始群）は Ext Week 2 の後に継続投与を開始した。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-18，表 2.7.6.12-39，表 2.7.6.13-27，表 2.7.6.21-18

表 65 保存期 CKD 患者の用量調節回数（FAS）

項目		MBA3-1		MBA4-4	MBA4-1		
		ESA 未治療の継続投与期移行被験者	ESA 治療中の継続投与期移行被験者				
		Week 0～EOT	Week 0～EOT	Week 0～EOT	Week 0～Week 24	Week 24～Week 52	Week 0～EOT
例数		77	90	105	130	113	130
用量調節回数（回）	0	29 (37.7)	23 (25.6)	19 (18.1)	38 (29.2)	37 (32.7)	21 (16.2)
	1	32 (41.6)	42 (46.7)	36 (34.3)	54 (41.5)	26 (23.0)	30 (23.1)
	2	14 (18.2)	20 (22.2)	31 (29.5)	26 (20.0)	28 (24.8)	21 (16.2)
	3	2 (2.6)	5 (5.6)	12 (11.4)	10 (7.7)	8 (7.1)	26 (20.0)
	4≦	0	0	--	--	--	--
	4	--	--	4 (3.8)	2 (1.5)	8 (7.1)	15 (11.5)
	5	--	--	3 (2.9)	0	3 (2.7)	7 (5.4)
	6≦	--	--	0	0	3 (2.7)	10 (7.7)
用量調節回数平均値（回）		--	--	1.6	1.1	1.5	2.4

例数（%），--：算出せず，EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.1-1 表 11-37，表 11-83，CTD2.7.6 表 2.7.6.13-29，表 2.7.6.21-19

2.7.3.3.2.3.1.4 鉄剤使用状況

MBA4-1 試験及び MBA4-4 試験の鉄剤の使用状況を表 66 に示した。

MBA4-1 試験で本剤と経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者の割合は 1.5%，経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 46.9%，鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 3.1%，経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 48.5%であった。また，静注鉄剤を本剤と併用した被験者の割合は 0.8%であった。

MBA4-4 試験の本剤投与群では，本剤と経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者の割合は 1.0%，経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 39.0%，鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 1.9%，経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 58.1%であった。また，静注鉄剤を本剤と併用した被験者の割合は 1.0%であった。ダルベポエチン アルファ投与群では，ダルベポエチン アルファと経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者及び鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者はなく，経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 41.1%，経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 58.9%であった。また，静注鉄剤をダルベポエチン アルファと併用した被験者は認められなかった。

表 66 MBA4-1 試験，MBA4-4 試験の鉄剤の使用状況（FAS）

項目			MBA4-1	MBA4-4	
			本剤投与群 (N = 130)	本剤投与群 (N = 105)	DA 投与群 (N = 107)
経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与		2 (1.5)	1 (1.0)	0
	経口鉄剤のみ投与		61 (46.9)	41 (39.0)	44 (41.1)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		4 (3.1)	2 (1.9)	0
	無		63 (48.5)	61 (58.1)	63 (58.9)
静注鉄剤の投与		有*1	1 (0.8)	1 (1.0)	0
		無	129 (99.2)	104 (99.0)	107 (100)

例数（%）
DA：ダルベポエチンアルファ
*1：Week 0，中止後観察日及び F-up Visit に投与された被験者を含む。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.21-20，表 2.7.6.13-30

2.7.3.3.2.3.2 腹膜透析患者に対する維持効果

2.7.3.3.2.3.2.1 Hb 濃度の推移

MBA4-3 試験の維持投与期の Hb 濃度の平均値の推移を表 67，Hb 濃度の推移図を図 11 に示した。

MBA4-3 試験では，ESA 未治療患者及び ESA 治療患者を合わせた被験者全体の Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移した。Hb 濃度が管理目標値内の被験者の割合は Week 24 で 67.6%，Week 52 で 84.4%であった（「CTD5.3.5.3-2 Table 9-7」参照）。

表 67 PD 患者の維持投与期の Hb 濃度の推移（MBA4-3 試験，FAS）

評価時期	本剤投与群（N = 41）		
	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
Scr Visit	41	10.80 ± 0.74	[10.57, 11.04]
ベースライン（Week 0）	41	11.01 ± 0.81	[10.75, 11.26]
Week 2	41	10.59 ± 0.90	[10.31, 10.87]
Week 4	41	10.46 ± 0.90	[10.18, 10.75]
Week 8	40	10.13 ± 1.05	[9.80, 10.47]
Week 12	39	10.31 ± 1.00	[9.98, 10.63]
Week 16	38	10.48 ± 0.79	[10.22, 10.74]
Week 20	38	10.99 ± 0.87	[10.71, 11.28]
Week 22	38	11.16 ± 0.95	[10.85, 11.48]
Week 24	38	11.10 ± 0.92	[10.80, 11.40]
Week 28	38	11.14 ± 0.90	[10.84, 11.43]
Week 32	38	11.01 ± 0.97	[10.69, 11.32]
Week 36	36	11.21 ± 1.01	[10.87, 11.55]
Week 40	36	10.98 ± 1.14	[10.59, 11.36]
Week 44	33	10.99 ± 0.72	[10.74, 11.25]
Week 48	32	10.80 ± 0.70	[10.55, 11.06]
Week 52	32	10.89 ± 0.69	[10.64, 11.14]
EOT	41	10.83 ± 0.83	[10.57, 11.09]
F-up Visit	32	10.43 ± 0.81	[10.13, 10.72]

単位：g/dL
EOT：投与終了時評価，F-up Visit：投与終了 2 週後
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-25

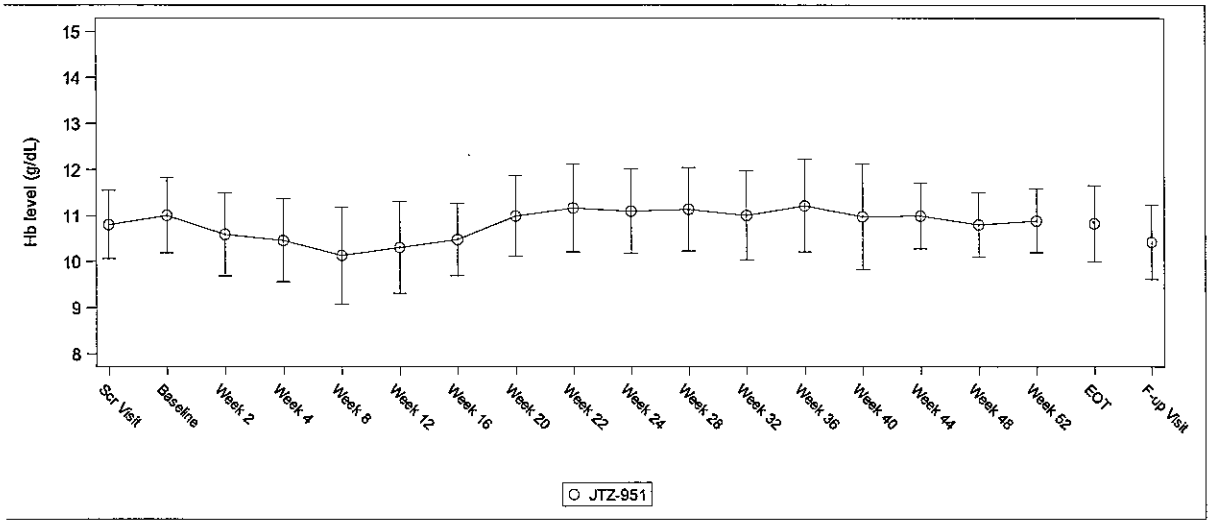


図 11 PD 患者の Hb 濃度の推移図（MBA4-3 試験，FAS）

平均値±標準偏差
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 52 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.22-5

2.7.3.3.2.3.2.2 評価期間の Hb 濃度

維持効果の指標として，PD 患者の FAS の評価期間及び投与終了時期の平均 Hb 濃度，並びに平均 Hb 濃度の管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）への達成率を表 68 に示した。

24 週間投与時 FAS の評価期間の平均 Hb 濃度は 11.08 g/dL（95% CI：10.83～11.34 g/dL），平均 Hb 濃度の管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）への達成率は 84.2%であった。52 週間投与時 FAS の評価期間の平均 Hb 濃度は 10.85 g/dL（95% CI：10.66～11.03 g/dL），平均 Hb 濃度の管理目標値達成率は 96.9%であり，24 週間投与時 FAS の評価期間と同程度であった。評価期間の Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）にコントロールされていた。

表 68 PD 患者の維持効果（MBA4-3 試験，FAS，24 週間投与時及び 52 週間投与時）

計画書番号	投与群	維持用量*1		評価期間*1			投与終了時期		
				例数	平均 Hb 濃度 (g/dL)	平均 Hb 濃度管理目標値達成率	例数	平均 Hb 濃度 (g/dL)	平均 Hb 濃度管理目標値達成率
					平均値 [95% CI]	割合（%）（被験者数）		平均値 [95% CI]	割合（%）（被験者数）
MBA4-3	本剤投与群 (N＝41)	1～8 mg	24 週	38 名	11.08 [10.83, 11.34]	84.2% (32 名)	41 名	11.04 [10.80, 11.28]	85.4% (35 名)
			52 週	32 名	10.85 [10.66, 11.03]	96.9% (31 名)	41 名	10.78 [10.56, 10.99]	92.7% (38 名)

*1：1 日 1 回経口投与
*2：24 週は Week 20～Week 24，52 週は Week 48～Week 52
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-4，表 2.7.6.22-7，表 2.7.6.22-21，表 2.7.6.22-23，CTD5.3.5.3-2 Table 13-4

2.7.3.3.2.3.2.3 本剤の処方量及び用量調節回数

MBA4-3 試験の処方量を表 69，用量調節回数を表 70 に示した。本剤の投与期間は 52 週間である。

MBA4-3 試験の被験者全体の Week 20～Week 24 の平均処方量は 3.76 mg/日，Week 48～Week 52 の平均処方量は 3.09 mg/日であった。用量調節回数の平均値は，Week 0～Week 24 で 1.8 回，Week 24～Week 52 で 1.5 回であった。Week 0～Week 24，Week 24～Week 52 ともに約 8 割の被験者で，用量調節回数が 2 回以下であった。Week 0～Week 24 と Week 24～Week 52 の用量調節回数は同程度であった。

表 69 PD 患者の処方量（MBA4-3 試験，FAS）

計画書番号	期間	例数	処方量（mg/日）
MBA4-3 (N = 41)	Week 0～Week 2	41	2.00 ± 0.00
	Week 2～Week 4	41	1.95 ± 0.29
	Week 4～Week 8	41	2.61 ± 1.03
	Week 8～Week 12	40	3.35 ± 1.75
	Week 12～Week 16	39	3.82 ± 2.02
	Week 16～Week 20	38	4.13 ± 2.07
	Week 20～Week 22	38	3.92 ± 2.01
	Week 22～Week 24	38	3.60 ± 2.27
	Week 20～Week 24	38	3.76 ± 2.09
	Week 24～Week 28	38	3.63 ± 2.12
	Week 28～Week 32	38	3.53 ± 2.13
	Week 32～Week 36	38	3.48 ± 2.08
	Week 36～Week 40	36	3.06 ± 1.96
	Week 40～Week 44	36	2.94 ± 2.00
	Week 44～Week 48	33	2.77 ± 1.82
	Week 48～Week 52	32	3.09 ± 1.82
	Week 0～EOT	41	3.23 ± 1.53

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-29

表 70 PD 患者の用量調節回数（MBA4-3 試験，FAS）

用量調節回数（回）	Week 0～Week 24	Week 24～Week 52	Week 0～EOT
例数	41	38	41
0	5 (12.2)	9 (23.7)	1 (2.4)
1	13 (31.7)	12 (31.6)	8 (19.5)
2	14 (34.1)	10 (26.3)	8 (19.5)
3	6 (14.6)	4 (10.5)	8 (19.5)
4	2 (4.9)	2 (5.3)	5 (12.2)
5	1 (2.4)	0	8 (19.5)
6≦	0	1 (2.6)	3 (7.3)
平均値	1.8	1.5	3.2

例数（%）
EOT：投与終了時評価
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-30

2.7.3.3.2.3.2.4 鉄剤使用状況

MBA4-3 試験の鉄剤の使用状況を表 71 に示した。

MBA4-3 試験で本剤と経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者の割合は 4.9%，経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 19.5%，鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 31.7%，経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 43.9%であった。また，治験期間中に静注鉄剤を本剤と併用した被験者の割合は 2.4%であった。

表 71 PD 患者の鉄剤の使用状況（MBA4-3 試験，FAS）

項目		本剤投与群（N = 41）
経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与	2 (4.9)
	経口鉄剤のみ投与	8 (19.5)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与	13 (31.7)
	無	18 (43.9)
静注鉄剤の投与	有	1 (2.4)
	無	40 (97.6)

例数（%）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-31

2.7.3.3.2.3.3 血液透析患者に対する維持効果

2.7.3.3.2.3.3.1 Hb 濃度の推移

MBA3-2 試験（ESA 休薬患者），MBA3-3 試験，MBA4-5 試験及び MBA4-2 試験（ESA 治療患者），MBA4-6 試験（ESA 未治療患者）の継続投与期（MBA3-2 試験及び MBA3-3 試験：Ext Week 24 まで，本剤開始群は本剤を 30 週投与，プラセボ開始群は本剤を 24 週投与）又は維持投与期（MBA4-5 試験及び MBA4-6 試験：Week 24 まで，MBA4-2 試験：Week 52 まで）の Hb 濃度の推移を表 72，表 73，MBA4-5 試験の Hb 濃度の推移図を図 12，MBA4-6 試験の Hb 濃度の推移図を図 13，MBA4-2 試験の Hb 濃度の推移図を図 14，MBA3-2 試験，MBA4-6 試験，MBA3-3 試験，MBA4-2 試験及び MBA4-5 試験の Week 24 の Hb 濃度の度数集計を表 74 に示した。

MBA3-2 試験では，本剤継続投与群の Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）を推移した。Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）の被験者の割合は Ext Week 24 で 77.8%であった（「CTD5.3.5.3-2 Table 9-3」参照）。

MBA3-3 試験では，継続投与期移行被験者（全体）の Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）を推移した。Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）の被験者の割合は Ext Week 24 で 67.3%であった（「CTD5.3.5.3-2 Table 9-8」参照）。

MBA4-5 試験では，本剤投与群，ダルベポエチン アルファ投与群ともに Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）を推移した。Week 24 の Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）の被験者の割合は本剤投与群で 73.4%，ダルベポエチン アルファ投与群で 85.0%であった。Week 12 以降の観察日で Hb 濃度が 12.0 g/dL 超の患者の割合は，本剤投与群で約 6%～10%（ダルベポエチン アルファ投与群で約 4%～13%）であった（「CTD5.3.5.3-2 Table 9-8」参照）。

MBA4-6 試験では，本剤投与群の Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）を推移した。Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）の被験者の割合は Week 24 で 63.6%であった（「CTD5.3.5.3-2 Table 9-3」参照）。

MBA4-2 試験では，本剤投与群の Hb 濃度の平均値は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）を推移した。Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）の被験者の割合は Week 24 で 73.6%，Week 52 で 71.2%であった（「CTD5.3.5.3-2 Table 9-8」参照）。

表 72 MBA3-2 試験及び MBA3-3 試験の継続投与期の Hb 濃度の推移（FAS）

評価時期	MBA3-2 本剤継続投与群（ESA 休薬患者）(N = 50)			MBA3-3 継続投与期移行被験者（ESA 治療患者）(N = 63)		
	例数	平均値 ± 標準偏差	[95% CI]	例数	平均値 ± 標準偏差	[95% CI]
ベースライン (Week 0)	50	9.34 ± 0.53	[9.19, 9.49]	63	10.48 ± 0.58	[10.33,10.62]
Week 6	50	9.94 ± 0.96	[9.67, 10.21]	63	10.14 ± 1.16	[9.85, 10.43]
Ext Week 2	50	9.95 ± 0.90	[9.69, 10.21]	63	10.10 ± 1.23	[9.79, 10.41]
Ext Week 4	49	10.28 ± 0.93	[10.01, 10.55]	62	10.39 ± 1.22	[10.07, 10.70]
Ext Week 8	49	10.75 ± 0.84	[10.51, 10.99]	59	10.58 ± 1.07	[10.31, 10.86]
Ext Week 12	49	10.92 ± 0.89	[10.67, 11.18]	58	10.80 ± 1.03	[10.53, 11.07]
Ext Week 16	48	10.83 ± 0.87	[10.58, 11.08]	56	10.97 ± 0.83	[10.75, 11.20]
Ext Week 20	48	10.84 ± 0.84	[10.60, 11.09]	56	10.85 ± 0.90	[10.61, 11.09]
Ext Week 24	45	10.75 ± 0.80	[10.51, 10.99]	55	10.63 ± 0.93	[10.38, 10.88]
EOT	50	10.75 ± 0.86	[10.51, 11.00]	63	10.49 ± 1.00	[10.24, 10.74]
Ext F-up Visit	45	10.24 ± 0.86	[9.98, 10.50]	55	10.09 ± 1.08	[9.80, 10.38]

単位：g/dL
Week 0～Week 6：初期投与期，Week 6～Ext Week 24：継続投与期，EOT：投与終了時評価
Ext F-up Visit：継続投与期の投与終了 2 週後
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.14-19，表 2.7.6.18-22

表 73 MBA4-5 試験，MBA4-6 試験及び MBA4-2 試験の維持投与期の Hb 濃度の推移（FAS）

評価時期	MBA4-2			MBA4-6			MBA4-5					
	本剤投与群（N = 136）			本剤投与群（N = 34）			本剤投与群（N = 86）			DA 投与群（N = 86）		
	例数	平均値± 標準偏差	[95% CI]	例数	平均値± 標準偏差	[95% CI]	例数	平均値± 標準偏差	[95% CI]	例数	平均値± 標準偏差	[95% CI]
Scr Visit 又は Scr Visit 1	136	10.64 ± 0.67	[10.52, 10.75]	34	9.19 ± 0.41	[9.05, 9.34]	86	10.78 ± 0.51	[10.67, 10.89]	86	10.76 ± 0.63	[10.63, 10.90]
Scr Visit 2	--	--	--	34	8.82 ± 0.47	[8.66, 8.99]	86	10.80 ± 0.55	[10.69, 10.92]	86	10.75 ± 0.60	[10.62, 10.88]
ベースライン (Week 0)	136	10.61 ± 0.80	[10.48, 10.75]	34	8.51 ± 0.75	[8.25, 8.78]	86	10.79 ± 0.65	[10.65, 10.93]	86	10.87 ± 0.70	[10.72, 11.02]
Week 2	--	--	--	34	9.17 ± 0.91	[8.85, 9.49]	86	10.87 ± 0.83	[10.69, 11.04]	86	10.91 ± 0.71	[10.76, 11.07]
Week 4	136	10.95 ± 1.09	[10.77, 11.14]	34	9.72 ± 1.11	[9.33, 10.11]	86	11.01 ± 1.04	[10.78, 11.23]	86	11.08 ± 0.78	[10.91, 11.24]
Week 8	132	11.01 ± 1.29	[10.79, 11.24]	33	10.78 ± 1.09	[10.39, 11.16]	86	11.02 ± 1.15	[10.77, 11.26]	85	11.13 ± 0.81	[10.96, 11.30]
Week 12	127	11.08 ± 1.09	[10.89, 11.28]	33	11.36 ± 0.95	[11.03, 11.70]	84	10.83 ± 0.98	[10.61, 11.04]	85	11.07 ± 0.73	[10.92, 11.23]
Week 16	126	11.03 ± 0.94	[10.86, 11.19]	33	11.37 ± 0.78	[11.09, 11.64]	81	10.74 ± 0.96	[10.53, 10.96]	84	11.04 ± 0.71	[10.88, 11.19]
Week 20	124	10.89 ± 0.90	[10.73, 11.05]	33	11.19 ± 0.92	[10.87, 11.52]	79	10.70 ± 0.89	[10.50, 10.90]	82	10.87 ± 0.63	[10.73, 11.01]
Week 22	--	--	--	--	--	--	79	10.73 ± 0.83	[10.55, 10.92]	80	10.89 ± 0.68	[10.73, 11.04]
Week 24	121	10.89 ± 0.92	[10.73, 11.06]	33	10.95 ± 0.91	[10.63, 11.28]	79	10.77 ± 0.94	[10.56, 10.98]	80	10.79 ± 0.67	[10.64, 10.94]
Week 28	121	10.92 ± 0.93	[10.75, 11.09]	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Week 32	120	11.03 ± 0.83	[10.88, 11.18]	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Week 36	120	11.12 ± 0.82	[10.97, 11.27]	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Week 40	118	11.04 ± 0.91	[10.87, 11.21]	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Week 44	118	10.97 ± 0.85	[10.82, 11.13]	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Week 48	118	10.95 ± 0.80	[10.81, 11.10]	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Week 52	118	10.79 ± 0.91	[10.62, 10.95]	--	--	--	--	--	--	--	--	--
EOT	136	10.63 ± 1.08	[10.45, 10.82]	34	10.91 ± 0.94	[10.58, 11.24]	86	10.72 ± 0.99	[10.51, 10.93]	86	10.78 ± 0.69	[10.63, 10.93]
F-up Visit	118	10.38 ± 0.99	[10.20, 10.56]	33	10.42 ± 0.87	[10.12, 10.73]	79	10.25 ± 0.91	[10.04, 10.45]	80	10.29 ± 0.71	[10.13, 10.44]

単位：g/dL，DA：ダルベポエチン アルファ
--：該当なし
EOT：投与終了時評価，F-up Visit：投与終了 2 週後
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-8，表 2.7.6.19-10，表 2.7.6.15-12

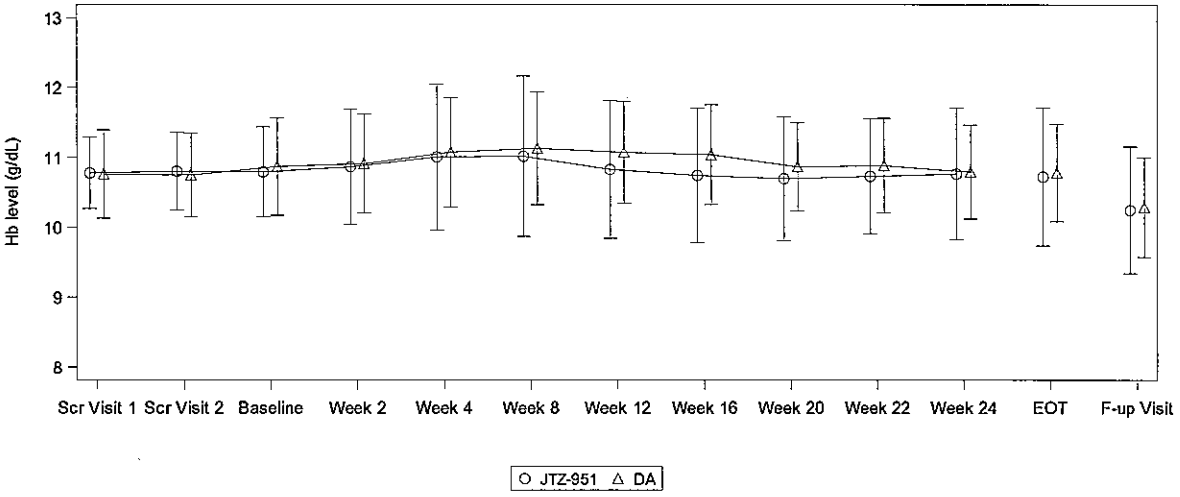


図 12 MBA4-5 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
DA：ダルベポエチン アルファ投与群
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 8 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.15-4

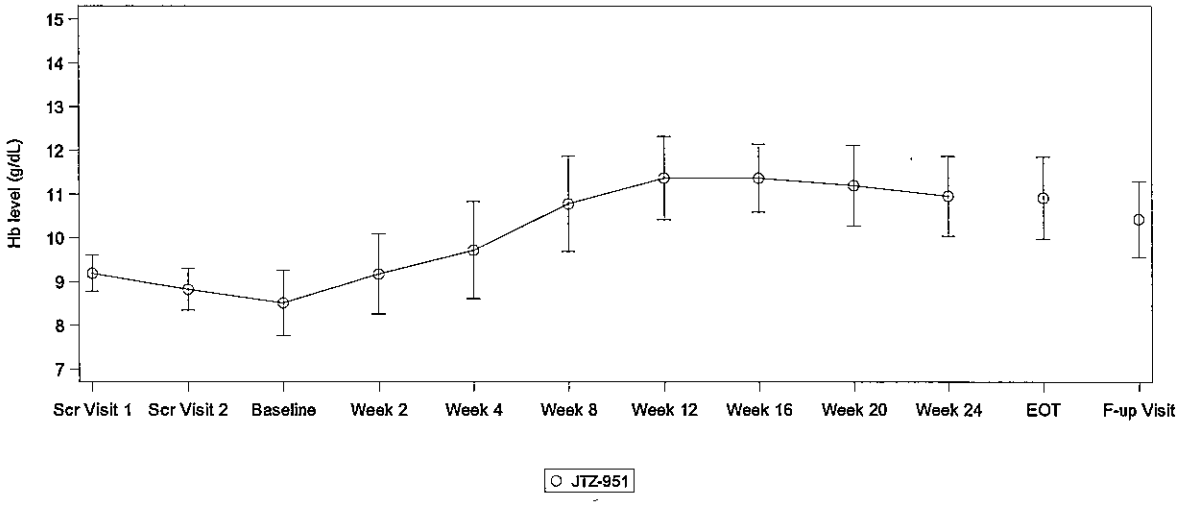


図 13 MBA4-6 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.19-3

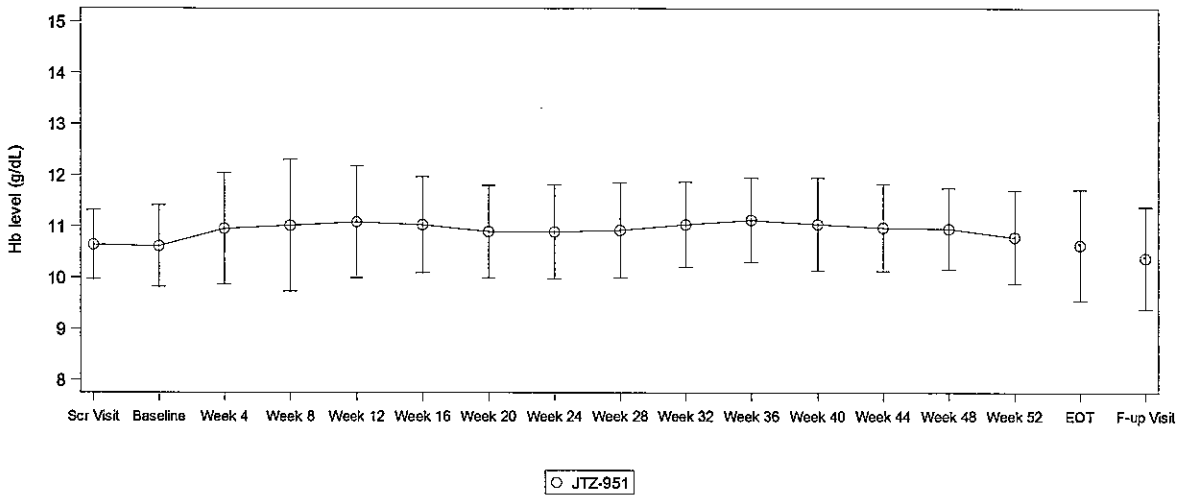


図 14 MBA4-2 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 52 の規定日から 8 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.6 図 2.7.6.20-2

表 74 HD 患者の Week 24 の Hb 濃度の度数集計（FAS）

計画書番号	投与群	例数	Hb 濃度　検査値（g/dL）					
			<8.0	8.0≦～<9.0	9.0≦～<10.0	10.0≦～≦12.0	12.0<～<13.0	13.0≦
MBA3-2*1	継続投与期移行被験者（N＝50）	45	0	1 (2.2)	5 (11.1)	35 (77.8)	4 (8.9)	0
MBA4-6	本剤投与群（4 mg）（N＝34）	33	0	0	7 (21.2)	21 (63.6)	5 (15.2)	0
MBA3-3*1	継続投与期移行被験者（N＝63）	55	0	1 (1.8)	13 (23.6)	37 (67.3)	4 (7.3)	0
MBA4-2	本剤投与群（4 mg）（N＝136）	121	0	4 (3.3)	15 (12.4)	89 (73.6)	12 (9.9)	1 (0.8)
MBA4-5	本剤投与群（4 mg）（N＝86）	79	0	2 (2.5)	12 (15.2)	58 (73.4)	6 (7.6)	1 (1.3)
	DA 投与群（N＝86）	80	0	0	9 (11.3)	68 (85.0)	3 (3.8)	0

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：Ext Week 24 の値
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 9-3，Table 9-8

2.7.3.3.2.3.3.2 評価期間の Hb 濃度

ダルベポエチン アルファを対照とした MBA4-5 試験の PPS の評価期間の平均 Hb 濃度を表 75，維持効果の指標として，HD 患者の FAS の評価期間及び投与終了時期の平均 Hb 濃度，並びに投与終了時期の平均 Hb 濃度の管理目標値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）への達成率を表 76 に示した。

MBA4-5 試験の主要評価項目である PPS の評価期間の Hb 濃度の平均値は，本剤投与群では 10.73 g/dL (95% CI : 10.56～10.91 g/dL)，ダルベポエチン アルファ投与群では 10.85 g/dL (95% CI : 10.72～10.98 g/dL) であった。本剤投与群の Hb 濃度の 95%信頼区間は管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) であった。共分散分析の結果，評価期間の Hb 濃度の 2 群間の差 (本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群) の最小二乗平均値は−0.12 g/dL (95% CI : −0.33～0.10 g/dL) であり，2 群間の差の 95% CI の下限 (−0.33 g/dL) が−1.0 g/dL を上回った。したがって，本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が示された。

24 週間投与時 FAS の本剤投与群の評価期間の Hb 濃度の平均値は MBA3-2 試験で 10.81 g/dL (95% CI : 10.60～11.03 g/dL)，MBA3-3 試験で 10.74 g/dL (95% CI : 10.51～10.97 g/dL)，MBA4-6 試験で 11.07 g/dL (95% CI : 10.79～11.36 g/dL)，MBA4-2 試験で 10.91 g/dL (95% CI : 10.76～11.06 g/dL)，MBA4-5 試験で 10.73 g/dL (95% CI : 10.56～10.91 g/dL) であった。いずれの試験でも評価期間の Hb 濃度の平均値は管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) であった。

24 週間投与時 FAS の本剤投与群で評価期間の平均 Hb 濃度の管理目標値達成率は MBA4-6 試験で 75.8%，MBA4-2 試験で 77.7%，MBA4-5 試験で 78.5%であった。

MBA4-2 試験の 52 週間投与時 FAS で評価期間の平均 Hb 濃度は 10.87 g/dL (95% CI : 10.73～11.01 g/dL)，平均 Hb 濃度の管理目標値達成率は 81.4%であり，24 週間投与時 FAS の評価期間と同程度であった。

表 75 MBA4-5 試験の評価期間の平均 Hb 濃度 (PPS)

投与群	例数	平均 Hb 濃度 (g/dL)	共分散分析 2 群間の差 (g/dL)	平均 Hb 濃度 管理目標値 達成率
		平均値 [95% CI]	最小二乗平均値 [95% CI]	割合 (%) (被験者数)
本剤投与群 (N = 78)	78	10.73 [10.56, 10.91]	−0.12 [−0.33, 0.10]	78.2% (61 名)
DA 投与群 (N = 80)	80	10.85 [10.72, 10.98]		88.8% (71 名)

DA : ダルベポエチン アルファ
Source : CTD2.7.6 表 2.7.6.15-7，表 2.7.6.15-11

表 76 HD 患者の維持効果（FAS，24 週間投与時及び 52 週間投与時）

計画書番号	投与群	維持用量*1		評価期間*2 例数	評価期間*2 平均 Hb 濃度 (g/dL) 平均値 [95% CI]	評価期間*2 平均 Hb 濃度管理目標値達成率 割合（%）(被験者数)	投与終了時期 例数	投与終了時期 平均 Hb 濃度 (g/dL) 平均値 [95% CI]	投与終了時期 平均 Hb 濃度管理目標値達成率 割合（%）(被験者数)
MBA3-2	本剤投与群 (N = 50)	2～8 mg		48 名	10.81 [10.60, 11.03]	--	--	--	--
MBA3-3	本剤投与群 (N = 63)	2～8 mg		56 名	10.74 [10.51, 10.97]	--	--	--	--
MBA4-6	本剤投与群 (N = 34)	1～8 mg		33 名	11.07 [10.79, 11.36]	75.8% (25 名)	34 名	11.01 [10.69, 11.32]	73.5% (25 名)
MBA4-2	本剤投与群 (N = 136)	1～8 mg	24 週	121 名	10.91 [10.76, 11.06]	77.7% (94 名)	--	--	--
			52 週	118 名	10.87 [10.73, 11.01]	81.4% (96 名)	136 名	10.72 [10.56, 10.88]	76.5% (104 名)
MBA4-5	本剤投与群 (N = 86)	1～8 mg		79 名	10.73 [10.56, 10.91]	78.5% (62 名)	86 名	10.70 [10.52, 10.88]	77.9% (67 名)
	DA 投与群 (N = 86)	5～60 μg		--	--	--	86 名	10.84 [10.71, 10.97]	88.4% (76 名)

DA：ダルベポエチン アルファ，--：算出せず
*1：JTZ-951 は 1 日 1 回経口投与，DA は 2 週又は 4 週に 1 回皮下投与
*2：MBA3-2 試験及び MBA3-3 試験は Ext Week 20～Ext Week 24
MBA4-5 試験，MBA4-6 試験及び MBA4-2 試験の 24 週は Week 20～Week 24
MBA4-2 試験の 52 週は Week 48～Week 52
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-40，表 11-50，CTD5.3.5.1-3 表 11-36，表 11-45，CTD2.7.6 表 2.7.6.15-8，表 2.7.6.15-10，表 2.7.6.19-5，表 2.7.6.19-7，表 2.7.6.20-4，表 2.7.6.20-6，CTD5.3.5.3-2 Table 13-6，Table 13-7

2.7.3.3.2.3.3.3 本剤の処方量及び用量調節回数

MBA3-2 試験，MBA4-6 試験，MBA3-3 試験，MBA4-5 試験，MBA4-2 試験の処方量を表 77，用量調節回数を表 78 に示した。本剤の投与期間は MBA3-2 試験は 30 週間，MBA3-3 試験の本剤開始群は 30 週間，プラセボ開始群は 24 週間，MBA4-4 試験は 24 週間，MBA4-2 試験は 52 週間である。

MBA3-2 試験の本剤継続投与群の Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 4.63 mg/日であった。9 割の被験者で治験期間を通しての用量調節回数が 2 回以下であった。

MBA4-6 試験の Week 20～Week 24 の平均処方量は 3.31 mg/日であった。治験期間を通しての用量調節回数が 2 回以下の被験者は約 6 割であった。治験期間を通しての用量調節回数の平均値は 1.9 回であった。

MBA3-3 試験の本剤継続投与群の Ext Week 20～Ext Week 24 の平均処方量は 4.38 mg/日であった。8 割の被験者で治験期間を通しての用量調節回数が 2 回以下であった。

MBA4-5 試験の本剤投与群の Week 20～Week 24 の平均処方量は 4.26 mg/日であった。本剤投与群の 7 割以上の被験者で治験期間を通しての用量調節回数が 2 回以下であった。本剤投与群の治

験期間を通しての用量調節回数の平均値は 2.0 回であった。

MBA4-2 試験の Week 20～Week 24 の平均処方量は 3.73 mg/日，Week 48～Week 52 の平均処方量は 3.29 mg/日であった。用量調節回数の平均値は，Week 0～Week 24 で 1.7 回，Week 24～Week 52 で 1.5 回であった。Week 0～Week 24，Week 24～Week 52 ともに約 8 割の被験者で，用量調節回数が 2 回以下であった。Week 0～Week 24 と Week 24～Week 52 の用量調節回数は同程度であった。

表 77 HD 患者の処方量（FAS）

計画書番号	期間	例数	処方量（mg/日）
MBA3-2 本剤継続投与群 (N = 50) *1	Week 6～Ext Week 2	50	3.92 ± 0.40
	Ext Week 2～Ext Week 4	50	3.92 ± 0.40
	Ext Week 4～Ext Week 8	49	4.33 ± 1.06
	Ext Week 8～Ext Week 12	49	4.57 ± 1.66
	Ext Week 12～Ext Week 16	49	4.47 ± 1.82
	Ext Week 16～Ext Week 20	48	4.59 ± 1.94
	Ext Week 20～Ext Week 24	48	4.63 ± 2.16
	Week 6～EOT	50	4.42 ± 1.33
MBA3-3 継続投与期移行被験者 (N = 63) *1	Week 6～Ext Week 2	63	3.84 ± 0.54
	Ext Week 2～Ext Week 4	63	3.88 ± 0.64
	Ext Week 4～Ext Week 8	61	4.33 ± 1.33
	Ext Week 8～Ext Week 12	58	4.62 ± 1.92
	Ext Week 12～Ext Week 16	57	4.37 ± 2.00
	Ext Week 16～Ext Week 20	56	4.28 ± 2.04
	Ext Week 20～Ext Week 24	56	4.38 ± 1.98
	Week 6～EOT	63	4.30 ± 1.42
MBA4-2 (N = 136)	Week 0～Week 4	136	3.98 ± 0.19
	Week 4～Week 8	136	3.79 ± 1.23
	Week 8～Week 12	132	3.92 ± 2.00
	Week 12～Week 16	127	3.77 ± 2.41
	Week 16～Week 20	126	3.64 ± 2.48
	Week 20～Week 24	124	3.73 ± 2.46
	Week 24～Week 28	121	3.73 ± 2.33
	Week 28～Week 32	121	3.60 ± 2.22
	Week 32～Week 36	120	3.52 ± 2.24
	Week 36～Week 40	120	3.39 ± 2.25
	Week 40～Week 44	118	3.29 ± 2.30
	Week 44～Week 48	118	3.24 ± 2.34
	Week 48～Week 52	118	3.29 ± 2.36
	Week 0～EOT	136	3.68 ± 1.76
MBA4-6 (N = 34)	Week 0～Week 4	34	3.94 ± 0.34
	Week 4～Week 8	34	4.56 ± 1.28
	Week 8～Week 12	33	4.25 ± 2.06
	Week 12～Week 16	33	3.63 ± 2.23
	Week 16～Week 20	33	3.40 ± 2.30
	Week 20～Week 24	33	3.31 ± 2.10
	Week 0～EOT	34	3.86 ± 1.51
MBA4-5 (N = 86)	Week 0～Week 4	86	3.97 ± 0.19
	Week 4～Week 8	86	3.79 ± 1.29
	Week 8～Week 12	86	3.75 ± 2.09
	Week 12～Week 16	85	3.87 ± 2.45
	Week 16～Week 20	82	4.04 ± 2.62
	Week 20～Week 24	79	4.26 ± 2.54
	Week 0～EOT	86	3.95 ± 1.68

平均値±標準偏差，EOT：投与終了時評価
*1：MBA3-2 試験及び MBA3-3 試験は継続投与期の処方量
Source：CTD2.7.6. 表 2.7.6.18-24，表 2.7.6.14-21，表 2.7.6.20-12，表 2.7.6.19-13，表 2.7.6.15-16

表 78 HD 患者の用量調節回数（FAS）

項目		ESA 休薬患者	ESA 未治療患者	ESA 治療患者				
		MBA3-2 継続投与期 移行被験者	MBA4-6	MBA3-3 継続投与期 移行被験者	MBA4-5	MBA4-2		
		Week 0 ～EOT	Week 0 ～EOT	Week 0 ～EOT	Week 0 ～EOT	Week 0 ～Week 24	Week 24 ～Week 52	Week 0 ～EOT
例数		50	34	63	86	136	121	136
用量調節回数（回）	0	13 (26.0)	6 (17.6)	17 (27.0)	10 (11.6)	21 (15.4)	33 (27.3)	10 (7.4)
	1	16 (32.0)	10 (29.4)	14 (22.2)	13 (15.1)	40 (29.4)	37 (30.6)	18 (13.2)
	2	16 (32.0)	5 (14.7)	19 (30.2)	41 (47.7)	44 (32.4)	29 (24.0)	36 (26.5)
	3	5 (10.0)	8 (23.5)	8 (12.7)	15 (17.4)	23 (16.9)	10 (8.3)	20 (14.7)
	4≦	0	--	5 (7.9)	--	--	--	--
	4	--	3 (8.8)	--	6 (7.0)	5 (3.7)	5 (4.1)	24 (17.6)
	5	--	2 (5.9)	--	1 (1.2)	3 (2.2)	4 (3.3)	14 (10.3)
	6≦	--	0	--	0	0	3 (2.5)	14 (10.3)
用量調節回数 平均値（回）		--	1.9	--	2.0	1.7	1.5	3.1

例数（%），--：算出せず，EOT：投与終了時評価
Source：CTD5.3.5.2-3 表 11-41，CTD5.3.5.1-3 表 11-37，CTD2.7.6 表 2.7.6.15-18，表 2.7.6.19-14，表 2.7.6.20-13

2.7.3.3.2.3.3.4 鉄剤使用状況

MBA4-6 試験，MBA4-2 試験及び MBA4-5 試験の鉄剤の使用状況を表 79，MBA4-2 試験及び MBA4-5 試験の静注鉄剤累積使用量を表 80 に示した。

MBA4-5 試験の本剤投与群で本剤と経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者の割合は 1.2%，経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 2.3%，鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 43.0%，経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 53.5%であった。また，治験期間中に静注鉄剤を本剤と併用した被験者の割合は 26.7%であった。本剤投与群で全被験者を母数にした場合に，Week 0～Week 24 の静注鉄剤累積使用量の平均値は 73.0 mg であった。ダルベポエチン アルファ投与群でダルベポエチン アルファと経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者の割合は 2.3%，経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 3.5%，鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 32.6%，経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 61.6%であった。また，治験期間中に静注鉄剤をダルベポエチン アルファと併用した被験者の割合は 23.3%であった。ダルベポエチン アルファ投与群で全被験者を母数にした場合に，Week 0～Week 24 の静注鉄剤累積使用量の平均値は 67.9 mg であった。本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群の静注鉄剤累積使用量は同程度であった。

MBA4-6 試験で本剤と治験期間中に経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被験者はいなかった。経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 17.6%，鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 32.4%，経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 50.0%であった。また，治験期間中に静注鉄剤を本剤と併用した被験者の割合は 20.6%であった。

MBA4-2 試験で本剤と治験期間中に経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の両剤を併用した被

験者の割合は 2.9%，経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 5.9%，鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 33.8%，経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤を併用しなかった被験者の割合は 57.4%であった。また，MBA4-2 試験では，初期投与期の静注鉄剤の使用を禁止せず，治験薬投与期間が 52 週間であることから，静注鉄剤を使用した被験者が他の試験より多く，59.6%であった。全被験者を母数にした場合に静注鉄剤累積使用量の平均値は，Week 0～Week 24 で 179.4 mg，Week 24～Week 52 で 198.0 mg であった。Week 0～Week 24 と Week 24～Week 52 の静注鉄剤累積使用量は同程度であり，長期投与に伴う静注鉄剤の使用量の増加は認められなかった。

表 79 MBA4-6 試験，MBA4-2 試験，MBA4-5 試験の鉄剤の使用状況（FAS）

項目			MBA4-6	MBA4-2	MBA4-5	
			本剤投与群 (N = 34)	本剤投与群 (N = 136)	本剤投与群 (N = 86)	DA 投与群 (N = 86)
経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与		0	4 (2.9)	1 (1.2)	2 (2.3)
	経口鉄剤のみ投与		6 (17.6)	8 (5.9)	2 (2.3)	3 (3.5)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		11 (32.4)	46 (33.8)	37 (43.0)	28 (32.6)
	無		17 (50.0)	78 (57.4)	46 (53.5)	53 (61.6)
静注鉄剤の投与		有*1	7 (20.6)	81 (59.6)	23 (26.7)	20 (23.3)
		無	27 (79.4)	55 (40.4)	63 (73.3)	66 (76.7)

例数（%）
DA：ダルベポエチンアルファ
*1：Week 0，中止後観察日及び F-up Visit に投与された被験者を含む。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.19-15，表 2.7.6.20-14，表 2.7.6.15-19

表 80 MBA4-2 試験，MBA4-5 試験の静注鉄剤累積使用量（FAS）

期間	MBA4-2		MBA4-5			
	本剤投与群 (N = 136)		本剤投与群 (N = 86)		DA 投与群 (N = 86)	
	使用者数	平均値 ±標準偏差	使用者数	平均値 ±標準偏差	使用者数	平均値 ±標準偏差
Week 0～Week 24	136	179.4 ± 307.2	86	73.0 ± 145.5	86	67.9 ± 149.7
Week 24～Week 52	121	198.0 ± 271.4	--	--	--	--

--：該当なし
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 12

2.7.3.3.2.4 赤血球関連検査

MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験の本剤投与群の赤血球関連検査の推移をダルベポエチン アルファ投与群と比較した。

MBA4-4 試験の本剤投与群の Ret 数は ESA 未治療患者及び ESA 治療患者ともに初期投与期（Week 0～Week 4）に上昇傾向を示し，維持投与期（Week 4～Week 24）はベースラインと同程度又はベースラインよりも高い値を推移した。本剤投与群の Ht 値及び RBC 数は ESA 未治療患者及び ESA 治療患者ともに Hb 濃度推移と同様の推移を示した。本剤投与群の MCV，MVH，MCHC 及び RDW に明らかな変動は認められなかった。赤血球関連検査のすべての項目の推移は，被験

者全体ではダルベポエチン アルファ投与群でも本剤投与群と同様の傾向であったが，本剤投与群の ESA 治療患者では，ダルベポエチン アルファ投与群の ESA 治療患者と比較して，MCV 及び MCH は高い値を，RDW は低い値を示す傾向にあった（「CTD5.3.5.1-2 14.2.1.37～14.2.1.42」参照）。

MBA4-5 試験の本剤投与群の Ret 数は初期投与期（Week 0～Week 4）に上昇傾向を示し，維持投与期（Week 4～Week 24）はベースラインよりも高い値を推移した。本剤投与群の Ht 値及び RBC は Hb 濃度推移と同様の推移を示した。本剤投与群の MCV，MVH，MCHC 及び RDW は明らかな変動は認められなかった。Ret 数，Ht 値，RBC，MCHC の推移は，ダルベポエチン アルファ投与群でも本剤投与群と同様の傾向であった。一方，本剤投与群では，ダルベポエチン アルファ投与群と比較して，MCH は高い値を，RDW は低い値を示す傾向にあった。また，ダルベポエチン アルファ投与群に認められた MCV の低下傾向は本剤投与群では認められなかった（「CTD5.3.5.1-4 14.2.1.22，14.2.1.23」参照）。

2.7.3.3.2.5 鉄関連検査

MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験の本剤投与群の TIBC，ヘプシジン及び血清鉄の推移をダルベポエチン アルファ投与群と比較した。

MBA4-4 試験の ESA 未治療患者及び ESA 治療患者で，本剤投与群の TIBC は初期投与期に上昇傾向を示し，維持投与期はベースラインよりも高い値を推移した。また，本剤投与群のヘプシジンは初期投与期に低下傾向を示し，維持投与期にはベースラインよりも低い値を推移した。一方，ダルベポエチン アルファ投与群の ESA 未治療患者及び ESA 治療患者では，TIBC に明らかな変動は認められず，ヘプシジンは維持投与期にベースラインよりも高い値を推移した。ESA 未治療患者では，本剤投与群，ダルベポエチン アルファ投与群ともに血清鉄はベースラインよりも高い値を推移した。ESA 治療患者では，本剤投与群，ダルベポエチン アルファ投与群ともに血清鉄はベースラインと同程度の値を推移した（「CTD2.7.6.13.4.5.2 項」参照）。

MBA4-5 試験の本剤投与群の TIBC は初期投与期に上昇傾向を示し，維持投与期はベースラインよりも高い値を推移した。また，本剤投与群のヘプシジンは初期投与期に低下傾向を示し，維持投与期にはベースラインよりも低い値を推移した。一方，ダルベポエチン アルファ投与群の TIBC 及びヘプシジンに明らかな変動は認められなかった。また，血清鉄はダルベポエチン アルファ投与群で明らかな変動が認められなかったのに対し，本剤投与群では初期投与期に上昇傾向を示し，維持投与期では 70～80 μg/dL を推移した（「CTD2.7.6.15.4.5.2 項」参照）。

なお，本剤投与群のその他の鉄関連検査では，MBA4-4 試験，MBA4-5 試験ともに TSAT は 20%以上の値を推移した。フェリチンは MBA4-4 試験の ESA 未治療患者では 50～100 ng/mL を，MBA4-4 試験の ESA 治療患者及び MBA4-5 試験では 100 ng/mL 前後を推移した。MBA4-4 試験の sTfR は ESA 未治療患者で初期投与期に上昇傾向を示したが，維持投与期では ESA 治療患者と同様に，ベースラインと同程度の値を推移した。MBA4-5 試験では sTfR は低下傾向を示した（「CTD2.7.6.13.4.5.2 項」，「CTD2.7.6.15.4.5.2 項」参照）。

2.7.3.3.2.6 対照薬に対する本剤の非劣性の検証を実施した試験の分析感度の検討

(1) MBA4-4 試験

国内外の腎性貧血治療薬の臨床評価に広く用いられている Hb 濃度を MBA4-4 試験の主要評価項目として設定した。腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発 0930 第 1 号，平成 23 年 9 月 30 日）及び医薬品[redacted]相談の結果に基づき，MBA4-4 試験で標準薬（比較対照薬）であるダルベポエチン アルファに対する非劣性を検討することとした。また，Hb 濃度を指標に維持用量を調節する試験デザインでは，評価期間の平均 Hb 濃度は，治験実施計画書に規定された目標 Hb 濃度に依存はするが，ESA 未治療患者と ESA 治療患者との間で相違はないと考えられた。MBA4-4 試験の非劣性マージンは，ダルベポエチン アルファの第 III 相臨床試験（KRN321-SC/07-A11 試験）[6]の投与開始時 Hb 濃度をプラセボ投与に相当する薬剤効果とし，評価期間の平均 Hb 濃度を ESA 治療に相当する薬剤効果として推定した。すなわち，ESA 未治療時の Hb 濃度は 9.35 g/dL，ダルベポエチン アルファによる治療時の Hb 濃度は 10.86 g/dL と推定し，ESA 治療時と ESA 未治療時の Hb 濃度の差（1.5 g/dL 程度）の 1/2 に相当する 0.75 g/dL を非劣性マージンとして設定した。

上記を踏まえ，MBA4-4 試験の分析感度を，国内で ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象にエポエチン アルファに対する同等性を示した KRN321-SC/07-A11 試験の結果の Hb 濃度と比較して検討した。

MBA4-4 試験の ESA 未治療患者でのダルベポエチン アルファ投与群のベースライン Hb 濃度は 9.69（95% CI：9.48～9.90 g/dL）であり，KRN321-SC/07-A11 試験でのダルベポエチン アルファ投与群の投与開始時 Hb 濃度 9.35 g/dL（95% CI：9.11～9.58 g/dL）と違いはなかった。また，MBA4-4 試験の ESA 治療患者も含めたダルベポエチン アルファ投与群の治験薬投薬率は 100%であり，治験実施計画書で規定された投薬計画は遵守された。さらに，いずれの被験者も，治験実施計画書の規定に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が行われた（「CTD2.7.6.13.4.4.9 項」参照）。その結果，MBA4-4 試験の ESA 未治療患者でのダルベポエチンの評価期間の平均 Hb 濃度は 10.79 g/dL（95% CI：10.62～10.97 g/dL）であり，KRN321-SC/07-A11 試験でのダルベポエチン アルファ投与群の評価期間の Hb 濃度 10.86 g/dL（95% CI：10.69～11.02 g/dL）と違いはなかった。また，ESA 治療患者での評価期間の平均 Hb 濃度は 10.94 g/dL（95% CI：10.77～11.11 g/dL）であり，ESA 未治療患者の平均 Hb 濃度と違いはなかった。主要評価項目に設定した ESA 未治療患者と ESA 治療患者とを統合した評価期間の平均 Hb 濃度は 10.87 g/dL（95% CI：10.75～10.99 g/dL）であった。よって，MBA4-4 試験のダルベポエチン アルファ投与群で Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）で管理されており，ダルベポエチン アルファの有効性が確認されたと考えられた。

以上より，MBA4-4 試験の質が分析感度を阻害する要因はなく，ダルベポエチン アルファは KRN321-SC/07-A11 試験と同様な Hb 濃度を示したことから，MBA4-4 試験は十分な分析感度を有していると考えられた。

(2) MBA4-5 試験

国内外の腎性貧血治療薬の臨床評価に広く用いられている Hb 濃度を MBA4-5 試験の主要評価

項目として設定した。腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発 0930 第 1 号，平成 23 年 9 月 30 日）及び医薬品[redacted]相談の結果に基づき，MBA4-5 試験で標準薬（比較対照薬）であるダルベポエチン アルファに対する非劣性を検討することとした。MBA4-5 試験の非劣性マージンは，HD 患者を対象に国内で実施されたダルベポエチン アルファの臨床試験のうち，第 III 相臨床試験（KRN321/03-A07 試験）[8]のベースライン Hb 濃度をプラセボ投与に相当する薬剤効果とし，第 II/III 相臨床試験（KRN321/02-A03 試験）[7]の評価期間の平均 Hb 濃度を ESA 治療に相当する薬剤効果として推定した。すなわち，ESA 未治療時の Hb 濃度は 8.0 g/dL，ダルベポエチン アルファによる治療時の Hb 濃度は 10.5 g/dL と推定し，ESA 治療時と ESA 未治療時の Hb 濃度の差（2.5 g/dL）の 1/2 に相当する 1.0 g/dL を非劣性マージンとして設定した。

MBA4-5 試験のダルベポエチン アルファ投与群のベースライン Hb 濃度は 10.87 g/dL（95% CI：10.72～11.02 g/dL）であり，国内で HD 患者を対象にエポエチン アルファに対する同等性を示したダルベポエチン アルファの KRN321/02-A03 試験でのダルベポエチン アルファ投与群のベースライン Hb 濃度 10.62 g/dL（95% CI：10.44～10.80 g/dL）と違いはなかった。また，MBA4-5 試験のダルベポエチン アルファ投与群の治験薬投薬率が 100%であった被験者の割合は 96.3%（77/80 名）と高く，治験実施計画書で規定された投薬計画は遵守された。さらに，いずれの被験者も，治験実施計画書の規定に準じて，Hb 濃度及び被験者の安全性を勘案した用量調節が行われた（「CTD2.7.6.15.4.4.6 項」参照）。その結果，MBA4-5 試験でのダルベポエチン アルファ投与群の評価期間の平均 Hb 濃度は 10.85 g/dL（95% CI：10.72～10.98 g/dL）であり，KRN321/02-A03 試験でのダルベポエチン アルファ投与群の評価期間の Hb 濃度 10.58 g/dL（95% CI：10.29～10.87 g/dL）と違いはなかった。よって，MBA4-5 試験でのダルベポエチン アルファ投与群で Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）で管理されており，ダルベポエチン アルファの有効性が確認されたと考えられた。

以上より，MBA4-5 試験の質に分析感度を阻害する要因はなく，ダルベポエチン アルファは KRN321/02-A03 と同様な Hb 濃度を示したことから，MBA4-5 試験は十分な分析感度を有していると考えられた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 貧血改善効果の部分集団解析

2.7.3.3.3.1.1 保存期 CKD 患者での貧血改善効果に対する部分集団解析

ESA 未治療の保存期 CKD 患者の併合データセット［保存期 CKD 患者貧血改善効果併合］を用いて，Week 4 における Hb 濃度の変化量を指標とした貧血改善効果に影響を及ぼす因子を検討した結果を表 81 に示した。

ベースラインの Hb 濃度が低値を示すほど，Week 4 の Hb 濃度の上昇量が大きい傾向が認められた。しかしながら，各カテゴリーでの Hb 濃度の上昇量は 0.15～1.30 g/dL であり，いずれのカテゴリーでも臨床的に問題となるほどの Hb 濃度の上昇は認められなかった。

その他の因子では，Week 4 の Hb 濃度の上昇量に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく，本剤の貧血改善効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

表 81 保存期 CKD 患者貧血改善効果併合を対象にした Week 4 の Hb 濃度変化量（FAS）

因子			Hb 濃度（g/dL）								
			検査値						変化量		
			ベースライン			Week 4			Week 4		
			例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
合計			138	9.69 ± 0.69	[9.58, 9.81]	136	10.18 ± 0.76	[10.05, 10.31]	136	0.49 ± 0.73	[0.37, 0.61]
性別	男		71	9.64 ± 0.73	[9.46, 9.81]	70	10.19 ± 0.84	[9.98, 10.39]	70	0.55 ± 0.79	[0.36, 0.74]
	女		67	9.75 ± 0.64	[9.60, 9.91]	66	10.18 ± 0.67	[10.01, 10.34]	66	0.43 ± 0.65	[0.27, 0.59]
年齢	＜65 歳		30	9.85 ± 0.54	[9.65, 10.05]	30	10.24 ± 0.73	[9.96, 10.51]	30	0.39 ± 0.73	[0.11, 0.66]
	65 歳≦		108	9.65 ± 0.72	[9.51, 9.79]	106	10.17 ± 0.77	[10.02, 10.31]	106	0.52 ± 0.72	[0.38, 0.66]
体重	＜55 kg		53	9.56 ± 0.69	[9.37, 9.75]	52	10.16 ± 0.75	[9.96, 10.37]	52	0.60 ± 0.75	[0.39, 0.81]
	55 kg≦		85	9.78 ± 0.68	[9.63, 9.92]	84	10.19 ± 0.78	[10.02, 10.36]	84	0.42 ± 0.70	[0.27, 0.58]
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎		35	9.82 ± 0.60	[9.61, 10.02]	34	10.12 ± 0.81	[9.83, 10.40]	34	0.31 ± 0.69	[0.07, 0.56]
	糖尿病性腎症		38	9.81 ± 0.74	[9.56, 10.05]	37	10.31 ± 0.87	[10.02, 10.60]	37	0.51 ± 0.75	[0.25, 0.76]
	腎硬化症		37	9.53 ± 0.80	[9.26, 9.80]	37	9.99 ± 0.70	[9.76, 10.22]	37	0.46 ± 0.61	[0.26, 0.66]
	その他		28	9.61 ± 0.50	[9.41, 9.80]	28	10.34 ± 0.57	[10.12, 10.56]	28	0.73 ± 0.83	[0.41, 1.05]
eGFRcreat (mL/分/1.73 m²)	＜15		58	9.58 ± 0.67	[9.41, 9.76]	57	10.14 ± 0.86	[9.91, 10.37]	57	0.56 ± 0.73	[0.37, 0.76]
	15≦～＜30		62	9.74 ± 0.71	[9.56, 9.92]	62	10.26 ± 0.70	[10.09, 10.44]	62	0.52 ± 0.72	[0.34, 0.70]
	30≦～＜60		18	9.88 ± 0.65	[9.56, 10.21]	17	10.01 ± 0.61	[9.70, 10.33]	17	0.15 ± 0.64	[−0.18, 0.48]
	60≦		0	--	--	0	--	--	0	--	--
intact-PTH (pg/mL)	＜60		36	9.79 ± 0.68	[9.56, 10.02]	35	10.12 ± 0.70	[9.88, 10.36]	35	0.35 ± 0.71	[0.10, 0.59]
	60≦～＜240		82	9.65 ± 0.66	[9.51, 9.79]	81	10.16 ± 0.76	[9.99, 10.33]	81	0.51 ± 0.75	[0.34, 0.67]
	240≦		20	9.71 ± 0.83	[9.32, 10.10]	20	10.39 ± 0.89	[9.97, 10.81]	20	0.68 ± 0.63	[0.39, 0.97]
アルブミン (g/dL)	＜3.8		39	9.62 ± 0.68	[9.40, 9.84]	38	10.27 ± 0.68	[10.05, 10.50]	38	0.65 ± 0.75	[0.41, 0.90]
	3.8≦		99	9.72 ± 0.69	[9.58, 9.86]	98	10.15 ± 0.79	[9.99, 10.30]	98	0.43 ± 0.71	[0.29, 0.57]
CRP 定量 (mg/dL)	＜0.30		118	9.69 ± 0.66	[9.57, 9.81]	116	10.16 ± 0.77	[10.01, 10.30]	116	0.47 ± 0.73	[0.34, 0.61]
	0.30≦		20	9.73 ± 0.84	[9.34, 10.12]	20	10.34 ± 0.73	[9.99, 10.68]	20	0.61 ± 0.67	[0.29, 0.92]
Week 0 の鉄関連検査値	TSAT (%)	≦20	22	9.75 ± 0.64	[9.46, 10.03]	22	9.96 ± 0.68	[9.66, 10.26]	22	0.21 ± 0.62	[−0.06, 0.49]
		20＜	116	9.68 ± 0.70	[9.56, 9.81]	114	10.22 ± 0.77	[10.08, 10.37]	114	0.55 ± 0.73	[0.41, 0.68]
	フェリチン (ng/mL)	≦100	61	9.86 ± 0.60	[9.70, 10.01]	59	10.15 ± 0.80	[9.94, 10.36]	59	0.30 ± 0.63	[0.14, 0.47]
		100＜	77	9.57 ± 0.73	[9.40, 9.73]	77	10.20 ± 0.74	[10.04, 10.37]	77	0.64 ± 0.76	[0.46, 0.81]
	ヘプシジン (ng/mL) *1	中央値未満	90	9.86 ± 0.60	[9.74, 9.99]	88	10.24 ± 0.75	[10.08, 10.40]	88	0.39 ± 0.68	[0.24, 0.53]
		中央値以上	48	9.38 ± 0.74	[9.17, 9.60]	48	10.07 ± 0.77	[9.84, 10.29]	48	0.69 ± 0.77	[0.46, 0.91]
Week 0 の Hb 濃度 (g/dL)	＜8		1	7.50	--	1	8.80	--	1	1.30	--
	8≦～＜9		20	8.62 ± 0.25	[8.50, 8.73]	20	9.57 ± 0.94	[9.13, 10.01]	20	0.96 ± 0.95	[0.51, 1.40]
	9≦～＜10		65	9.51 ± 0.27	[9.44, 9.57]	64	10.11 ± 0.59	[9.96, 10.26]	64	0.61 ± 0.58	[0.46, 0.75]
	10≦		52	10.38 ± 0.27	[10.31, 10.46]	51	10.54 ± 0.68	[10.35, 10.73]	51	0.15 ± 0.65	[−0.03, 0.33]

--：算出せず
*1：保存期 CKD 患者貧血改善効果併合の被験者と保存期 CKD 患者切替え効果併合の被験者を併せた被験者の中央値で層別
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 6-1

2.7.3.3.3.1.2 血液透析患者での貧血改善効果に対する部分集団解析

ESA 未治療の HD 患者（MBA4-6 試験）の Week 4 の Hb 濃度の変化量を指標として，貧血改善効果に影響を及ぼす因子を検討した結果を表 82 に示した。ESA を休薬した HD 患者（MBA3-2 試験）では，ESA 未治療の HD 患者（MBA4-6 試験）と比較して治験薬投与前の ESA 使用状況が異なるため，両試験の併合は行わずに，試験ごとに部分集団解析を実施した。本項では，保存期 CKD 患者で貧血改善効果を評価した際の試験デザインにより近い MBA4-6 試験の結果を用いて分析した。MBA3-2 試験の結果は付表 8 に示した。

MBA4-6 試験では，Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満のカテゴリーで Hb 濃度の上昇量が大きくなる傾向にあった。

その他の因子でも，Week 4 の Hb 濃度の上昇量にカテゴリー間で多少の相違が見られたが，カテゴリー間の被験者数に偏りがあり，本剤の貧血改善効果に対して臨床的に留意すべき明らかな違いは認められなかった。

表 82 ESA 未治療の HD 患者（MBA4-6 試験）の Week 4 の Hb 濃度変化量（FAS）

因子			Hb 濃度（g/dL）								
			検査値						変化量		
			ベースライン			Week 4			Week 4		
			例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
合計			34	8.51 ± 0.75	[8.25, 8.78]	34	9.72 ± 1.11	[9.33, 10.11]	34	1.21 ± 0.98	[0.87, 1.55]
性別	男		25	8.69 ± 0.76	[8.38, 9.01]	25	9.86 ± 1.15	[9.39, 10.33]	25	1.17 ± 0.99	[0.76, 1.58]
	女		9	8.02 ± 0.47	[7.66, 8.39]	9	9.33 ± 0.96	[8.60, 10.07]	9	1.31 ± 0.98	[0.56, 2.06]
年齢	＜65 歳		16	8.48 ± 0.74	[8.09, 8.87]	16	9.75 ± 1.03	[9.20, 10.30]	16	1.27 ± 0.94	[0.77, 1.77]
	65 歳≦		18	8.54 ± 0.78	[8.16, 8.93]	18	9.69 ± 1.21	[9.09, 10.29]	18	1.15 ± 1.03	[0.64, 1.66]
体重	＜55 kg		14	8.19 ± 0.55	[7.87, 8.50]	14	9.71 ± 1.25	[8.98, 10.43]	14	1.52 ± 1.16	[0.85, 2.19]
	55 kg≦		20	8.75 ± 0.80	[8.37, 9.12]	20	9.73 ± 1.03	[9.25, 10.21]	20	0.99 ± 0.78	[0.62, 1.35]
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎		6	8.48 ± 0.69	[7.76, 9.21]	6	8.88 ± 0.67	[8.18, 9.58]	6	0.40 ± 0.55	[−0.18, 0.98]
	糖尿病性腎症		14	8.54 ± 0.95	[7.99, 9.08]	14	9.91 ± 0.97	[9.35, 10.47]	14	1.37 ± 0.92	[0.84, 1.90]
	腎硬化症		8	8.30 ± 0.45	[7.93, 8.67]	8	9.36 ± 0.86	[8.64, 10.08]	8	1.06 ± 0.96	[0.26, 1.86]
	その他		6	8.78 ± 0.68	[8.07, 9.50]	6	10.60 ± 1.45	[9.07, 12.13]	6	1.82 ± 1.09	[0.67, 2.96]
血液透析歴	＜1 年		15	8.47 ± 0.66	[8.10, 8.83]	15	9.67 ± 1.07	[9.07, 10.26]	15	1.20 ± 0.79	[0.76, 1.64]
	1 年≦		19	8.55 ± 0.83	[8.15, 8.95]	19	9.76 ± 1.16	[9.20, 10.32]	19	1.21 ± 1.12	[0.67, 1.75]
intact-PTH (pg/mL)	＜60		5	8.40 ± 0.93	[7.25, 9.55]	5	9.20 ± 0.85	[8.15, 10.25]	5	0.80 ± 0.98	[−0.41, 2.01]
	60≦～＜240		23	8.45 ± 0.78	[8.11, 8.79]	23	9.75 ± 1.24	[9.21, 10.29]	23	1.30 ± 1.04	[0.85, 1.75]
	240≦		6	8.85 ± 0.39	[8.44, 9.26]	6	10.03 ± 0.60	[9.41, 10.66]	6	1.18 ± 0.76	[0.38, 1.98]
アルブミン (g/dL)	＜3.8		27	8.41 ± 0.78	[8.10, 8.72]	27	9.76 ± 1.20	[9.29, 10.23]	27	1.35 ± 1.02	[0.94, 1.75]
	3.8≦		7	8.91 ± 0.47	[8.48, 9.35]	7	9.57 ± 0.73	[8.90, 10.24]	7	0.66 ± 0.51	[0.18, 1.13]
CRP 定量 (mg/dL)	＜0.30		30	8.46 ± 0.77	[8.17, 8.75]	30	9.57 ± 0.95	[9.22, 9.93]	30	1.11 ± 0.87	[0.79, 1.44]
	0.30≦		4	8.93 ± 0.45	[8.21, 9.64]	4	10.83 ± 1.72	[8.09, 13.56]	4	1.90 ± 1.55	[−0.57, 4.37]
Week 0 の鉄関連検査値 TSAT（%）		≦20	3	9.33 ± 0.65	[7.72, 10.95]	3	10.13 ± 1.55	[6.28, 13.98]	3	0.80 ± 1.39	[−2.65, 4.25]
		20＜	31	8.44 ± 0.72	[8.17, 8.70]	31	9.68 ± 1.08	[9.28, 10.08]	31	1.25 ± 0.95	[0.90, 1.59]
	フェリチン (ng/mL)	≦100	6	9.25 ± 0.53	[8.69, 9.81]	6	10.15 ± 1.01	[9.09, 11.21]	6	0.90 ± 0.91	[−0.05, 1.85]
		100＜	28	8.36 ± 0.70	[8.09, 8.63]	28	9.63 ± 1.13	[9.19, 10.06]	28	1.27 ± 0.99	[0.89, 1.66]
	ヘプシジン (ng/mL) *1	中央値未満	10	9.26 ± 0.41	[8.97, 9.55]	10	10.13 ± 0.82	[9.54, 10.72]	10	0.87 ± 0.80	[0.30, 1.44]
		中央値以上	24	8.20 ± 0.63	[7.94, 8.47]	24	9.55 ± 1.18	[9.05, 10.05]	24	1.35 ± 1.02	[0.91, 1.78]
Week 0 の Hb 濃度 (g/dL)	＜8		6	7.42 ± 0.42	[6.98, 7.85]	6	9.40 ± 1.03	[8.32, 10.48]	6	1.98 ± 0.72	[1.23, 2.74]
	8≦～＜9		17	8.35 ± 0.27	[8.21, 8.48]	17	9.28 ± 0.94	[8.80, 9.77]	17	0.94 ± 0.89	[0.48, 1.40]
	9≦～＜10		10	9.31 ± 0.19	[9.17, 9.45]	10	10.62 ± 1.00	[9.90, 11.34]	10	1.31 ± 1.05	[0.56, 2.06]
	10≦		1	10.00	--	1	10.10	--	1	0.10	--

--：算出せず
*1：ESA を休薬した HD 患者，ESA 未治療の HD 患者，HD 患者切替え効果併合の被験者を併せた被験者の中央値で層別
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 8-1

2.7.3.3.3.2 切替え効果の部分集団解析

2.7.3.3.3.2.1 保存期 CKD 患者での切替え効果に対する部分集団解析

ESA 治療中の保存期 CKD 患者の併合データセット［保存期 CKD 患者切替え効果併合］を用いて，Week 4 における Hb 濃度の変化量を指標とした切替え効果に影響を及ぼす因子を検討した結果を表 83 に示した。

ダルベポエチン アルファ及びエポエチン ベータ ペゴルでは前観察期中の使用量が多いカテゴリーほど，Week 4 の Hb 濃度の低下量が大きくなる傾向が認められた。しかしながら，各 ESA の使用量のいずれのカテゴリーでも Hb 濃度は安定して維持されており，前観察期中に使用された ESA の使用量が，Week 4 の Hb 濃度の変化量に対して臨床的意義のある差異は認められなかった。

その他の因子では，Week 4 の Hb 濃度の上昇量に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく，ESA からの切替え効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

表 83 保存期 CKD 患者切替え効果併合を対象にした Week 4 における Hb 濃度変化量（FAS）

因子		Hb 濃度（g/dL）								
		検査値						変化量		
		ベースライン			Week 4			Week 4		
		例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
合計		198	10.84 ± 0.82	[10.73, 10.96]	198	10.63 ± 1.00	[10.49, 10.77]	198	−0.21 ± 0.75	[−0.32, −0.10]
性別	男	115	10.85 ± 0.83	[10.70, 11.01]	115	10.65 ± 1.00	[10.46, 10.84]	115	−0.20 ± 0.76	[−0.35, −0.06]
	女	83	10.82 ± 0.82	[10.65, 11.00]	83	10.61 ± 1.00	[10.39, 10.82]	83	−0.22 ± 0.74	[−0.38, −0.06]
年齢	＜65 歳	42	10.74 ± 0.87	[10.46, 11.01]	42	10.38 ± 1.05	[10.06, 10.71]	42	−0.35 ± 0.96	[−0.65, −0.05]
	65 歳≦	156	10.87 ± 0.81	[10.74, 11.00]	156	10.70 ± 0.98	[10.54, 10.85]	156	−0.17 ± 0.68	[−0.28, −0.06]
体重	＜55 kg	70	10.95 ± 0.75	[10.77, 11.13]	70	10.86 ± 0.97	[10.63, 11.09]	70	−0.09 ± 0.74	[−0.26, 0.09]
	55 kg≦	128	10.78 ± 0.86	[10.63, 10.93]	128	10.51 ± 1.00	[10.33, 10.68]	128	−0.28 ± 0.75	[−0.41, −0.15]
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	51	10.97 ± 0.63	[10.80, 11.15]	51	10.76 ± 0.90	[10.50, 11.01]	51	−0.22 ± 0.71	[−0.42, −0.02]
	糖尿病性腎症	59	10.81 ± 0.92	[10.57, 11.05]	59	10.46 ± 1.05	[10.18, 10.73]	59	−0.35 ± 0.79	[−0.56, −0.14]
	腎硬化症	53	10.73 ± 0.87	[10.49, 10.97]	53	10.59 ± 1.04	[10.31, 10.88]	53	−0.13 ± 0.74	[−0.34, 0.07]
	その他	35	10.87 ± 0.84	[10.58, 11.16]	35	10.80 ± 0.99	[10.46, 11.14]	35	−0.08 ± 0.74	[−0.33, 0.18]
eGFRcreat (mL/分/1.73 m²)	＜15	102	10.74 ± 0.76	[10.59, 10.89]	102	10.58 ± 1.04	[10.37, 10.78]	102	−0.17 ± 0.75	[−0.31, −0.02]
	15≦～＜30	84	10.90 ± 0.88	[10.71, 11.09]	84	10.67 ± 0.97	[10.46, 10.88]	84	−0.23 ± 0.76	[−0.39, −0.06]
	30≦～＜60	12	11.28 ± 0.77	[10.79, 11.77]	12	10.81 ± 0.94	[10.21, 11.41]	12	−0.47 ± 0.69	[−0.91, −0.03]
	60≦	0	--	--	0	--	--	0	--	--
intact-PTH (pg/mL)	＜60	39	11.19 ± 0.85	[10.92, 11.47]	39	10.79 ± 0.96	[10.48, 11.10]	39	−0.40 ± 0.69	[−0.62, −0.18]
	60≦～＜240	118	10.75 ± 0.80	[10.60, 10.90]	118	10.61 ± 0.97	[10.43, 10.78]	118	−0.14 ± 0.72	[−0.27, −0.01]
	240≦	41	10.77 ± 0.78	[10.53, 11.02]	41	10.55 ± 1.12	[10.19, 10.90]	41	−0.22 ± 0.87	[−0.50, 0.05]
アルブミン (g/dL)	＜3.8	73	10.76 ± 0.83	[10.57, 10.96]	73	10.55 ± 0.97	[10.32, 10.78]	73	−0.21 ± 0.75	[−0.39, −0.04]
	3.8≦	125	10.89 ± 0.82	[10.74, 11.03]	125	10.68 ± 1.02	[10.50, 10.86]	125	−0.21 ± 0.75	[−0.34, −0.08]
CRP 定量 (mg/dL)	＜0.30	170	10.87 ± 0.82	[10.75, 10.99]	170	10.62 ± 1.02	[10.47, 10.77]	170	−0.25 ± 0.77	[−0.37, −0.13]
	0.30≦	28	10.67 ± 0.83	[10.35, 10.99]	28	10.70 ± 0.89	[10.35, 11.05]	28	0.03 ± 0.57	[−0.19, 0.25]

--：該当なし
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 6-2

表 83 保存期 CKD 患者切替え効果併合を対象にした Week 4 における Hb 濃度変化量（FAS）（続き）

因子			Hb 濃度（g/dL）								
			検査値						変化量		
			ベースライン			Week 4			Week 4		
			例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
Week 0 の鉄関連検査値	TSAT（%）	≦20	18	10.79 ± 0.89	[10.35, 11.23]	18	10.78 ± 1.09	[10.24, 11.32]	18	−0.01 ± 0.83	[−0.42, 0.40]
		20<	180	10.85 ± 0.82	[10.73, 10.97]	180	10.62 ± 0.99	[10.47, 10.76]	180	−0.23 ± 0.74	[−0.34, −0.12]
	フェリチン（ng/mL）	≦100	66	10.89 ± 0.75	[10.71, 11.07]	66	10.89 ± 0.91	[10.67, 11.12]	66	0.00 ± 0.70	[−0.17, 0.17]
		100<	132	10.82 ± 0.86	[10.67, 10.97]	132	10.50 ± 1.02	[10.33, 10.68]	132	−0.32 ± 0.76	[−0.45, −0.19]
	ヘプシジン（ng/mL）*1	中央値未満	84	10.88 ± 0.76	[10.72, 11.05]	84	10.91 ± 0.94	[10.71, 11.12]	84	0.03 ± 0.65	[−0.11, 0.17]
		中央値以上	114	10.81 ± 0.87	[10.65, 10.97]	114	10.42 ± 0.99	[10.24, 10.61]	114	−0.38 ± 0.78	[−0.53, −0.24]
Week 0 の Hb 濃度（g/dL）		<10.0	27	9.61 ± 0.32	[9.48, 9.74]	27	9.59 ± 0.82	[9.26, 9.91]	27	−0.02 ± 0.79	[−0.33, 0.29]
		10.0≦～<11.0	80	10.44 ± 0.28	[10.37, 10.50]	80	10.26 ± 0.71	[10.10, 10.42]	80	−0.18 ± 0.64	[−0.32, −0.03]
		11.0≦～≦12.0	78	11.41 ± 0.32	[11.34, 11.48]	78	11.17 ± 0.78	[10.99, 11.34]	78	−0.25 ± 0.79	[−0.42, −0.07]
		12.0<	13	12.46 ± 0.50	[12.16, 12.76]	13	11.86 ± 0.92	[11.31, 12.42]	13	−0.60 ± 0.97	[−1.19, −0.01]
前観察期間中の ESA 使用量	rHuEPO（IU/2 weeks）	<6000	4	10.96 ± 0.90	[9.52, 12.40]	4	11.18 ± 0.63	[10.17, 12.18]	4	0.22 ± 0.38	[−0.38, 0.81]
		6000≦～<12000	3	11.11 ± 0.93	[8.79, 13.43]	3	11.07 ± 1.25	[7.96, 14.17]	3	−0.04 ± 0.78	[−1.99, 1.90]
		12000≦	0	--	--	0	--	--	0	--	--
	ダルベポエチンアルファ（μg/4 weeks）	<60	35	10.81 ± 0.62	[10.60, 11.02]	35	10.75 ± 0.72	[10.50, 11.00]	35	−0.06 ± 0.66	[−0.29, 0.16]
		60≦～<120	35	10.84 ± 0.94	[10.52, 11.17]	35	10.74 ± 1.07	[10.37, 11.11]	35	−0.10 ± 0.84	[−0.39, 0.18]
		120≦	22	10.83 ± 0.94	[10.41, 11.24]	22	10.24 ± 0.99	[9.80, 10.68]	22	−0.59 ± 0.76	[−0.93, −0.26]
	エポエチンベータペゴル（μg/4 weeks）	<75	56	10.77 ± 0.79	[10.56, 10.98]	56	10.66 ± 1.00	[10.39, 10.93]	56	−0.11 ± 0.58	[−0.26, 0.05]
		75≦～<150	34	10.93 ± 0.81	[10.65, 11.21]	34	10.51 ± 1.09	[10.13, 10.89]	34	−0.42 ± 0.92	[−0.74, −0.10]
		150≦	9	10.94 ± 1.18	[10.04, 11.85]	9	10.62 ± 1.33	[9.60, 11.65]	9	−0.32 ± 0.77	[−0.91, 0.27]
	換算 ESA 使用量*2	中央値未満	95	10.79 ± 0.73	[10.64, 10.94]	95	10.71 ± 0.90	[10.53, 10.90]	95	−0.08 ± 0.60	[−0.20, 0.04]
		中央値以上	103	10.89 ± 0.90	[10.71, 11.06]	103	10.56 ± 1.08	[10.34, 10.77]	103	−0.33 ± 0.85	[−0.50, −0.16]

--：該当なし
*1：保存期 CKD 患者貧血改善効果併合の被験者と保存期 CKD 患者切替え効果併合の被験者を併せた被験者の中央値で層別
*2：「Equivalent IU/週」を算出する。rHuEPO (Epoetin Alfa, Beta or Kappa)(IU/週)：ダルベポエチン アルファ(μg/週)：エポエチンベータ ペゴル(μg/週)＝[redacted],
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 6-2

2.7.3.3.3.2.2 腹膜透析患者での切替え効果に対する部分集団解析

ESA 治療中の PD 患者（MBA4-3 試験）の Week 4 における Hb 濃度の変化量を指標とした切替え効果に影響を及ぼす因子を検討した結果を表 84 に示した。

いずれの因子でも Week 4 の Hb 濃度の変化量に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく，ESA からの切替え効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

表 84 ESA 治療中の PD 患者の Week 4 における Hb 濃度変化量（FAS）

因子			Hb 濃度（g/dL）								
			検査値						変化量		
			ベースライン			Week 4			Week 4		
			例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
合計			40	11.02 ± 0.82	[10.76, 11.28]	40	10.45 ± 0.90	[10.16, 10.74]	40	−0.58 ± 0.66	[−0.79, −0.36]
性別	男		29	11.07 ± 0.82	[10.75, 11.38]	29	10.45 ± 1.02	[10.06, 10.84]	29	−0.61 ± 0.63	[−0.85, −0.37]
	女		11	10.91 ± 0.84	[10.34, 11.47]	11	10.44 ± 0.52	[10.09, 10.79]	11	−0.47 ± 0.76	[−0.98, 0.04]
年齢	＜65 歳		17	11.15 ± 0.80	[10.74, 11.57]	17	10.52 ± 0.90	[10.06, 10.99]	17	−0.63 ± 0.59	[−0.93, −0.33]
	65 歳≦		23	10.93 ± 0.84	[10.56, 11.29]	23	10.39 ± 0.93	[9.99, 10.79]	23	−0.53 ± 0.72	[−0.85, −0.22]
体重	＜55 kg		6	10.75 ± 0.98	[9.72, 11.78]	6	9.77 ± 0.79	[8.94, 10.59]	6	−0.98 ± 0.73	[−1.75, −0.22]
	55 kg≦		34	11.07 ± 0.79	[10.79, 11.35]	34	10.57 ± 0.88	[10.26, 10.87]	34	−0.50 ± 0.63	[−0.72, −0.28]
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎		16	10.91 ± 0.82	[10.47, 11.35]	16	10.16 ± 0.91	[9.67, 10.64]	16	−0.76 ± 0.70	[−1.13, −0.38]
	糖尿病性腎症		15	10.97 ± 0.93	[10.46, 11.49]	15	10.44 ± 0.91	[9.94, 10.94]	15	−0.53 ± 0.70	[−0.92, −0.14]
	腎硬化症		7	11.17 ± 0.66	[10.56, 11.78]	7	10.86 ± 0.59	[10.31, 11.40]	7	−0.31 ± 0.17	[−0.47, −0.16]
	その他		2	11.75	--	2	11.40	--	2	−0.35	--
腹膜透析歴	＜3 年		19	11.13 ± 0.78	[10.75, 11.50]	19	10.29 ± 1.03	[9.80, 10.79]	19	−0.83 ± 0.63	[−1.13, −0.53]
	3 年≦		21	10.93 ± 0.86	[10.54, 11.32]	21	10.59 ± 0.78	[10.23, 10.94]	21	−0.34 ± 0.62	[−0.62, −0.06]
intact-PTH (pg/mL)	＜60		2	10.40	--	2	9.30	--	2	−1.10	--
	60≦～＜240		26	10.94 ± 0.67	[10.67, 11.21]	26	10.50 ± 0.73	[10.21, 10.79]	26	−0.44 ± 0.60	[−0.68, −0.20]
	240≦		12	11.31 ± 1.08	[10.62, 11.99]	12	10.53 ± 1.07	[9.84, 11.21]	12	−0.78 ± 0.67	[−1.21, −0.36]
アルブミン (g/dL)	＜3.8		35	10.98 ± 0.86	[10.69, 11.27]	35	10.41 ± 0.95	[10.08, 10.74]	35	−0.57 ± 0.68	[−0.81, −0.34]
	3.8≦		5	11.32 ± 0.42	[10.80, 11.84]	5	10.72 ± 0.36	[10.28, 11.16]	5	−0.60 ± 0.55	[−1.28, 0.08]
CRP 定量 (mg/dL)	＜0.30		32	11.21 ± 0.69	[10.96, 11.46]	32	10.56 ± 0.91	[10.23, 10.89]	32	−0.65 ± 0.64	[−0.88, −0.42]
	0.30≦		8	10.29 ± 0.92	[9.52, 11.06]	8	10.01 ± 0.77	[9.37, 10.65]	8	−0.28 ± 0.68	[−0.84, 0.29]
Week 0 の鉄関連検査値	TSAT（%）	≦20	1	9.20	--	1	10.20	--	1	1.00	--
		20＜	39	11.07 ± 0.77	[10.82, 11.32]	39	10.45 ± 0.92	[10.16, 10.75]	39	−0.62 ± 0.62	[−0.82, −0.42]
	フェリチン (ng/mL)	≦100	6	11.43 ± 0.64	[10.76, 12.11]	6	11.35 ± 0.61	[10.71, 11.99]	6	−0.08 ± 0.41	[−0.51, 0.34]
		100＜	34	10.95 ± 0.83	[10.66, 11.24]	34	10.29 ± 0.86	[9.99, 10.59]	34	−0.66 ± 0.66	[−0.89, −0.43]
	ヘプシジン (ng/mL)	中央値未満	19	11.43 ± 0.74	[11.07, 11.78]	19	10.92 ± 0.68	[10.59, 11.25]	19	−0.51 ± 0.60	[−0.79, −0.22]
		中央値以上	21	10.66 ± 0.72	[10.33, 10.98]	21	10.02 ± 0.88	[9.62, 10.42]	21	−0.64 ± 0.72	[−0.97, −0.31]
Week 0 の Hb 濃度 (g/dL)	＜10.0		3	9.40 ± 0.44	[8.32, 10.48]	3	9.60 ± 1.04	[7.02, 12.18]	3	0.20 ± 0.85	[−1.92, 2.32]
	10.0≦～＜11.0		17	10.56 ± 0.34	[10.39, 10.73]	17	10.04 ± 0.83	[9.61, 10.46]	17	−0.52 ± 0.68	[−0.87, −0.17]
	11.0≦～≦12.0		16	11.48 ± 0.26	[11.34, 11.61]	16	10.79 ± 0.56	[10.49, 11.08]	16	−0.69 ± 0.53	[−0.97, −0.40]
	12.0＜		4	12.40 ± 0.42	[11.72, 13.08]	4	11.48 ± 0.98	[9.91, 13.04]	4	−0.93 ± 0.67	[−1.98, 0.13]

--：算出せず
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 8-2

表 84 ESA 治療中の PD 患者の Week 4 における Hb 濃度変化量（FAS）（続き）

因子			Hb 濃度（g/dL）								
			検査値						変化量		
			ベースライン			Week 4			Week 4		
			例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
前観察期間中の ESA 使用量	rHuEPO (IU/2 weeks)	＜6000	0	--	--	0	--	--	0	--	--
		6000≦～＜12000	0	--	--	0	--	--	0	--	--
		12000≦	0	--	--	0	--	--	0	--	--
	ダルベポエチンアルファ (μg/4 weeks)	＜60	1	10.20	--	1	9.50	--	1	−0.70	--
		60≦～＜120	4	11.05 ± 0.51	[10.24, 11.86]	4	10.33 ± 0.71	[9.19, 11.46]	4	−0.73 ± 0.54	[−1.58, 0.13]
		120≦	9	10.86 ± 0.46	[10.51, 11.21]	9	10.23 ± 0.85	[9.58, 10.88]	9	−0.62 ± 0.50	[−1.01, −0.23]
	エポエチンベータペゴル (μg/4 weeks)	＜75	6	11.53 ± 0.83	[10.67, 12.40]	6	11.23 ± 0.81	[10.38, 12.09]	6	−0.30 ± 0.53	[−0.86, 0.26]
		75≦～＜150	13	11.26 ± 0.94	[10.70, 11.83]	13	10.64 ± 0.66	[10.24, 11.04]	13	−0.62 ± 0.82	[−1.12, −0.13]
		150≦	7	10.46 ± 0.85	[9.67, 11.25]	7	9.90 ± 1.19	[8.80, 11.00]	7	−0.56 ± 0.82	[−1.31, 0.20]
	換算 ESA 使用量*1	中央値未満	7	11.34 ± 0.91	[10.50, 12.18]	7	10.99 ± 0.99	[10.07, 11.90]	7	−0.36 ± 0.51	[−0.83, 0.11]
		中央値以上	33	10.95 ± 0.80	[10.67, 11.24]	33	10.33 ± 0.86	[10.03, 10.64]	33	−0.62 ± 0.69	[−0.86, −0.38]

--：該当なし，又は算出せず
*1：「Equivalent IU/週」を算出する。rHuEPO (Epoetin Alfa, Beta or Kappa)(IU/週)：ダルベポエチン アルファ(μg/週)：エポエチン ベータ ペゴル(μg/週)＝[redacted]，
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 8-2

2.7.3.3.3.2.3 血液透析患者での切替え効果に対する部分集団解析

ESA 治療中の HD 患者のデータセット［HD 患者切替え効果併合］を用いて，Week 4 における Hb 濃度の変化量を指標とした切替え効果に影響を及ぼす因子を検討した結果を表 85 に示した。

rHuEPO 及びダルベポエチン アルファでは，前観察期中の使用量が少ないカテゴリーほど，Week 4 の Hb 濃度の上昇量が大きくなる傾向が認められた。しかしながら，各 ESA の使用量のいずれのカテゴリーでも Hb 濃度は安定して維持されており，前観察期中に使用された ESA の使用量が，Week 4 の Hb 濃度の変化量に対して臨床的意義のある差異は認められなかった。

その他の因子では，Week 4 の Hb 濃度の変化量に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく，ESA からの切替え効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

表 85 HD 患者切替え効果併合を対象にした Week 4 における Hb 濃度変化量（FAS）

因子		Hb 濃度（g/dL）								
		検査値						変化量		
		ベースライン			Week 4			Week 4		
		例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
合計		261	10.65 ± 0.73	[10.57, 10.74]	258	10.87 ± 1.10	[10.74, 11.01]	258	0.23 ± 0.92	[0.11, 0.34]
性別	男	172	10.69 ± 0.75	[10.57, 10.80]	169	10.96 ± 1.10	[10.80, 11.13]	169	0.28 ± 0.94	[0.14, 0.43]
	女	89	10.59 ± 0.67	[10.45, 10.73]	89	10.71 ± 1.08	[10.48, 10.93]	89	0.11 ± 0.88	[−0.07, 0.30]
年齢	＜65 歳	118	10.65 ± 0.76	[10.51, 10.79]	116	10.68 ± 1.18	[10.47, 10.90]	116	0.03 ± 0.96	[−0.14, 0.21]
	65 歳≦	143	10.65 ± 0.70	[10.54, 10.77]	142	11.03 ± 1.02	[10.86, 11.20]	142	0.38 ± 0.86	[0.24, 0.53]
体重	＜55 kg	82	10.65 ± 0.81	[10.47, 10.83]	81	10.86 ± 1.17	[10.61, 11.12]	81	0.23 ± 0.87	[0.03, 0.42]
	55 kg≦	179	10.66 ± 0.68	[10.56, 10.76]	177	10.88 ± 1.07	[10.72, 11.04]	177	0.22 ± 0.95	[0.08, 0.36]
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	101	10.63 ± 0.80	[10.47, 10.78]	99	10.73 ± 1.15	[10.50, 10.96]	99	0.11 ± 0.86	[−0.06, 0.28]
	糖尿病性腎症	84	10.69 ± 0.68	[10.54, 10.84]	83	10.83 ± 1.02	[10.61, 11.06]	83	0.16 ± 0.90	[−0.04, 0.35]
	腎硬化症	26	10.56 ± 0.69	[10.28, 10.84]	26	11.08 ± 1.36	[10.53, 11.63]	26	0.52 ± 1.19	[0.04, 1.00]
	その他	50	10.70 ± 0.67	[10.51, 10.89]	50	11.12 ± 0.95	[10.85, 11.39]	50	0.42 ± 0.88	[0.17, 0.67]
血液透析歴	＜7 年	148	10.68 ± 0.70	[10.56, 10.79]	146	10.86 ± 1.15	[10.68, 11.05]	146	0.20 ± 0.94	[0.04, 0.35]
	7 年≦	113	10.63 ± 0.75	[10.48, 10.77]	112	10.89 ± 1.04	[10.69, 11.08]	112	0.26 ± 0.89	[0.09, 0.43]
intact-PTH (pg/mL)	＜60	38	10.56 ± 0.68	[10.33, 10.78]	37	10.92 ± 1.10	[10.56, 11.29]	37	0.39 ± 0.87	[0.10, 0.68]
	60≦～＜240	182	10.67 ± 0.72	[10.57, 10.78]	182	10.85 ± 1.10	[10.69, 11.01]	182	0.18 ± 0.94	[0.04, 0.31]
	240≦	41	10.66 ± 0.81	[10.40, 10.91]	39	10.95 ± 1.14	[10.58, 11.32]	39	0.30 ± 0.88	[0.01, 0.59]
アルブミン (g/dL)	＜3.8	186	10.66 ± 0.71	[10.56, 10.76]	186	11.02 ± 1.08	[10.86, 11.17]	186	0.36 ± 0.89	[0.23, 0.48]
	3.8≦	75	10.64 ± 0.77	[10.46, 10.81]	72	10.51 ± 1.09	[10.25, 10.77]	72	−0.11 ± 0.91	[−0.33, 0.10]
CRP 定量 (mg/dL)	＜0.30	221	10.67 ± 0.73	[10.57, 10.76]	218	10.89 ± 1.11	[10.74, 11.04]	218	0.22 ± 0.92	[0.10, 0.35]
	0.30≦	40	10.58 ± 0.72	[10.35, 10.81]	40	10.81 ± 1.06	[10.47, 11.15]	40	0.23 ± 0.93	[−0.06, 0.53]

Source：CTD5.3.5.3-2 Table 8-3

表 85 HD 患者切替え効果併合を対象にした Week 4 における Hb 濃度変化量（FAS）（続き）

因子			Hb 濃度（g/dL） 検査値 ベースライン 例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	Week 4 例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	変化量 Week 4 例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
Week 0 の鉄関連検査値	TSAT（%）	≦20	54	10.53 ± 0.78	[10.32, 10.75]	54	10.79 ± 1.02	[10.51, 11.07]	54	0.26 ± 0.81	[0.04, 0.48]
		20<	201	10.67 ± 0.70	[10.57, 10.76]	198	10.88 ± 1.13	[10.73, 11.04]	198	0.22 ± 0.95	[0.09, 0.36]
	フェリチン（ng/mL）	≦100	116	10.76 ± 0.74	[10.63, 10.90]	113	10.95 ± 1.06	[10.75, 11.15]	113	0.19 ± 0.82	[0.04, 0.35]
		100<	145	10.57 ± 0.71	[10.45, 10.68]	145	10.82 ± 1.13	[10.63, 11.00]	145	0.25 ± 0.99	[0.09, 0.41]
	ヘプシジン（ng/mL）*1	中央値未満	164	10.75 ± 0.73	[10.64, 10.87]	161	11.03 ± 1.09	[10.87, 11.20]	161	0.29 ± 0.90	[0.15, 0.42]
		中央値以上	97	10.48 ± 0.68	[10.35, 10.62]	97	10.61 ± 1.07	[10.39, 10.83]	97	0.13 ± 0.96	[−0.07, 0.32]
Week 0 の Hb 濃度（g/dL）		<10.0	47	9.62 ± 0.26	[9.54, 9.69]	47	10.10 ± 1.04	[9.79, 10.41]	47	0.48 ± 0.96	[0.20, 0.76]
		10.0≦～<11.0	124	10.48 ± 0.27	[10.43, 10.53]	123	10.71 ± 0.97	[10.54, 10.89]	123	0.23 ± 0.95	[0.06, 0.40]
		11.0≦～<12.0	83	11.34 ± 0.24	[11.29, 11.40]	81	11.44 ± 0.86	[11.25, 11.63]	81	0.10 ± 0.82	[−0.08, 0.28]
		12.0≦	7	12.51 ± 0.52	[12.04, 12.99]	7	12.34 ± 1.52	[10.94, 13.75]	7	−0.17 ± 1.17	[−1.25, 0.91]
前観察期間中の ESA 使用量	rHuEPO（IU/week）	<3000	46	10.57 ± 0.78	[10.34, 10.80]	46	11.31 ± 1.03	[11.00, 11.62]	46	0.74 ± 0.80	[0.50, 0.97]
		3000≦～<6000	57	10.53 ± 0.62	[10.37, 10.70]	57	10.71 ± 1.08	[10.43, 11.00]	57	0.18 ± 0.96	[−0.07, 0.44]
		6000≦	26	10.45 ± 0.51	[10.24, 10.66]	26	10.50 ± 1.08	[10.07, 10.94]	26	0.06 ± 0.95	[−0.33, 0.44]
	ダルベポエチンアルファ（μg/week）	<15	55	10.69 ± 0.71	[10.50, 10.88]	53	11.03 ± 0.88	[10.79, 11.27]	53	0.34 ± 0.78	[0.13, 0.56]
		15≦～<30	30	10.95 ± 0.64	[10.71, 11.19]	30	10.87 ± 0.88	[10.54, 11.20]	30	−0.07 ± 0.72	[−0.34, 0.19]
		30≦	23	10.67 ± 0.81	[10.32, 11.02]	23	10.37 ± 1.37	[9.78, 10.97]	23	−0.30 ± 0.95	[−0.71, 0.11]
	エポエチンベータペゴル（μg/4 weeks）	<75	7	10.80 ± 0.75	[10.10, 11.50]	7	11.19 ± 1.13	[10.14, 12.23]	7	0.39 ± 0.95	[−0.50, 1.27]
		75≦～<150	11	10.90 ± 1.13	[10.14, 11.66]	10	10.68 ± 1.72	[9.45, 11.91]	10	−0.18 ± 1.15	[−1.00, 0.64]
		150≦	6	10.85 ± 1.11	[9.68, 12.02]	6	11.25 ± 1.35	[9.84, 12.66]	6	0.40 ± 1.14	[−0.80, 1.60]
	換算 ESA 使用量*2	中央値未満	108	10.65 ± 0.74	[10.51, 10.79]	106	11.16 ± 0.96	[10.97, 11.34]	106	0.52 ± 0.81	[0.36, 0.67]
		中央値以上	153	10.66 ± 0.72	[10.54, 10.77]	152	10.68 ± 1.15	[10.49, 10.86]	152	0.02 ± 0.94	[−0.13, 0.17]

*1：ESA を休薬した HD 患者，ESA 未治療の HD 患者，HD 患者切替え効果併合の被験者を併せた被験者の中央値で層別
*2：「Equivalent IU/週」を算出する。rHuEPO (Epoetin Alfa, Beta or Kappa)(IU/週)：ダルベポエチン アルファ(μg/週)：エポエチンベータ ペゴル(μg/週)＝[redacted]，
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 8-3

2.7.3.3.3.3 維持効果の部分集団解析

2.7.3.3.3.3.1 保存期 CKD 患者での維持効果に対する部分集団解析

長期投与時の保存期 CKD 患者の併合データセット[保存期 CKD 患者維持効果併合]を用いて，24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量を指標とした維持効果に影響を及ぼす因子を検討した結果を表 86 に示した。

いずれの因子でも評価期間の平均 Hb 濃度に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく，維持効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

前観察期中に使用された ESA の使用量が多いカテゴリーほど，評価期間の平均処方量が多くなる傾向にあったが，各 ESA の使用量のいずれのカテゴリーでも評価期間の平均 Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。その他の因子では，各因子の各カテゴリー間で評価期間の平均処方量に明らかな違いは認められなかった。

また，MBA4-1 試験の結果を用いて，52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量を指標とした維持効果に影響を及ぼす因子を検討した結果，24 週間投与時と比較して特筆すべき新たな傾向は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 7-1」参照）。

表 86 保存期 CKD 患者維持効果併合を対象にした 24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量（24 週間投与時，FAS）

因子			評価期間の平均 Hb 濃度（g/dL）			評価期間の平均処方量（mg）		
			例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
合計			301	10.99 ± 0.65	[10.91, 11.06]	302	2.91 ± 1.66	[2.72, 3.10]
性別	男		160	11.02 ± 0.69	[10.91, 11.13]	160	2.95 ± 1.65	[2.69, 3.21]
	女		141	10.95 ± 0.61	[10.85, 11.05]	142	2.86 ± 1.66	[2.59, 3.14]
年齢	＜65 歳		70	11.11 ± 0.56	[10.98, 11.25]	71	3.22 ± 1.64	[2.83, 3.61]
	65 歳≦		231	10.95 ± 0.67	[10.86, 11.04]	231	2.81 ± 1.65	[2.60, 3.03]
体重	＜55 kg		109	10.99 ± 0.68	[10.86, 11.12]	110	2.75 ± 1.48	[2.48, 3.03]
	55 kg≦		192	10.99 ± 0.64	[10.89, 11.08]	192	3.00 ± 1.75	[2.75, 3.25]
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎		85	11.04 ± 0.62	[10.91, 11.18]	86	2.83 ± 1.41	[2.53, 3.14]
	糖尿病性腎症		81	10.94 ± 0.58	[10.81, 11.07]	81	2.94 ± 1.84	[2.54, 3.35]
	腎硬化症		79	11.06 ± 0.75	[10.89, 11.23]	79	3.08 ± 1.73	[2.70, 3.47]
	その他		56	10.87 ± 0.66	[10.70, 11.05]	56	2.73 ± 1.62	[2.30, 3.17]
eGFRcreat (mL/分/1.73 m²)	＜15		137	11.02 ± 0.64	[10.91, 11.13]	137	3.08 ± 1.75	[2.79, 3.38]
	15≦～＜30		138	10.94 ± 0.69	[10.83, 11.06]	139	2.78 ± 1.53	[2.53, 3.04]
	30≦～＜60		26	11.05 ± 0.51	[10.84, 11.26]	26	2.67 ± 1.74	[1.97, 3.37]
	60≦		0	--	--	0	--	--
intact-PTH (pg/mL)	＜60		69	10.94 ± 0.56	[10.80, 11.07]	69	2.66 ± 1.43	[2.32, 3.00]
	60≦～＜240		188	11.00 ± 0.65	[10.91, 11.10]	189	2.88 ± 1.63	[2.64, 3.11]
	240≦		44	11.00 ± 0.80	[10.76, 11.25]	44	3.43 ± 1.98	[2.83, 4.04]
アルブミン (g/dL)	＜3.8		95	10.96 ± 0.76	[10.81, 11.12]	95	2.85 ± 1.95	[2.45, 3.25]
	3.8≦		206	11.00 ± 0.60	[10.92, 11.08]	207	2.94 ± 1.50	[2.73, 3.14]
CRP 定量 (mg/dL)	＜0.30		258	11.00 ± 0.63	[10.93, 11.08]	259	2.94 ± 1.67	[2.73, 3.14]
	0.30≦		43	10.90 ± 0.76	[10.66, 11.13]	43	2.73 ± 1.59	[2.24, 3.22]
Week 0 の鉄関連検査値	TSAT (%)	≦20	37	11.10 ± 0.63	[10.89, 11.31]	37	2.61 ± 1.55	[2.09, 3.13]
		20＜	264	10.97 ± 0.65	[10.89, 11.05]	265	2.95 ± 1.67	[2.75, 3.15]
	フェリチン (ng/mL)	≦100	116	11.09 ± 0.58	[10.98, 11.20]	116	2.82 ± 1.52	[2.54, 3.10]
		100＜	185	10.92 ± 0.69	[10.82, 11.02]	186	2.97 ± 1.74	[2.71, 3.22]
	ヘプシジン (ng/mL)	中央値未満	159	10.95 ± 0.65	[10.84, 11.05]	159	2.71 ± 1.61	[2.46, 2.96]
		中央値以上	142	11.03 ± 0.65	[10.93, 11.14]	143	3.13 ± 1.68	[2.85, 3.41]
Week 0 の Hb 濃度 (g/dL)	＜9.0		18	11.42 ± 0.52	[11.16, 11.67]	18	3.06 ± 1.47	[2.32, 3.79]
	9.0≦～＜10.0		80	10.93 ± 0.63	[10.79, 11.07]	80	3.06 ± 1.92	[2.64, 3.49]
	10.0≦～＜11.0		121	11.00 ± 0.65	[10.88, 11.11]	122	2.96 ± 1.56	[2.68, 3.24]
	11.0≦		82	10.94 ± 0.68	[10.79, 11.09]	82	2.65 ± 1.55	[2.31, 2.99]

--：該当なし
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 7-1

表 86 保存期 CKD 患者維持効果併合を対象にした 24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量（24 週間投与時，FAS）（続き）

因子				評価期間の平均 Hb 濃度（g/dL）			評価期間の平均処方量（mg）		
				例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
前観察期間中の ESA 使用量	rHuEPO (IU/2 weeks)	＜6000		4	10.99 ± 0.87	[9.61, 12.37]	4	2.25 ± 1.26	[0.25, 4.25]
		6000≦～＜12000		4	10.48 ± 0.36	[9.90, 11.05]	4	2.00 ± 0.00	--
		12000≦		0	--	--	0	--	--
	ダルベポエチンアルファ (μg/4 weeks)	＜60		30	10.89 ± 0.63	[10.65, 11.12]	30	2.50 ± 1.14	[2.08, 2.92]
		60≦～＜120		33	11.06 ± 0.80	[10.77, 11.34]	33	2.96 ± 1.57	[2.40, 3.51]
		120≦		21	10.82 ± 0.82	[10.44, 11.19]	21	3.86 ± 2.01	[2.94, 4.77]
	エポエチンベータペゴル (μg/4 weeks)	＜75		48	10.96 ± 0.62	[10.78, 11.15]	48	2.64 ± 1.73	[2.13, 3.14]
		75≦～＜150		25	10.93 ± 0.64	[10.66, 11.19]	25	4.00 ± 2.29	[3.05, 4.95]
		150≦		7	10.90 ± 1.20	[9.79, 12.00]	7	4.16 ± 2.35	[1.99, 6.33]
	換算 ESA 使用量*1	中央値未満		82	10.94 ± 0.63	[10.80, 11.08]	82	2.57 ± 1.51	[2.24, 2.90]
		中央値以上		90	10.93 ± 0.78	[10.76, 11.09]	90	3.51 ± 1.98	[3.09, 3.92]
併用薬*2	経口鉄剤		有	107	11.04 ± 0.74	[10.89, 11.18]	107	3.26 ± 1.77	[2.92, 3.60]
			無	194	10.96 ± 0.60	[10.88, 11.05]	195	2.72 ± 1.56	[2.50, 2.94]
	静注鉄剤		有	2	11.64	--	2	2.50	--
			無	299	10.98 ± 0.65	[10.91, 11.06]	300	2.91 ± 1.66	[2.72, 3.10]
	高リン血症治療剤	鉄含有製剤	有	10	10.94 ± 0.59	[10.52, 11.36]	10	3.30 ± 1.77	[2.04, 4.56]
			無	291	10.99 ± 0.66	[10.91, 11.07]	292	2.90 ± 1.65	[2.71, 3.09]
		ポリマー製剤	有	1	10.70	--	1	0.00	--
			無	300	10.99 ± 0.65	[10.91, 11.06]	301	2.92 ± 1.65	[2.73, 3.11]
		ランタン・Ca 製剤	有	29	11.04 ± 0.67	[10.78, 11.30]	29	3.49 ± 1.92	[2.76, 4.22]
			無	272	10.98 ± 0.65	[10.90, 11.06]	273	2.85 ± 1.62	[2.66, 3.04]

--：該当なし，又は算出せず
*1：「Equivalent IU/週」を算出する。rHuEPO (Epoetin Alfa, Beta or Kappa)(IU/週)：ダルベポエチン アルファ(μg/週)：エポエチン ベータ ペゴル(μg/週) = [redacted],
*2：解析に使用した併用薬名は付表 7 参照
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 7-1

2.7.3.3.3.3.2 腹膜透析患者での維持効果に対する部分集団解析

長期投与時の PD 患者のデータセット［PD 患者維持効果］を用いて，24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量を指標とした維持効果に影響を及ぼす因子を検討した結果を表 87 に示した。

いずれの因子でも評価期間の平均 Hb 濃度に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく，維持効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

前観察期中に使用された ESA の使用量が多いカテゴリーほど，評価期間の平均処方量が多くなる傾向にあったが，いずれのカテゴリーでも評価期間の平均 Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。その他の因子でも，評価期間の平均処方量にカテゴリー間で多少の相違が見られたが，カテゴリー間の被験者数に偏りがあり，明らかに評価期間の平均処方量が多くなる因子は認められなかった。

また，MBA4-3 試験の結果を用いて，52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平

均処方量を指標とした維持効果に影響を及ぼす因子を検討した結果，24 週間投与時と比較して特筆すべき新たな傾向は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 7-2」参照）。

表 87 PD 患者の 24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量（FAS）

因子			評価期間の平均 Hb 濃度（g/dL）			評価期間の平均処方量（mg）		
			例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
合計			38	11.08 ± 0.77	[10.83, 11.34]	38	3.76 ± 2.09	[3.08, 4.45]
性別	男		27	11.10 ± 0.83	[10.78, 11.43]	27	3.76 ± 2.18	[2.90, 4.62]
	女		11	11.04 ± 0.65	[10.61, 11.47]	11	3.77 ± 1.94	[2.47, 5.08]
年齢	＜65 歳		16	11.03 ± 0.92	[10.54, 11.52]	16	3.76 ± 2.29	[2.54, 4.98]
	65 歳≦		22	11.12 ± 0.66	[10.83, 11.42]	22	3.77 ± 1.98	[2.89, 4.65]
体重	＜55 kg		6	11.08 ± 0.49	[10.57, 11.60]	6	4.33 ± 1.97	[2.27, 6.40]
	55 kg≦		32	11.08 ± 0.82	[10.79, 11.38]	32	3.66 ± 2.12	[2.89, 4.42]
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎		15	10.98 ± 0.86	[10.50, 11.46]	15	4.67 ± 1.80	[3.67, 5.66]
	糖尿病性腎症		15	11.08 ± 0.73	[10.68, 11.48]	15	3.51 ± 2.22	[2.28, 4.74]
	腎硬化症		6	11.22 ± 0.73	[10.45, 11.99]	6	2.73 ± 1.95	[0.69, 4.77]
	その他		2	11.50	--	2	2.00	--
腹膜透析歴	＜3 年		18	11.00 ± 0.89	[10.56, 11.44]	18	4.23 ± 2.36	[3.06, 5.40]
	3 年≦		20	11.16 ± 0.67	[10.85, 11.47]	20	3.35 ± 1.77	[2.52, 4.18]
intact-PTH (pg/mL)	＜60		2	9.65	--	2	6.00	--
	60≦～＜240		24	11.18 ± 0.68	[10.89, 11.47]	24	3.72 ± 2.00	[2.88, 4.57]
	240≦		12	11.14 ± 0.70	[10.69, 11.58]	12	3.47 ± 2.14	[2.11, 4.84]
アルブミン (g/dL)	＜3.8		35	11.07 ± 0.78	[10.80, 11.34]	35	3.77 ± 2.09	[3.05, 4.49]
	3.8≦		3	11.21 ± 0.73	[9.39, 13.04]	3	3.69 ± 2.55	[-2.64, 10.02]
CRP 定量 (mg/dL)	＜0.30		30	10.98 ± 0.75	[10.70, 11.26]	30	4.04 ± 2.11	[3.25, 4.82]
	0.30≦		8	11.46 ± 0.77	[10.82, 12.11]	8	2.75 ± 1.76	[1.28, 4.22]
Week 0 の鉄関連検査値	TSAT (%)	≦20	1	11.60	--	1	1.52	--
		20＜	37	11.07 ± 0.78	[10.81, 11.33]	37	3.83 ± 2.08	[3.13, 4.52]
	フェリチン (ng/mL)	≦100	6	11.37 ± 0.66	[10.67, 12.06]	6	2.83 ± 2.48	[0.23, 5.44]
		100＜	32	11.03 ± 0.79	[10.75, 11.32]	32	3.94 ± 2.00	[3.22, 4.66]
	ヘプシジン (ng/mL)	中央値未満	18	11.11 ± 0.73	[10.75, 11.48]	18	3.39 ± 2.09	[2.35, 4.43]
		中央値以上	20	11.06 ± 0.82	[10.67, 11.44]	20	4.10 ± 2.08	[3.13, 5.08]
Week 0 の Hb 濃度 (g/dL)	＜9.0		0	--	--	0	--	--
	9.0≦～＜10.0		3	11.17 ± 0.59	[9.71, 12.62]	3	3.84 ± 2.25	[-1.74, 9.42]
	10.0≦～＜11.0		17	11.15 ± 0.88	[10.70, 11.61]	17	4.32 ± 1.96	[3.32, 5.33]
	11.0≦		18	11.01 ± 0.72	[10.65, 11.36]	18	3.23 ± 2.16	[2.15, 4.30]

--：該当なし，又は算出せず
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 7-2

表 87 PD 患者の 24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量（FAS）（続き）

因子				評価期間の平均 Hb 濃度（g/dL）			評価期間の平均処方量（mg）		
				例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
前観察期間中の ESA 使用量	rHuEPO (IU/2 weeks)	＜6000		0	--	--	0	--	--
		6000≦～＜12000		0	--	--	0	--	--
		12000≦		0	--	--	0	--	--
	ダルベポエチンアルファ (μg/4 weeks)	＜60		1	12.10	--	1	1.11	--
		60≦～＜120		3	10.86 ± 0.40	[9.86, 11.85]	3	2.67 ± 1.15	[-0.20, 5.54]
		120≦		8	10.99 ± 0.71	[10.40, 11.58]	8	4.13 ± 1.89	[2.55, 5.70]
	エポエチンベータペゴル (μg/4 weeks)	＜75		6	11.28 ± 0.77	[10.47, 12.10]	6	2.17 ± 1.47	[0.62, 3.71]
		75≦～＜150		12	10.98 ± 0.62	[10.58, 11.38]	12	4.22 ± 2.23	[2.80, 5.63]
		150≦		7	11.05 ± 1.20	[9.94, 12.16]	7	5.05 ± 2.00	[3.21, 6.90]
	換算 ESA 使用量*1	中央値未満		7	11.40 ± 0.77	[10.69, 12.11]	7	2.02 ± 1.40	[0.72, 3.31]
		中央値以上		30	10.99 ± 0.76	[10.70, 11.27]	30	4.23 ± 2.02	[3.48, 4.99]
併用薬*2	経口鉄剤		有	8	11.10 ± 0.83	[10.40, 11.80]	8	2.89 ± 1.87	[1.33, 4.45]
			無	30	11.08 ± 0.77	[10.79, 11.37]	30	4.00 ± 2.11	[3.21, 4.79]
	静注鉄剤		有	1	11.87	--	1	4.00	--
			無	37	11.06 ± 0.77	[10.81, 11.32]	37	3.76 ± 2.12	[3.05, 4.46]
	高リン血症治療剤	鉄含有製剤	有	14	11.13 ± 1.01	[10.55, 11.72]	14	3.62 ± 2.52	[2.16, 5.07]
			無	24	11.06 ± 0.62	[10.80, 11.32]	24	3.85 ± 1.85	[3.07, 4.63]
		ポリマー製剤	有	10	10.78 ± 0.90	[10.13, 11.42]	10	5.31 ± 2.11	[3.80, 6.82]
			無	28	11.19 ± 0.70	[10.92, 11.47]	28	3.21 ± 1.81	[2.51, 3.92]
		ランタン・Ca 製剤	有	30	11.13 ± 0.65	[10.89, 11.37]	30	3.50 ± 1.92	[2.78, 4.21]
			無	8	10.91 ± 1.17	[9.94, 11.89]	8	4.76 ± 2.53	[2.65, 6.88]

--：該当なし，又は算出せず
*1：「Equivalent IU/週」を算出する。rHuEPO (Epoetin Alfa, Beta or Kappa)(IU/週)：ダルベポエチン アルファ(μg/週)：エポエチン ベータ ペゴル(μg/週)＝[redacted],
*2：解析に使用した併用薬名は付表 7 参照
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 7-2

2.7.3.3.3.3.3 血液透析患者での維持効果に対する部分集団解析

長期投与時の HD 患者のデータセット［HD 患者維持効果併合］を用いて，24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量を指標とした維持効果に影響を及ぼす因子を検討した結果を表 88 に示した。

いずれの因子でも評価期間の平均 Hb 濃度に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく，維持効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

前観察期中に使用された ESA の使用量が多いカテゴリーほど，評価期間の平均処方量が多くなる傾向にあったが，各 ESA の使用量のいずれのカテゴリーでも評価期間の平均 Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった。その他の因子では，各因子の各カテゴリー間で評価期間の平均処方量に明らかな違いは認められなかった。

また，MBA4-2 試験の結果を用いて，52 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量を指標とした維持効果に影響を及ぼす因子を検討した結果，24 週間投与時と比較して特

筆すべき新たな傾向は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 7-3」参照）。

表 88 HD 患者維持効果併合を対象にした 24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量（FAS）

因子			評価期間の平均 Hb 濃度（g/dL）			評価期間の平均処方量（mg）		
			例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
合計			272	10.89 ± 0.81	[10.80, 10.99]	272	3.69 ± 2.31	[3.42, 3.97]
性別	男		174	10.90 ± 0.86	[10.77, 11.03]	174	3.63 ± 2.38	[3.27, 3.98]
	女		98	10.89 ± 0.71	[10.75, 11.03]	98	3.81 ± 2.18	[3.37, 4.25]
年齢	＜65 歳		122	10.94 ± 0.83	[10.79, 11.09]	122	3.50 ± 2.23	[3.10, 3.90]
	65 歳≦		150	10.86 ± 0.79	[10.73, 10.99]	150	3.85 ± 2.37	[3.46, 4.23]
体重	＜55 kg		91	10.95 ± 0.84	[10.77, 11.12]	91	3.66 ± 2.07	[3.22, 4.09]
	55 kg≦		181	10.87 ± 0.79	[10.75, 10.98]	181	3.71 ± 2.43	[3.35, 4.07]
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎		93	10.88 ± 0.77	[10.73, 11.04]	93	3.69 ± 2.18	[3.24, 4.14]
	糖尿病性腎症		92	10.91 ± 0.85	[10.74, 11.09]	92	3.89 ± 2.49	[3.37, 4.40]
	腎硬化症		32	10.92 ± 0.83	[10.63, 11.22]	32	3.67 ± 2.39	[2.81, 4.53]
	その他		55	10.86 ± 0.80	[10.64, 11.08]	55	3.39 ± 2.19	[2.80, 3.98]
血液透析歴[*1]	＜7 年		137	10.89 ± 0.87	[10.75, 11.04]	137	3.60 ± 2.36	[3.20, 3.99]
	7 年≦		102	10.84 ± 0.72	[10.69, 10.98]	102	3.94 ± 2.30	[3.49, 4.40]
	＜1 年		15	11.00 ± 0.78	[10.57, 11.43]	15	3.12 ± 2.01	[2.01, 4.23]
	1 年≦		18	11.14 ± 0.85	[10.71, 11.56]	18	3.47 ± 2.22	[2.37, 4.57]
intact-PTH（pg/mL）	＜60		40	11.02 ± 0.83	[10.75, 11.28]	40	3.67 ± 2.48	[2.87, 4.46]
	60≦～＜240		186	10.87 ± 0.79	[10.76, 10.99]	186	3.74 ± 2.29	[3.41, 4.07]
	240≦		46	10.87 ± 0.86	[10.61, 11.12]	46	3.52 ± 2.28	[2.84, 4.20]
アルブミン（g/dL）	＜3.8		204	10.87 ± 0.80	[10.76, 10.98]	204	3.59 ± 2.34	[3.27, 3.91]
	3.8≦		68	10.97 ± 0.82	[10.77, 11.17]	68	4.00 ± 2.21	[3.47, 4.54]
CRP 定量（mg/dL）	＜0.30		227	10.92 ± 0.82	[10.81, 11.02]	227	3.63 ± 2.35	[3.32, 3.93]
	0.30≦		45	10.78 ± 0.75	[10.56, 11.01]	45	4.02 ± 2.08	[3.40, 4.65]
Week 0 の鉄関連検査値	TSAT（%）	≦20	52	11.12 ± 0.88	[10.87, 11.36]	52	3.50 ± 2.32	[2.86, 4.15]
		20＜	214	10.86 ± 0.77	[10.76, 10.97]	214	3.72 ± 2.31	[3.40, 4.03]
	フェリチン（ng/mL）	≦100	101	11.00 ± 0.81	[10.84, 11.16]	101	3.72 ± 2.34	[3.26, 4.18]
		100＜	171	10.83 ± 0.80	[10.71, 10.95]	171	3.68 ± 2.30	[3.33, 4.02]
	ヘプシジン（ng/mL）	中央値未満	148	10.96 ± 0.82	[10.83, 11.10]	148	3.58 ± 2.38	[3.20, 3.97]
		中央値以上	124	10.81 ± 0.79	[10.67, 10.95]	124	3.82 ± 2.23	[3.43, 4.22]
Week 0 の Hb 濃度（g/dL）	＜9.0		27	10.84 ± 0.71	[10.56, 11.12]	27	3.53 ± 2.08	[2.71, 4.35]
	9.0≦～＜10.0		59	11.04 ± 0.70	[10.86, 11.22]	59	3.49 ± 2.09	[2.95, 4.03]
	10.0≦～＜11.0		106	10.84 ± 0.85	[10.68, 11.00]	106	3.69 ± 2.36	[3.24, 4.15]
	11.0≦		80	10.88 ± 0.85	[10.69, 11.06]	80	3.89 ± 2.49	[3.34, 4.45]

*1：＜7 年及び 7 年≦のカテゴリーは MBA4-6 試験以外の HD 患者，＜1 年及び 1 年≦のカテゴリーは MBA4-6 試験の HD 患者

Source：CTD5.3.5.3-2 Table 7-3

表 88 HD 患者維持効果併合を対象にした 24 週間投与時の維持効果評価期間の平均 Hb 濃度及び平均処方量（FAS）（続き）

因子				評価期間の平均 Hb 濃度（g/dL）			評価期間の平均処方量（mg）		
				例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
前観察期間中の ESA 使用量	rHuEPO (IU/week)	＜3000		40	10.94 ± 0.59	[10.75, 11.13]	40	2.49 ± 1.82	[1.90, 3.07]
		3000≦～＜6000		52	10.77 ± 0.91	[10.52, 11.02]	52	3.68 ± 2.08	[3.10, 4.26]
		6000≦		22	10.54 ± 0.82	[10.18, 10.90]	22	5.21 ± 2.29	[4.20, 6.23]
	ダルベポエチンアルファ (μg/week)	＜15		46	10.95 ± 0.74	[10.73, 11.17]	46	2.88 ± 1.89	[2.31, 3.44]
		15≦～＜30		25	10.92 ± 0.95	[10.52, 11.31]	25	5.10 ± 2.66	[4.00, 6.20]
		30≦		17	10.74 ± 0.93	[10.27, 11.22]	17	5.46 ± 2.25	[4.30, 6.61]
	エポエチンベータペゴル (μg/4 weeks)	＜75		6	10.31 ± 0.71	[9.57, 11.05]	6	3.54 ± 2.89	[0.50, 6.58]
		75≦～＜150		9	11.34 ± 0.85	[10.69, 12.00]	9	4.93 ± 2.66	[2.89, 6.97]
		150≦		5	11.06 ± 0.58	[10.34, 11.78]	5	4.33 ± 3.25	[0.30, 8.37]
	換算 ESA 使用量*1	中央値未満		92	10.91 ± 0.69	[10.76, 11.05]	92	2.75 ± 1.93	[2.35, 3.15]
		中央値以上		130	10.81 ± 0.89	[10.65, 10.96]	130	4.56 ± 2.42	[4.14, 4.97]
併用薬*2	経口鉄剤		有	24	11.11 ± 1.00	[10.68, 11.53]	24	3.02 ± 2.41	[2.00, 4.04]
			無	248	10.87 ± 0.78	[10.78, 10.97]	248	3.76 ± 2.29	[3.47, 4.04]
	静注鉄剤		有	116	10.90 ± 0.80	[10.75, 11.05]	116	3.89 ± 2.45	[3.44, 4.34]
			無	156	10.89 ± 0.81	[10.76, 11.02]	156	3.55 ± 2.20	[3.20, 3.89]
	高リン血症治療剤	鉄含有製剤	有	101	10.91 ± 0.84	[10.75, 11.08]	101	3.74 ± 2.27	[3.30, 4.19]
			無	171	10.88 ± 0.79	[10.76, 11.00]	171	3.66 ± 2.34	[3.31, 4.02]
		ポリマー製剤	有	62	10.69 ± 0.83	[10.48, 10.90]	62	4.36 ± 2.51	[3.72, 5.00]
			無	210	10.95 ± 0.79	[10.85, 11.06]	210	3.49 ± 2.22	[3.19, 3.80]
		ランタン・Ca 製剤	有	223	10.93 ± 0.81	[10.82, 11.04]	223	3.65 ± 2.33	[3.35, 3.96]
			無	49	10.73 ± 0.80	[10.50, 10.96]	49	3.87 ± 2.21	[3.23, 4.50]

*1：「Equivalent IU/週」を算出する。rHuEPO (Epoetin Alfa, Beta or Kappa)(IU/週)：ダルベポエチン アルファ(μg/週)：エポエチン ベータ ペゴル(μg/週)＝[redacted],

*2：解析に使用した併用薬名は付表 7 参照

Source：CTD5.3.5.3-2 Table 7-3

2.7.3.3.3.4 無腎の被験者での有効性

HD 患者を対象とした MBA2-1 試験の 5 mg 投与群の被験者 1 名は無腎であった。当該被験者の Hb 濃度，Ret 数及び EPO の推移を表 89 に示した。本被験者でも本剤の投与に伴い，Hb 濃度，Ret 数及び EPO が増加した。

表 89 無腎の被験者の Hb 濃度及び EPO の推移（MBA2-1，5 mg 投与群の 1 名）

項目	観察開始日	投与開始日	投与1週後	投与2週後	投与3週後	投与4週後
Hb 濃度（g/dL）	10.3	9.1	9.0	8.9	8.9	9.0
Ret 数（×10^6/μL）	0.029	0.017	0.040	0.038	0.078	0.068
EPO（mIU/mL）	31.1	11.1	--	21.7	--	32.8

項目	投与5週後	投与6週後	投与7週後	投与8週後	投与終了1週後	投与終了2週後
Hb 濃度（g/dL）	9.6	10.8	10.8	11.0	10.3	9.9
Ret 数（×10^6/μL）	0.111	0.087	0.091	0.081	0.016	0.015
EPO（mIU/mL）	--	29.0	--	114	12.7	14.5

用量：
投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日，投与 2 週後から投与 4 週後の前日まで 3 mg/日，投与 4 週後から投与 8 週後の前日まで 5 mg/日
--：該当なし
Source：CTD5.3.5.2-2 16.2.6，16.2.12

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法

本剤を 100 mg の用量で食後に単回経口投与した場合，空腹時と比較して，JTZ-951 の C_{max} が 47%低下し，AUC_{inf} が 26%低下した。本剤を経口投与した場合に食事の影響が認められ，食事により JTZ-951 の吸収量は低下した（「CTD2.7.2.3.3.1 項」参照）。この結果に基づき，第 II 相及び第 III 相臨床試験では，本剤を食前若しくは就寝前に投与することとし，有効性を評価した。本剤は食前又は就寝前に経口投与することが適切と考えられた。

2.7.3.4.2 初回用量

2.7.3.4.2.1 保存期 CKD 患者の初回用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1）の ESA 未治療患者の初期投与期に週あたりの Hb 濃度上昇速度に用量反応性が確認された。貧血改善効果は 2 mg の用量から認められた。医薬品[redacted]相談の結果も踏まえて，第 III 相臨床試験では初期投与期（4 週間）の初回用量を 2 mg/日（1 日 1 回 2 mg）に設定した。

第 III 相臨床試験（MBA4-4）では，保存期 CKD 患者を対象にダルベポエチン アルファとのランダム化非盲検並行群間比較試験を実施した。その結果，ESA 未治療患者の初期投与期の週あた

りの Hb 濃度上昇速度は，本剤投与群で 0.079 g/dL/week（95% CI：0.033～0.125 g/dL/week），ダルベポエチン アルファ投与群で 0.230 g/dL/week（95% CI：0.186～0.274 g/dL/week）であり，いずれの投与群でも貧血改善効果が確認された。

保存期 CKD 患者を対象に 52 週間の投与期間を設定した長期投与試験（MBA4-1）でも ESA 未治療患者で本剤の貧血改善効果が確認された（Week 4 の Hb 濃度変化量：0.42 g/dL，95% CI：0.22～0.61g/dL）。

MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験にて，本剤投与群の Week 4 の Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL を超える患者は認められなかった（「2.7.3.3.2.1.1.1 項，表 32」参照）。

保存期 CKD 患者を対象としたいずれの試験でも ESA 未治療患者の初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上より，保存期 CKD 患者の ESA 未治療患者では初回用量は 2 mg/日が適切と考えられた。

2.7.3.4.2.2 腹膜透析患者の初回用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1）の結果を踏まえ，PD 患者を対象とした第 III 相臨床試験では初期投与期（4 週間）の初回用量を 2 mg/日に設定した。

第 III 相臨床試験（MBA4-3）では，PD 患者を対象に 52 週間の投与期間を設定した一般臨床試験を実施した。ESA 未治療の PD 患者（1 名）の Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.7 g/dL であり，Hb 濃度の上昇が認められた。ESA 未治療の PD 患者（1 名）の Week 4 の Hb 濃度の変化量は，ESA 未治療の保存期 CKD 患者と大きな違いはなかった（「2.7.3.3.2.1.2 項」参照）。ESA 未治療の PD 患者（1 名）の初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

ESA 未治療患者が 1 名しかいなかったため，ESA 治療中の PD 患者及び保存期 CKD 患者の Hb 濃度及び Ret 数を比較した。ESA 治療中の PD 患者の Week 4 の Hb 濃度の変化量及び Week 4 までの Ret 数の Week 0 補正 AUEC は，保存期 CKD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MBA4-4）の ESA 治療患者と同程度であった（「2.7.3.3.2.2.2.3 項」参照）。したがって，ESA 治療中の PD 患者と保存期 CKD 患者での本剤 2 mg/日の投与による造血作用に明らかな違いはないと考えられた。また，母集団薬物動態解析の結果から，本剤の薬物動態は病期の影響をほとんど受けないと考えられた（「CTD2.7.2.3.2.1.2 項」参照）。

以上より，保存期 CKD 患者と同じ用法用量により，ESA 未治療の PD 患者でも本剤の貧血改善効果が期待でき，PD 患者の貧血改善効果を目的とした初回用量は，保存期 CKD 患者と同様 2 mg/日が適切と考えられた。

2.7.3.4.2.3 血液透析患者の初回用量

HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-2）の ESA 休薬患者の初期投与期に週あたりの Hb 濃度上昇速度に用量反応性が確認された。HD 患者を対象として，急激な Hb 濃度の上昇を伴わずに貧血改善効果の得られる初回用量は 4 mg/日であると考えられた。医薬品[redacted]相談の結果も踏まえ，第 III 相臨床試験では初期投与期（4 週間）の初回用量を 4 mg/日（1 日 1 回 4 mg）に設定した。

第 III 相臨床試験（MBA4-6）では，ESA 未治療の HD 患者を対象に貧血改善／維持試験を実施

した。その結果，初期投与期（4 週間）の週あたりの Hb 濃度上昇速度は 0.302 g/dL/week（95% CI：0.239～0.365 g/dL/week）であり，本剤の貧血改善効果が確認された。また，Week 4 の Hb 濃度の変化量は 1.21 g/dL（95% CI：0.87～1.55g/dL）であった。Week 4 の Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超えた患者が 26.5%（9/34 名）見られた，これらの患者では Week 2 の Hb 濃度の変化量が 1.0 g/dL を超えた割合が高かったことから（「2.7.3.3.2.1.3.1 項，表 39」参照），本剤の投与開始早期に必要以上の造血作用が認められた場合は，本剤の減量又は休薬が必要であると考えられた。なお，これらの患者で副作用は認められなかった。

以上より，ESA 未治療の HD 患者の初回用量は 4 mg/日が適切と考えられた。

2.7.3.4.3 ESA からの切替え初回用量

2.7.3.4.3.1 保存期 CKD 患者の切替え初回用量

MBA3-1 試験の ESA 治療患者では 2 mg の用量から十分な切替え効果が認められた。エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は，2 mg 投与群では 80.8%（21/26 名）であった。医薬品[redacted]相談において，エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者割合や目標 Hb 濃度（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）維持率等を考慮して，保存期 CKD 患者の切替え初回用量として 2 mg/日が推奨された。第 III 相臨床試験では初期投与期（4 週間）における ESA からの切替え初回用量を 2 mg/日に設定した。

第 III 相臨床試験（MBA4-4）では，保存期 CKD 患者を対象にダルベポエチン アルファとのランダム化非盲検並行群間比較試験を実施した。その結果，ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度変化量は本剤投与群で−0.26 g/dL（95% CI：−0.45～−0.08 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群で−0.08 g/dL（95% CI：−0.20～0.04 g/dL），Week 4 の Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は本剤投与群で 87.7%，ダルベポエチン アルファ投与群で 100%であり，いずれの投与群でも切替え効果が確認された。

保存期 CKD 患者を対象に 52 週間の投与期間を設定した長期投与試験（MBA4-1）でも ESA 治療患者で本剤の切替え効果が確認された（Week 4 の Hb 濃度変化量：−0.32 g/dL，95% CI：−0.47～−0.17g/dL，Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合：83.0%）。

保存期 CKD 患者を対象としたいずれの試験でも ESA 治療患者の初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上の結果から，保存期 CKD 患者の ESA からの切替え初回用量は 2 mg/日が適切と考えられた。

2.7.3.4.3.2 腹膜透析患者の切替え初回用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1）の結果を踏まえ，PD 患者を対象とした第 III 相臨床試験では初期投与期（4 週間）の初回用量 2 mg/日に設定した。

第 III 相臨床試験（MBA4-3）では，PD 患者を対象に 52 週間の投与期間を設定した一般臨床試験を実施した。ESA 治療中の PD 患者の Week 4 の Hb 濃度変化量は−0.58 g/dL（95% CI：−0.79～−0.36g/dL），Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 77.5%（31/40 名）であり，本剤の切替え効果が確認された。ESA 治療中の PD 患者の初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上より，PD 患者の ESA からの切替え初回用量は，2 mg/日が適切と考えられた。

2.7.3.4.3.3 血液透析患者の切替え初回用量

HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-3）の ESA 治療患者の初期投与期に用量に依存したエンドポイントの Hb 濃度（投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均値）の上昇が認められた。ESA から切替え後の Hb 濃度推移を考慮して，HD 患者の切替え初回用量は 4 mg/日が適切であると考えられた。第 III 相臨床試験では初期投与期（4 週間）の ESA からの切替え初回用量を 4 mg/日に設定した。

第 III 相臨床試験（MBA4-5）では，ESA 治療中の HD 患者を対象にダルベポエチン アルファとのランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果，Week 4 の Hb 濃度変化量は本剤投与群で 0.21 g/dL（95% CI : 0.04～0.39 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群で 0.21 g/dL（95% CI : 0.09～0.33 g/dL），Week 4 の Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は本剤投与群で 80.2%，ダルベポエチン アルファ投与群で 89.5%であり，いずれの投与群でも切替え効果が確認された。

ESA 治療中の血液透析患者を対象に 52 週間の投与期間を設定した長期投与試験（MBA4-2）でも本剤の切替え効果が確認された（Week 4 の Hb 濃度変化量 : 0.34 g/dL, 95% CI : 0.18～0.50 g/dL, Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合 : 70.6%）。

ESA 治療中の HD 患者を対象としたいずれの試験でも初期投与期の安全性に問題は認められなかった

以上より，HD 患者の ESA からの切替え初回用量は，4 mg/日が適切と考えられた。

2.7.3.4.4 維持用量と用量調節

2.7.3.4.4.1 維持用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1），ESA を休薬した HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-2），ESA 治療中の HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-3）では，初期投与期（6 週間）後の継続投与期（24 週間）に，維持用量（2～8 mg）を調節しながら本剤を投与した。いずれの試験でも，本剤の継続投与開始後の Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移し，安全性にも問題がないことが確認された。継続投与期に 2 mg/日の用量で Hb 濃度が 12.0 g/dL を超える値を示した被験者が認められたことから，Hb 濃度を管理目標値内に維持させるためには，本剤の維持用量の最低用量として 1 mg/日が必要と考えられた。

以上より，第 III 相臨床試験では，最低用量を 1 mg/日，最高用量を 8 mg/日とし，維持投与期における維持用量を 1 日 1～8 mg を 1 日 1 回と設定した。

第 III 相臨床試験は保存期 CKD 患者を対象にした MBA4-4 及び MBA4-1 試験，PD 患者を対象にした MBA4-3 試験，ESA 治療中の HD 患者を対象にした MBA4-5 及び MBA4-2 試験，ESA 未治療の HD 患者を対象とした MBA4-6 試験の合計 6 試験を実施し，維持効果を検討した。Hb 濃度の管理目標値は，保存期 CKD 患者及び PD 患者では 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，HD 患者では

10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満と設定した。初期投与期（4 週間）終了後の維持投与期（20 週間又は 48 週間）に，Hb 濃度を指標に本剤の維持用量を調節しながら，本剤を投与した。本剤の総投与期間は 24 週間又は 52 週間とした。

第 III 相臨床試験の Week 20～Week 24（24 週間投与時の評価期間）の平均 Hb 濃度は保存期 CKD 患者で 10.94～10.98 g/dL，PD 患者で 11.08 g/dL，HD 患者で 10.73～11.07 g/dL であった。いずれの試験でも平均 Hb 濃度は 11.0 g/dL 前後を示し，かつ平均 Hb 濃度の 95% CI は管理目標値内であった。

MBA4-4 試験では保存期 CKD 患者を対象に非盲検下で，MBA4-5 試験では ESA 治療中の HD 患者を対象に二重盲検下で，ダルベポエチン アルファを対照として治験薬を 24 週間投与した。Week 20～Week 24 の平均 Hb 濃度（PPS）の群間の差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は，MBA4-4 試験で 0.09 g/dL（95% CI：−0.07～0.26 g/dL），MBA4-5 試験で−0.12 g/dL（95% CI：−0.33～0.10 g/dL）であった。平均 Hb 濃度の群間の差の 95% CI の下限が事前に設定した非劣性マージン（MBA4-4：−0.75 g/dL，MBA4-5：−1.0 g/dL）を上回ったことから，いずれの試験でもダルベポエチン アルファに対する本剤の非劣性が示された。

第 III 相臨床試験の 24 週間投与時の評価期間の平均 Hb 濃度が管理目標値内であった患者の割合は，保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験で 89.9%，MBA4-1 試験で 89.4%，PD 患者を対象とした MBA4-3 試験で 84.2%，HD 患者を対象とした MBA4-5 試験で 78.5%，MBA4-6 試験で 75.8%，MBA4-2 試験で 77.7%であった。評価期間の平均 Hb 濃度が管理目標値内であった患者の割合は，病期にかかわらず高く，維持投与期の本剤の Hb 濃度維持効果が認められた。

第 III 相臨床試験の Week 20～Week 24 での本剤の平均処方量は，保存期 CKD 患者で 2.84～2.96 mg/日，PD 患者で 3.76 mg/日，HD 患者で 3.31～4.26 mg/日であった。なお，Week 20～Week 24 の本剤の処方量が 8.0 mg/日の患者の割合は，保存期 CKD 患者で 3.4～5.0%，PD 患者で 5.3%，HD 患者で処方量が 7.0 mg/日以上の患者の割合は 3.0～22.8%であった（「CTD2.7.6 表 2.7.6.13-27，表 2.7.6.15-16，表 2.7.6.21-18，表 2.7.6.22-15，表 2.7.6.19-13，表 2.7.6.20-12」参照）。いずれの病期でもほとんどの患者は 6 mg/日までの維持用量で Hb 濃度を適切にコントロールすることが可能であった。

保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-1 試験の Week 48～Week 52（52 週間投与時の評価期間）の平均 Hb 濃度（10.95 g/dL）及び平均処方量（3.02 mg）は Week 20～Week 24（24 週間投与時の評価期間）の平均 Hb 濃度（10.98 g/dL）及び平均処方量（2.84 mg）と同程度であった。PD 患者を対象とした MBA4-3 試験の Week 48～Week 52 の平均 Hb 濃度（10.85 g/dL）及び平均処方量（3.09 mg）は Week 20～Week 24 の平均 Hb 濃度（11.08 g/dL）及び平均処方量（3.76 mg）と同程度であった。HD 患者を対象とした MBA4-2 試験の Week 48～Week 52 の平均 Hb 濃度（10.87 g/dL）及び平均処方量（3.29 mg）は Week 20～Week 24 の平均 Hb 濃度（10.91 g/dL）及び平均処方量（3.73 mg）と同程度であった。いずれの病期でも平均処方量が増加することなく，本剤の Hb 濃度維持効果は 52 週間投与時まで持続した。

病期（保存期 CKD 患者，PD 患者，HD 患者），ESA 前治療の有無を問わず，いずれの試験でも維持投与期の安全性に問題は認められなかった。また，本剤の長期投与時の安全性にも問題はなかった。

以上より，保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者の維持投与期の維持用量は，初回用量による貧血改善効果若しくは ESA からの切替え初回用量による切替え効果を確認した上で，1～6 mg/日とし，貧血症状の程度等により適宜増減のうえ，最高用量は 8 mg/日とすることが適切と考えられた。

2.7.3.4.4.2 用量調節

第 III 相臨床試験にて，保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者のいずれの病期の患者でも，本剤の維持用量を適宜増減することで Hb 濃度は管理目標値内（保存期 CKD 患者及び PD 患者：10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，HD 患者：10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）を推移した。また，24 週間投与時の投与期間を通しての用量調節回数は平均 1.1～2.0 回であり，保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者のいずれの病期の患者でも少ない用量調節回数で Hb 濃度を管理目標値内にコントロール可能であった。MBA4-1 試験，MBA4-3 試験及び MBA4-2 試験の 52 週間投与時の Week 24～Week 52 の用量調節回数の平均値はすべて 1.5 回で，Week 0～Week 24 の用量調節回数の平均値 1.1～1.8 回と同程度であり，本剤の用量調節の頻度が増加することなく Hb 濃度維持効果が 52 週間投与時まで持続した。（「2.7.3.3.2.3.1.3 ，2.7.3.3.2.3.2.3 ，2.7.3.3.2.3.3.3 項」参照）。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

有効性の主要な評価対象とした 9 試験では本剤の投与期間を 24 週以上に設定した。Hb 濃度推移に基づき，Hb 濃度が管理目標値内に維持されるよう，本剤の用量を 1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日，6 mg/日，8 mg/日の範囲で 1 段階ずつ調節した。腎性貧血を伴う CKD 患者（保存期 CKD 患者，PD 患者，HD 患者）に本剤を投与した場合，長期にわたり安定した維持効果が持続することが確認された。52 週間投与時の本剤の平均処方量は 24 週間投与時と同程度であった（「2.7.3.4.4.1 項」参照）。

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 被験者背景

付表 1　有効性の主要な評価対象とした 9 試験の各試験の被験者背景（各試験，FAS）

項目（単位）		保存期 CKD 患者													PD 患者
		MBA3-1										MBA4-1	MBA4-4		MBA4-3
		ESA 未治療患者					ESA 治療患者								
		初期投与期				継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群		プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	本剤	本剤	DA	本剤
例数		23	24	24	23	77	24	26	27	26	90	130	105	107	41
年齢	平均値±標準偏差	65.3 ± 14.7	71.6 ± 10.4	70.4 ± 8.1	63.6 ± 15.2	69.1 ± 12.3	66.2 ± 11.9	67.8 ± 9.3	67.5 ± 11.8	68.8 ± 11.2	68.1 ± 10.5	70.5 ± 8.9	70.7 ± 9.0	69.1 ± 9.9	66.3 ± 8.6
性別	男性	9 (39.1)	11 (45.8)	12 (50.0)	16 (69.6)	34 (44.2)	13 (54.2)	15 (57.7)	14 (51.9)	12 (46.2)	49 (54.4)	67 (51.5)	67 (63.8)	55 (51.4)	30 (73.2)
	女性	14 (60.9)	13 (54.2)	12 (50.0)	7 (30.4)	43 (55.8)	11 (45.8)	11 (42.3)	13 (48.1)	14 (53.8)	41 (45.6)	63 (48.5)	38 (36.2)	52 (48.6)	11 (26.8)
閉経[女性のみ]	閉経前	2 (14.3)	1 (7.7)	0	2 (28.6)	5 (11.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (15.4)	1 (7.1)	3 (7.3)	3 (4.8)	3 (7.9)	2 (3.8)	1 (9.1)
	閉経後	12 (85.7)	12 (92.3)	12 (100)	5 (71.4)	38 (88.4)	10 (90.9)	10 (90.9)	11 (84.6)	13 (92.9)	38 (92.7)	60 (95.2)	35 (92.1)	50 (96.2)	10 (90.9)
体重	平均値±標準偏差	61.00 ± 16.02	57.31 ± 11.81	58.73 ± 12.35	60.18 ± 9.42	58.52 ± 13.12	57.12 ± 11.16	62.82 ± 10.54	56.99 ± 11.55	52.99 ± 10.22	57.49 ± 11.38	59.27 ± 12.78	60.15 ± 10.35	60.66 ± 12.36	65.93 ± 13.06
収縮期血圧 (mmHg)	平均値±標準偏差	131.3 ± 15.1	137.0 ± 11.8	135.7 ± 14.7	140.8 ± 17.0	136.2 ± 14.1	130.3 ± 17.7	138.6 ± 14.9	139.9 ± 15.8	133.7 ± 15.1	135.1 ± 15.8	137.8 ± 18.7	134.2 ± 16.2	135.8 ± 18.4	140.4 ± 19.1
拡張期血圧 (mmHg)	平均値±標準偏差	71.1 ± 13.3	72.7 ± 13.9	72.8 ± 9.9	71.9 ± 10.2	72.1 ± 12.5	71.3 ± 9.5	74.5 ± 11.3	75.5 ± 11.5	69.5 ± 13.3	72.4 ± 11.7	73.2 ± 11.5	70.6 ± 12.0	70.3 ± 10.2	77.3 ± 11.1
eGFRcreat (mL/min/1.73 m^2)	平均値±標準偏差	16.0 ± 6.4	18.5 ± 11.0	17.2 ± 7.4	18.7 ± 7.5	17.2 ± 8.1	16.4 ± 8.1	14.9 ± 5.8	14.3 ± 5.9	17.2 ± 7.3	16.2 ± 7.0	18.16 ± 8.62	18.52 ± 10.06	17.31 ± 8.45	--
	＜15	11 (47.8)	13 (54.2)	9 (37.5)	7 (30.4)	34 (44.2)	15 (62.5)	13 (50.0)	17 (63.0)	13 (50.0)	48 (53.3)	55 (42.3)	53 (50.5)	54 (50.5)	--
	15≦～＜30	11 (47.8)	8 (33.3)	13 (54.2)	14 (60.9)	37 (48.1)	5 (20.8)	13 (50.0)	9 (33.3)	10 (38.5)	34 (37.8)	65 (50.0)	38 (36.2)	45 (42.1)	--
	30≦	1 (4.3)	3 (12.5)	2 (8.3)	2 (8.7)	6 (7.8)	4 (16.7)	0	1 (3.7)	3 (11.5)	8 (8.9)	8 (6.2)	--	--	--
	30≦～＜45	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	12 (11.4)	5 (4.7)	--
	45≦～＜60	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2 (1.5)	2 (1.9)	3 (2.8)	--
	60≦	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0	0	0	--
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	8 (34.8)	10 (41.7)	6 (25.0)	6 (26.1)	27 (35.1)	11 (45.8)	10 (38.5)	4 (14.8)	11 (42.3)	31 (34.4)	27 (20.8)	29 (27.6)	23 (21.5)	17 (41.5)
	糖尿病性腎症	3 (13.0)	7 (29.2)	6 (25.0)	10 (43.5)	16 (20.8)	5 (20.8)	6 (23.1)	7 (25.9)	3 (11.5)	18 (20.0)	37 (28.5)	34 (32.4)	37 (34.6)	15 (36.6)
	腎硬化症	6 (26.1)	4 (16.7)	5 (20.8)	3 (13.0)	18 (23.4)	2 (8.3)	7 (26.9)	11 (40.7)	6 (23.1)	23 (25.6)	32 (24.6)	31 (29.5)	31 (29.0)	7 (17.1)
	他	6 (26.1)	3 (12.5)	7 (29.2)	4 (17.4)	16 (20.8)	6 (25.0)	3 (11.5)	5 (18.5)	6 (23.1)	18 (20.0)	34 (26.2)	11 (10.5)	16 (15.0)	2 (4.9)

例数（%），DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし，*1：本剤が投与されたすべての被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の本剤投与被験者）を含む。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-2，表 2.7.6.12-14，表 2.7.6.12-20，表 2.7.6.12-32，表 2.7.6.21-2，表 2.7.6.13-3，表 2.7.6.22-2

付表 1　有効性の主要な評価対象とした 9 試験の各試験の被験者背景（各試験，FAS）（続き）

項目（単位）		PD 患者
		MBA4-3
投与群		本剤
例数		41
腹膜透析歴（年）	平均値±標準偏差	4.04 ± 3.46
	＜1	2 (4.9)
	1≦～＜3	17 (41.5)
	3≦	22 (53.7)

例数（%）
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-2

付表 1　有効性の主要な評価対象とした 9 試験の各試験の被験者背景（各試験，FAS）（続き）

項目（単位）		HD 患者												
		MBA3-2				MBA3-3					MBA4-2	MBA4-5		MBA4-6
		初期投与期			継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群		2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	本剤	本剤	DA	本剤
例数		24	24	23	50	22	19	20	21	63	136	86	86	34
年齢	平均値±標準偏差	68.8 ± 8.4	66.9 ± 11.0	62.7 ± 10.6	65.9 ± 10.5	60.7 ± 13.0	60.1 ± 7.7	66.1 ± 9.3	60.8 ± 13.0	62.8 ± 11.0	64.3 ± 10.3	63.2 ± 10.8	64.8 ± 10.3	64.7 ± 10.0
性別	男性	9 (37.5)	11 (45.8)	13 (56.5)	25 (50.0)	15 (68.2)	15 (78.9)	14 (70.0)	16 (76.2)	47 (74.6)	82 (60.3)	61 (70.9)	61 (70.9)	25 (73.5)
	女性	15 (62.5)	13 (54.2)	10 (43.5)	25 (50.0)	7 (31.8)	4 (21.1)	6 (30.0)	5 (23.8)	16 (25.4)	54 (39.7)	25 (29.1)	25 (29.1)	9 (26.5)
閉経[女性のみ]	閉経前	1 (6.7)	0	0	0 (0)	2 (28.6)	1 (25.0)	0	1 (20.0)	2 (12.5)	7 (13.0)	3 (12.0)	0	2 (22.2)
	閉経後	14 (93.3)	13 (100)	10 (100)	25 (100)	5 (71.4)	3 (75.0)	6 (100)	4 (80.0)	14 (87.5)	47 (87.0)	22 (88.0)	25 (100)	7 (77.8)
体重[*2]	平均値±標準偏差	55.87 ± 10.46	56.45 ± 14.95	59.33 ± 8.18	58.17 ± 12.39	58.15 ± 11.62	65.06 ± 13.31	58.76 ± 11.12	62.00 ± 11.70	61.50 ± 11.99	61.14 ±12.73	62.97 ± 11.49	62.47 ± 12.90	63.46 ± 15.05
収縮期血圧(mmHg)	平均値±標準偏差	146.5 ± 21.3	150.7 ± 16.4	149.3 ± 16.2	147.0 ± 17.6	147.0 ± 13.5	155.7 ± 25.0	144.4 ± 23.0	152.3 ± 21.8	151.7 ± 22.2	154.2 ± 20.6	149.2 ± 20.9	145.8 ± 21.4	146.7 ± 19.1
拡張期血圧(mmHg)	平均値±標準偏差	76.0 ± 11.1	79.8 ± 9.5	81.3 ± 12.5	78.2 ± 11.4	81.6 ± 11.4	88.2 ± 11.9	77.9 ± 12.1	82.7 ± 11.2	83.0 ± 12.5	82.5 ± 11.4	79.9 ± 12.7	77.3 ± 11.1	78.3 ± 8.8
CKD原疾患	慢性糸球体腎炎	7 (29.2)	9 (37.5)	5 (21.7)	12 (24.0)	6 (27.3)	11 (57.9)	12 (60.0)	8 (38.1)	26 (41.3)	49 (36.0)	29 (33.7)	27 (31.4)	6 (17.6)
	糖尿病性腎症	7 (29.2)	6 (25.0)	10 (43.5)	21 (42.0)	2 (9.1)	4 (21.1)	6 (30.0)	7 (33.3)	14 (22.2)	43 (31.6)	31 (36.0)	36 (41.9)	14 (41.2)
	腎硬化症	5 (20.8)	4 (16.7)	4 (17.4)	7 (14.0)	6 (27.3)	2 (10.5)	0	4 (19.0)	11 (17.5)	17 (12.5)	7 (8.1)	10 (11.6)	8 (23.5)
	他	5 (20.8)	5 (20.8)	4 (17.4)	10 (20.0)	8 (36.4)	2 (10.5)	2 (10.0)	2 (9.5)	12 (19.0)	27 (19.9)	19 (22.1)	13 (15.1)	6 (17.6)
血液透析歴(年)	平均値±標準偏差	8.39 ± 7.07	8.62 ± 4.40	7.30 ± 7.61	7.88 ± 6.04	8.72 ± 6.60	7.22 ± 5.41	10.06 ± 7.50	10.00 ± 7.59	9.16 ± 6.81	7.76 ± 7.62	8.56 ± 7.45	7.56 ± 6.91	2.093 ± 2.531
	＜1	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.3)	3 (6.0)	0	1 (5.3)	0	0	1 (1.6)	13 (9.6)	2 (2.3)	8 (9.3)	15 (44.1)
	1≦～＜10	14 (58.3)	13 (54.2)	19 (82.6)	32 (64.0)	14 (63.6)	12 (63.2)	12 (60.0)	12 (57.1)	38 (60.3)	87 (64.0)	55 (64.0)	56 (65.1)	19 (55.9)
	10≦	8 (33.3)	10 (41.7)	3 (13.0)	15 (30.0)	8 (36.4)	6 (31.6)	8 (40.0)	9 (42.9)	24 (38.1)	36 (26.5)	29 (33.7)	22 (25.6)	0

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：本剤が投与されたすべての被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の本剤投与被験者）を含む。
*2：透析施行前の体重
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.18-2，表 2.7.6.18-17，表 2.7.6.14-2，表 2.7.6.14-14，表 2.7.6.20-2，表 2.7.6.15-3，表 2.7.6.19-2

付表 2　有効性の主要な評価対象とした 9 試験の被験者背景（併合，FAS）

項目（単位）			保存期 CKD 患者 貧血改善効果併合	保存期 CKD 患者 切替え効果併合	保存期 CKD 患者 維持効果併合
例数			**138**	**198**	**340**
性別		男性	71 (51.4)	115 (58.1)	185 (54.4)
		女性	67 (48.6)	83 (41.9)	155 (45.6)
年齢		平均値±標準偏差	70.7 ± 9.9	69.8 ± 8.8	70.0 ± 9.5
体重[*1]		平均値±標準偏差	59.49 ± 12.17	59.43 ± 11.38	59.41 ± 11.91
CKD 原疾患		慢性糸球体腎炎	35 (25.4)	51 (25.8)	96 (28.2)
		糖尿病性腎症	38 (27.5)	59 (29.8)	94 (27.6)
		腎硬化症	37 (26.8)	53 (26.8)	86 (25.3)
		他	28 (20.3)	35 (17.7)	64 (18.8)
透析歴（年）		平均値±標準偏差	--	--	--
eGFRcreat (mL/min/ 1.73 m^2)		平均値±標準偏差	19.28 ± 9.82	16.54 ± 8.03	17.76 ± 8.87
投与開始時 Hb 濃度 (g/dL)		平均値±標準偏差	9.69 ± 0.69	10.84 ± 0.82	10.39 ± 0.93
併用薬[*2]	経口鉄剤		45 (32.6)	70 (35.4)	124 (36.5)
	静注鉄剤		1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.6)
	高リン血症治療剤	鉄含有製剤	4 (2.9)	5 (2.5)	11 (3.2)
		ポリマー製剤	1 (0.7)	0	1 (0.3)
		ランタン・Ca 製剤	9 (6.5)	27 (13.6)	39 (11.5)

例数（%），--：該当なし
*1：HD 患者は透析施行前の体重
*2：解析に使用した併用薬名は付表 7 参照
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 1-2，Table 1-3，Table 1-5

付表 2　有効性の主要な評価対象とした 9 試験の被験者背景（併合，FAS）（続き）

項目（単位）			ESA 休薬 HD 患者 貧血改善効果	HD 患者切替え効果併合	HD 患者維持効果併合
例数			48	261	300
性別		男性	20 (41.7)	172 (65.9)	195 (65.0)
		女性	28 (58.3)	89 (34.1)	105 (35.0)
年齢		平均値±標準偏差	67.9 ± 9.8	63.7 ± 10.2	64.1 ± 10.4
体重*1		平均値±標準偏差	56.16 ± 12.76	61.85 ± 12.27	61.62 ± 12.48
CKD 原疾患		慢性糸球体腎炎	16 (33.3)	101 (38.7)	99 (33.0)
		糖尿病性腎症	13 (27.1)	84 (32.2)	103 (34.3)
		腎硬化症	9 (18.8)	26 (10.0)	37 (12.3)
		他	10 (20.8)	50 (19.2)	61 (20.3)
透析歴（年）		平均値±標準偏差	8.51 ± 5.83	8.16 ± 7.41	7.38 ± 7.12
投与開始時 Hb 濃度 (g/dL)		平均値±標準偏差	9.24 ± 0.56	10.65 ± 0.73	10.35 ± 1.03
併用薬*2	経口鉄剤		2 (4.2)	18 (6.9)	25 (8.3)
	静注鉄剤		10 (20.8)	116 (44.4)	123 (41.0)
	高リン血症治療剤	鉄含有製剤	16 (33.3)	95 (36.4)	114 (38.0)
		ポリマー製剤	20 (41.7)	71 (27.2)	71 (23.7)
		ランタン・Ca 製剤	34 (70.8)	216 (82.8)	246 (82.0)

例数（%）
*1：HD 患者は透析施行前の体重
*2：解析に使用した併用薬名は付表 7 参照
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 1-7，Table 1-4，Table 1-6

付表 3　有効性の主要な評価対象とした 9 試験の Hb 濃度のベースライン値（各試験，FAS）

項目（単位）		保存期 CKD 患者													PD 患者
		MBA3-1										MBA4-1	MBA4-4		MBA4-3
		ESA 未治療患者					ESA 治療患者								
		初期投与期				継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群		プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤*1	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤*1	本剤	本剤	DA	本剤
例数		23	24	24	23	77	24	26	27	26	90	130	105	107	41
Hb 濃度 (g/dL)	平均値± 標準偏差	9.81 ± 0.63	9.69 ± 0.76	9.77 ± 0.74	9.32 ± 0.67	9.76 ± 0.68	10.73 ± 0.61	10.89 ± 0.57	10.73 ± 0.71	10.53 ± 0.63	10.72 ± 0.63	10.56 ± 1.04	10.21 ± 0.88	10.23 ± 0.94	11.01 ± 0.81

項目（単位）		HD 患者											
		MBA3-2				MBA3-3					MBA4-2	MBA4-5		MBA4-6
		初期投与期			継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群		2 mg	4 mg	6 mg	本剤*1	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤*1	本剤	本剤	DA	本剤
例数		24	24	23	50	22	19	20	21	63	136	86	86	34
Hb 濃度 (g/dL)	平均値± 標準偏差	9.15 ± 0.55	9.32 ± 0.56	9.12 ± 0.69	9.34 ± 0.53	10.54 ± 0.64	10.39 ± 0.50	10.59 ± 0.65	10.48 ± 0.60	10.48 ± 0.58	10.61 ± 0.80	10.79 ± 0.65	10.87 ± 0.70	8.51 ± 0.75

例数（%）
DA：ダルベポエチンアルファ
*1：本剤が投与されたすべての被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の本剤投与被験者）を含む。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-3，表 2.7.6.12-15，表 2.7.6.12-24，表 2.7.6.12-36，表 2.7.6.21-3，表 2.7.6.13-4，表 2.7.6.22-3，表 2.7.6.22-20，表 2.7.6.18-6，表 2.7.6.18-21，表 2.7.6.14-6，表 2.7.6.14-18，表 2.7.6.20-3，表 2.7.6.15-4，表 2.7.6.19-3

付表 4　有効性の主要な評価対象とした 9 試験での前治療（各試験，FAS）

項目（単位）			保存期 CKD 患者													PD 患者
			MBA3-1										MBA4-1	MBA4-4		MBA4-3
			ESA 未治療患者					ESA 治療患者								
			初期投与期				継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群			プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤*1	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤*1	本剤	本剤	DA	本剤
例数			23	24	24	23	77	24	26	27	26	90	130	86	86	41
前観察期の静注鉄剤の投与	有		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0	--	--	--
	無		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	130 (100)	--	--	--
前観察期の経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与*2	両剤投与		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0	0	0	1 (2.4)
	経口鉄剤のみ投与		5 (21.7)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.3)	10 (13.0)	3 (12.5)	3 (11.5)	2 (7.4)	4 (15.4)	9 (10.0)	27 (20.8)	16 (15.2)	19 (17.8)	3 (7.3)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2 (1.5)	1 (1.0)	0	11 (26.8)
	無		18 (78.3)	22 (91.7)	22 (91.7)	22 (95.7)	67 (87.0)	21 (87.5)	23 (88.5)	25 (92.6)	22 (84.6)	81 (90.0)	101 (77.7)	88 (83.8)	88 (82.2)	26 (63.4)
前観察期のESAの投与	有		--	--	--	--	--	治療	治療	治療	治療	治療	88 (67.7)	57 (54.3)	55 (51.4)	40 (97.6)
	無		未治療	未治療	未治療	未治療	未治療	--	--	--	--	--	42 (32.3)	48 (45.7)	52 (48.6)	1 (2.4)
	種類別	rHuEPO 有	--	--	--	--	--	1 (4.2)	2 (7.7)	2 (7.4)	3 (11.5)	7 (7.8)	3 (2.3)	0	1 (0.9)	0
		rHuEPO 無	--	--	--	--	--	23 (95.8)	24 (92.3)	25 (92.6)	23 (88.5)	83 (92.2)	127 (97.7)	105 (100)	106 (99.1)	41 (100)
		ダルベポエチンアルファ 有	--	--	--	--	--	12 (50.0)	9 (34.6)	14 (51.9)	11 (42.3)	43 (47.8)	42 (32.3)	27 (25.7)	34 (31.8)	14 (34.1)
		ダルベポエチンアルファ 無	--	--	--	--	--	12 (50.0)	17 (65.4)	13 (48.1)	15 (57.7)	47 (52.2)	88 (67.7)	78 (74.3)	73 (68.2)	27 (65.9)
		エポエチンベータペゴル 有	--	--	--	--	--	11 (45.8)	15 (57.7)	11 (40.7)	12 (46.2)	40 (44.4)	43 (33.1)	30 (28.6)	20 (18.7)	26 (63.4)
		エポエチンベータペゴル 無	--	--	--	--	--	13 (54.2)	11 (42.3)	16 (59.3)	14 (53.8)	50 (55.6)	87 (66.9)	75 (71.4)	87 (81.3)	15 (36.6)

例数（%）
DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし
*1：本剤が投与されたすべての被験者，プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の本剤投与被験者）を含む
*2：MBA3-1 試験では鉄含有高リン血症治療剤の投与有無を集計していない
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-2，表 2.7.6.12-14，表 2.7.6.12-23，表 2.7.6.12-21，表 2.7.6.12-35，表 2.7.6.12-33，表 2.7.6.21-2，表 2.7.6.13-3，表 2.7.6.22-2，表 2.7.6.22-19

付表 4　有効性の主要な評価対象とした 9 試験での前治療（各試験，FAS）（続き）

項目（単位）			HD 患者												
			MBA3-2				MBA3-3					MBA4-2	MBA4-5		MBA4-6
			初期投与期			継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群			2 mg	4 mg	6 mg	本剤*1	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤*1	本剤	本剤	DA	本剤
例数			24	24	23	50	22	19	20	21	63	136	86	86	34
前観察期の静注鉄剤の投与	有		--	--	--	--	--	--	--	--	--	33 (24.3)	0	0	--
	無		--	--	--	--	--	--	--	--	--	103 (75.7)	86 (100)	86 (100)	--
前観察期の経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与*2	両剤投与		--	--	--	--	--	--	--	--	--	1 (0.7)	0	2 (2.3)	0
	経口鉄剤のみ投与		2 (8.3)	0 (0)	1 (4.3)	1 (2.0)	2 (9.1)	1 (5.3)	0	0	3 (4.8)	7 (5.1)	3 (3.5)	2 (2.3)	3 (8.8)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		--	--	--	--	--	--	--	--	--	40 (29.4)	36 (41.9)	25 (29.1)	9 (26.5)
	無		22 (91.7)	24 (100)	22 (95.7)	49 (98.0)	20 (90.9)	18 (94.7)	20 (100)	21 (100)	60 (95.2)	88 (64.7)	47 (54.7)	57 (66.3)	22 (64.7)
前観察期のESAの投与	有		休薬*3	休薬*3	休薬*3	休薬*3	治療	治療	治療	治療	治療	治療	治療	治療	--
	無		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	未治療
	種類別	rHuEPO 有	13 (54.2)	13 (54.2)	15 (65.2)	30 (60.0)	10 (45.5)	10 (52.6)	9 (45.0)	10 (47.6)	30 (47.6)	65 (47.8)	45 (52.3)	40 (46.5)	--
		rHuEPO 無	11 (45.8)	11 (45.8)	8 (34.8)	20 (40.0)	12 (54.5)	9 (47.4)	11 (55.0)	11 (52.4)	33 (52.4)	71 (52.2)	41 (47.7)	46 (53.5)	--
		ダルベポエチンアルファ 有	7 (29.2)	9 (37.5)	5 (21.7)	16 (32.0)	10 (45.5)	9 (47.4)	10 (50.0)	8 (38.1)	29 (46.0)	48 (35.3)	41 (47.7)	46 (53.5)	--
		ダルベポエチンアルファ 無	17 (70.8)	15 (62.5)	18 (78.3)	34 (68.0)	12 (54.5)	10 (52.6)	10 (50.0)	13 (61.9)	34 (54.0)	88 (64.7)	45 (52.3)	40 (46.5)	--
		エポエチンベータペゴル 有	4 (16.7)	3 (12.5)	3 (13.0)	5 (10.0)	2 (9.1)	0 (0)	1 (5.0)	3 (14.3)	4 (6.3)	23 (16.9)	--	--	--
		エポエチンベータペゴル 無	20 (83.3)	21 (87.5)	20 (87.0)	45 (90.0)	20 (90.9)	19 (100)	19 (95.0)	18 (85.7)	59 (93.7)	113 (83.1)	--	--	--

例数（%）
DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし
*1：本剤が投与されたすべての被験者，プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の本剤投与被験者）を含む
*2：MBA3-2 試験，MBA3-3 試験では鉄含有高リン血症治療剤の投与有無を集計していない
*3：投与開始前に ESA を 7 日間以上休薬
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.18-3，表 2.7.6.18-5，表 2.7.6.18-18，表 2.7.6.18-20，表 2.7.6.14-3，表 2.7.6.14-5，表 2.7.6.14-15，表 2.7.6.14-17，表 2.7.6.20-2，表 2.7.6.15-3，表 2.7.6.19-2

付表 5　有効性の主要な評価対象とした 9 試験の前観察期 ESA の使用量（各試験，FAS）

項目（単位）			保存期 CKD 患者												PD 患者
			MBA3-1									MBA4-1	MBA4-4		MBA4-3
			ESA 未治療患者					ESA 治療患者							
			初期投与期				継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群			プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	本剤	本剤	DA	本剤
例数			--	--	--	--	--	24	26	27	26	90	130	105	107	41
rHuEPO[*2]	例数		--	--	--	--	--	1 (4.2)	2 (7.7)	2 (7.4)	3 (11.5)	7 (7.8)	3 (2.3)	0	1 (0.9)	0
	投与量[*3]（IU/週）	平均値±標準偏差	--	--	--	--	--	3000.0	1500.0	3000.0	2500.0	2357.1 ± 801.8	--	--	--	--
		＜4500	--	--	--	--	--	1 (100)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	7 (100)	--	--	--	--
		4500≦	--	--	--	--	--	0	0	0	0	0	--	--	--	--
	投与量[*3]（IU/2 週）	平均値±標準偏差	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	4000.0 ± 1732.1	--	6000.0	--
		＜9000	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	3 (100)	--	1 (100)	--
		9000≦	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0	--	0	--
ダルベポエチンアルファ	例数		--	--	--	--	--	12 (50.0)	9 (34.6)	14 (51.9)	11 (42.3)	43 (47.8)	42 (32.3)	27 (25.7)	34 (31.8)	14 (34.1)
	投与量[*3]（μg/週）	平均値±標準偏差	--	--	--	--	--	13.3 ± 6.3	13.1 ± 7.9	13.9 ± 6.3	16.8 ± 11.2	14.2 ± 8.0	--	--	--	--
		＜20	--	--	--	--	--	11 (91.7)	8 (88.9)	12 (85.7)	9 (81.8)	38 (88.4)	--	--	--	--
		20≦	--	--	--	--	--	1 (8.3)	1 (11.1)	2 (14.3)	2 (18.2)	5 (11.6)	--	--	--	--
	投与量[*3]（μg/4 週）	平均値±標準偏差	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	68.8 ± 41.9	73.3 ± 50.2	74.1 ± 45.1	113.6 ± 52.9
		＜80	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	30 (71.4)	18 (66.7)	24 (70.6)	5 (35.7)
		80≦	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	12 (28.6)	9 (33.3)	10 (29.4)	9 (64.3)
エポエチンベータペゴル	例数		--	--	--	--	--	11 (45.8)	15 (57.7)	11 (40.7)	12 (46.2)	40 (44.4)	43 (33.1)	30 (28.6)	20 (18.7)	26 (63.4)
	投与量[*3]（μg/4 週）	平均値±標準偏差	--	--	--	--	--	68.2 ± 47.6	71.7 ± 49.9	56.8 ± 31.8	58.3 ± 22.2	65.6 ± 39.5	79.1 ± 55.1	64.2 ± 44.9	73.8 ± 48.3	101.9 ± 47.9
		＜150	--	--	--	--	--	9 (81.8)	13 (86.7)	11 (100)	12 (100)	37 (92.5)	38 (88.4)	28 (93.3)	17 (85.0)	19 (73.1)
		150≦	--	--	--	--	--	2 (18.2)	2 (13.3)	0	0	3 (7.5)	5 (11.6)	2 (6.7)	3 (15.0)	7 (26.9)

例数（%），DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし
*1：本剤が投与されたすべての被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の本剤投与被験者）を含む。
*2：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*3：カテゴリ集計時は，ESA それぞれの使用例数を分母にして割合を算出
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-21，表 2.7.6.12-22，表 2.7.6.12-33，表 2.7.6.12-34，表 2.7.6.21-2，表 2.7.6.13-3，表 2.7.6.22-2，表 2.7.6.22-19

付表 5　有効性の主要な評価対象とした 9 試験の前観察期 ESA の使用量（各試験，FAS）（続き）

項目（単位）			HD 患者												
			MBA3-2				MBA3-3					MBA4-2	MBA4-5		MBA4-6
			初期投与期			継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群			2 mg	4 mg	6 mg	本剤*1	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤*1	本剤	本剤	DA	本剤
例数			24	24	23	50	22	19	20	21	63	136	86	86	--
rHuEPO*2	例数		13 (54.2)	13 (54.2)	15 (65.2)	30 (60.0)	10 (45.5)	10 (52.6)	9 (45.0)	10 (47.6)	30 (47.6)	65 (47.8)	45 (52.3)	40 (46.5)	--
	投与量*3（IU/週）	平均値±標準偏差	4673.1 ± 2314.8	4961.5 ± 2534.9	4350.0 ± 2217.6	4425.0 ± 2325.0	3075.0 ± 1296.6	4575.0 ± 2014.0	4166.7 ± 2681.0	2250.0 ± 1620.2	3825.0 ± 2124.5	3403.8 ± 2154.5	3800.0 ± 2286.1	4387.5 ± 2381.1	--
		＜4500	4 (30.8)	5 (38.5)	8 (53.3)	15 (50.0)	8 (80.0)	3 (30.0)	5 (55.6)	8 (80.0)	17 (56.7)	41 (63.1)	22 (48.9)	21 (52.5)	--
		4500≦	9 (69.2)	8 (61.5)	7 (46.7)	15 (50.0)	2 (20.0)	7 (70.0)	4 (44.4)	2 (20.0)	13 (43.3)	24 (36.9)	23 (51.1)	19 (47.5)	--
ダルベポエチンアルファ	例数		7 (29.2)	9 (37.5)	5 (21.7)	16 (32.0)	10 (45.5)	9 (47.4)	10 (50.0)	8 (38.1)	29 (46.0)	48 (35.3)	41 (47.7)	46 (53.5)	--
	投与量*3（μg/週）	平均値±標準偏差	13.2 ± 8.3	18.1 ± 9.0	13.5 ± 9.9	14.5 ± 9.3	13.3 ± 5.0	13.1 ± 10.4	11.5 ± 5.3	16.6 ± 11.9	14.2 ± 9.0	16.20 ± 13.41	20.6 ± 11.4	17.7 ± 9.1	--
		＜20	6 (85.7)	6 (66.7)	4 (80.0)	13 (81.3)	7 (70.0)	8 (88.9)	8 (80.0)	6 (75.0)	22 (75.9)	31 (64.6)	22 (53.7)	29 (63.0)	--
		20≦	1 (14.3)	3 (33.3)	1 (20.0)	3 (18.8)	3 (30.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	2 (25.0)	7 (24.1)	17 (35.4)	19 (46.3)	17 (37.0)	--
エポエチンベータペゴル	例数		4 (16.7)	3 (12.5)	3 (13.0)	5 (10.0)	2 (9.1)	0	1 (5.0)	3 (14.3)	4 (6.3)	23 (16.9)		--	--
	投与量*3（μg/4 週）	平均値±標準偏差	100.0 ± 40.8	33.3 ± 14.4	108.3 ± 80.4	75.0 ± 72.9	75.0	--	100.0	150.0 ± 132.3	75.0 ± 28.9	105.4 ± 65.3	--	--	--
		＜150	3 (75.0)	3 (100)	2 (66.7)	4 (80.0)	2 (100)	--	1 (100)	2 (66.7)	4 (100)	17 (73.9)	--	--	--
		150≦	1 (25.0)	0	1 (33.3)	1 (20.0)	0	--	0	1 (33.3)	0	6 (26.1)	--	--	--

例数（%），DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし
*1：本剤が投与されたすべての被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の本剤投与被験者）を含む。
*2：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
*3：カテゴリーの度数集計時は，ESA それぞれの使用例数を分母にして割合を算出
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.18-3，表 2.7.6.18-4，表 2.7.6.18-18，表 2.7.6.18-19，表 2.7.6.14-3，表 2.7.6.14-4，表 2.7.6.14-15，表 2.7.6.14-16，表 2.7.6.20-2，表 2.7.6.15-3

付表 6　有効性の主要な評価対象とした 9 試験の前観察期 ESA 使用量（併合，FAS）

項目（単位）			保存期 CKD 患者 切替え効果併合	保存期 CKD 患者 維持効果併合	HD 患者 切替え効果併合	HD 患者 維持効果併合
例数			**198**	**340**	**261**	**300**
rHuEPO*1	例数		7	8	129	122
	投与量（IU/週）	平均値±標準偏差	--	--	3686.0 ± 2230.4	3541.0 ± 2152.3
	投与量（IU/2 週）	平均値±標準偏差	4285.7 ± 1603.6	4500.0 ± 1603.6	--	--
ダルベポエチンアルファ	例数		92	95	108	101
	投与量（μg/週）	平均値±標準偏差	--	--	17.2 ± 12.1	17.5 ± 12.1
	投与量（μg/4 週）	平均値±標準偏差	66.5 ± 41.8	65.3 ± 41.4	--	--
エポエチンベータペゴル	例数		99	93	24	24
	投与量（μg/4 週）	平均値±標準偏差	71.0 ± 49.2	69.1 ± 48.5	105.2 ± 63.8	105.2 ± 63.8

例数（%），--：該当なし
*1：エポエチン アルファ，エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 1-3，Table 1-5，Table 1-4，Table 1-6

2.7.3.6.2 部分集団解析に使用した併用薬

付表 7　部分集団解析に使用した併用薬

併用薬のカテゴリー		併用薬一般名
経口鉄剤		オロチン酸第一鉄
		スレオニン鉄
		乾燥硫酸鉄
		フマル酸第一鉄
		溶性ピロリン酸第二鉄
		クエン酸第一鉄ナトリウム
		ヘキサシアノ鉄（II）酸鉄（III）水和物
		クエン酸鉄アンモニウム
静注鉄剤		含糖酸化鉄
		グルコン酸第二鉄
		シデフェロン
		コンドロイチン硫酸・鉄コロイド
		塩化第二鉄・硫酸亜鉛水和物配合剤
		クエン酸第二鉄（59Fe）
高リン血症治療剤	鉄含有製剤	クエン酸第二鉄水和物
		スクロオキシ水酸化鉄
	ポリマー製剤	セベラマー塩酸塩
		ビキサロマー
	ランタン	炭酸ランタン水和物
	Ca 製剤	沈降炭酸カルシウム
		乳酸カルシウム水和物

2.7.3.6.3 ESA を休薬した HD 患者の貧血改善効果に影響を及ぼす因子を検討した結果

付表 8　ESA を休薬した HD 患者（MBA3-2 試験）の Week 4 の Hb 濃度変化量（FAS）

因子			Hb 濃度（g/dL）								
			検査値						変化量		
			ベースライン			Week 4			Week 4		
			例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値±標準偏差	[95% CI]
合計			48	9.24 ± 0.56	[9.08, 9.40]	41	9.26 ± 1.04	[8.93, 9.59]	41	−0.06 ± 1.04	[−0.39, 0.27]
性別	男		20	9.20 ± 0.64	[8.90, 9.50]	18	9.40 ± 1.19	[8.81, 9.99]	18	0.13 ± 1.17	[−0.45, 0.71]
	女		28	9.26 ± 0.50	[9.07, 9.46]	23	9.16 ± 0.92	[8.76, 9.55]	23	−0.21 ± 0.93	[−0.62, 0.19]
年齢	＜65 歳		13	9.34 ± 0.50	[9.03, 9.64]	11	9.13 ± 0.71	[8.65, 9.61]	11	−0.34 ± 0.70	[−0.81, 0.13]
	65 歳≦		35	9.20 ± 0.58	[9.00, 9.40]	30	9.31 ± 1.15	[8.89, 9.74]	30	0.04 ± 1.14	[−0.38, 0.46]
体重	＜55 kg		25	9.23 ± 0.52	[9.01, 9.44]	22	9.49 ± 0.92	[9.08, 9.90]	22	0.17 ± 0.87	[−0.22, 0.56]
	55 kg≦		23	9.25 ± 0.60	[8.99, 9.51]	19	9.00 ± 1.14	[8.45, 9.55]	19	−0.33 ± 1.18	[−0.89, 0.24]
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎		16	9.33 ± 0.43	[9.10, 9.55]	13	8.90 ± 0.94	[8.33, 9.47]	13	−0.48 ± 0.90	[−1.02, 0.07]
	糖尿病性腎症		13	9.25 ± 0.58	[8.89, 9.60]	12	9.73 ± 1.12	[9.02, 10.44]	12	0.48 ± 1.17	[−0.26, 1.23]
	腎硬化症		9	8.93 ± 0.70	[8.40, 9.47]	7	9.16 ± 1.20	[8.05, 10.26]	7	−0.06 ± 0.98	[−0.96, 0.85]
	その他		10	9.36 ± 0.54	[8.97, 9.75]	9	9.24 ± 0.88	[8.57, 9.92]	9	−0.19 ± 0.93	[−0.90, 0.53]
血液透析歴	＜7 年		23	9.08 ± 0.56	[8.83, 9.32]	19	9.14 ± 1.11	[8.60, 9.67]	19	−0.04 ± 0.99	[−0.51, 0.44]
	7 年≦		25	9.38 ± 0.51	[9.17, 9.60]	22	9.37 ± 0.99	[8.93, 9.81]	22	−0.08 ± 1.11	[−0.57, 0.41]
intact-PTH（pg/mL）	＜60		7	9.34 ± 0.32	[9.05, 9.63]	7	9.23 ± 0.67	[8.61, 9.85]	7	−0.11 ± 0.78	[−0.83, 0.60]
	60≦～＜240		32	9.22 ± 0.59	[9.01, 9.44]	25	9.17 ± 1.16	[8.69, 9.65]	25	−0.19 ± 1.14	[−0.66, 0.28]
	240≦		9	9.21 ± 0.60	[8.75, 9.67]	9	9.54 ± 0.97	[8.80, 10.29]	9	0.33 ± 0.93	[−0.38, 1.05]
アルブミン（g/dL）	＜3.8		22	9.18 ± 0.56	[8.93, 9.43]	20	9.29 ± 1.29	[8.69, 9.89]	20	0.02 ± 1.27	[−0.58, 0.61]
	3.8≦		26	9.28 ± 0.56	[9.06, 9.51]	21	9.24 ± 0.77	[8.89, 9.59]	21	−0.13 ± 0.79	[−0.49, 0.22]
CRP 定量（mg/dL）	＜0.30		41	9.23 ± 0.56	[9.05, 9.41]	34	9.34 ± 1.09	[8.96, 9.72]	34	0.00 ± 1.05	[−0.36, 0.36]
	0.30≦		7	9.27 ± 0.55	[8.77, 9.78]	7	8.91 ± 0.74	[8.23, 9.60]	7	−0.36 ± 1.05	[−1.33, 0.62]
Week 0 の鉄関連検査値	TSAT（%）	≦20	1	9.60	--	1	8.90	–	1	−0.70	--
		20＜	47	9.23 ± 0.56	[9.07, 9.39]	40	9.27 ± 1.05	[8.94, 9.61]	40	−0.05 ± 1.05	[−0.38, 0.29]
	フェリチン（ng/mL）	≦100	3	9.33 ± 0.45	[8.21, 10.45]	3	9.97 ± 0.21	[9.45, 10.48]	3	0.63 ± 0.65	[−0.98, 2.25]
		100＜	45	9.23 ± 0.57	[9.06, 9.40]	38	9.21 ± 1.06	[8.86, 9.56]	38	−0.12 ± 1.05	[−0.46, 0.23]
	ヘプシジン（ng/mL）*1	中央値未満	4	9.28 ± 1.10	[7.52, 11.03]	3	10.00 ± 0.36	[9.10, 10.90]	3	0.23 ± 0.97	[−2.18, 2.65]
		中央値以上	44	9.23 ± 0.50	[9.08, 9.39]	38	9.21 ± 1.06	[8.86, 9.55]	38	−0.08 ± 1.06	[−0.43, 0.26]
Week 0 の Hb 濃度（g/dL）	＜8		1	7.80	--	0	--	--	0	--	--
	8≦～＜9		12	8.58 ± 0.31	[8.38, 8.77]	9	9.18 ± 0.97	[8.43, 9.92]	9	0.51 ± 0.96	[−0.22, 1.25]
	9≦～＜10		33	9.46 ± 0.26	[9.36, 9.55]	30	9.28 ± 1.11	[8.87, 9.69]	30	−0.18 ± 1.04	[−0.56, 0.21]
	10≦		2	10.30	--	2	9.40	--	2	−0.90	--

--：算出せず
*1：ESA を休薬した HD 患者，ESA 未治療の HD 患者，HD 患者切替え効果併合の被験者を併せた被験者の中央値で層別
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 8-1

エナロデュスタット

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 4

2.7.4 臨床的安全性 6

2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 21
2.7.4.2 有害事象 23
2.7.4.2.1 有害事象の解析 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 82
2.7.4.3 臨床検査値の評価 83
2.7.4.3.1 臨床検査値の推移 83
2.7.4.3.2 臨床検査異常値 93
2.7.4.3.3 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常 99
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 99
2.7.4.4.1 バイタルサインの推移 99
2.7.4.4.2 バイタルサイン異常値 100
2.7.4.4.3 心電図 102
2.7.4.4.4 QT/QTc 評価 102
2.7.4.4.5 胸部 X 線検査 102
2.7.4.4.6 眼底検査 103
2.7.4.4.7 臨床的に重要な個々のバイタルサイン異常 106
2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性 107
2.7.4.5.1 部分集団解析 107
2.7.4.5.2 薬物相互作用 127
2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用 128
2.7.4.5.4 過量投与 128
2.7.4.5.5 薬物乱用 128
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 128
2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 128
2.7.4.5.8 海外における臨床試験成績 128
2.7.4.6 市販後データ 129
2.7.4.7 付録 129
2.7.4.7.1 被験者背景 129
2.7.4.7.2 保存期 CKD 患者全期間併合及び HD 患者全期間併合の発現時期別の有害事象 136
2.7.4.7.3 保存期 CKD 患者全期間併合及び HD 患者全期間併合の発現時用量別の有害事象 139
2.7.4.7.4 重篤な有害事象の一覧 141

2.7.4.7.5 他の重要な有害事象の一覧 160
2.7.4.7.6 部分集団解析に使用した合併症 168

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
^{14}C-JTZ-951	[carbonyl-^{14}C]labeled JTZ-951，^{14}C で標識した JTZ-951
ALP	Alkaline phosphatase，アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase，アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time，活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	Breast cancer resistance protein，ヒト乳癌耐性蛋白
Ca	Calcium，カルシウム
cFGF-23	C 末端線維芽細胞増殖因子-23
CKD	Chronic kidney disease，慢性腎臓病
Cl	Cloride，クロール
CRP	C-reactive protein，C-反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450，チトクローム P450
DA	Darbepoetin Alfa，ダルベポエチン アルファ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate，推算糸球体濾過量
eGFRcreat	eGFR based on serum creatinine，血清クレアチニン値より算出した eGFR
EPO	Erythropoietin，エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent，赤血球造血刺激因子製剤
FGF	Fibroblast growth factor，線維芽細胞増殖因子
Hb	Hemoglobin，ヘモグロビン
HD	Hemodialysis，血液透析
HDL	High density lipoprotein，高比重リポ蛋白
HIF	Hypoxia inducible factor，低酸素誘導因子
hOAT1	Human organic anion transporter 1，ヒト有機アニオントランスポーター1
hOAT3	Human organic anion transporter 3，ヒト有機アニオントランスポーター3
IC_{50}	50% inhibitory concentration，50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，医薬品規制調和国際会議
iFGF-23	全長線維芽細胞増殖因子-23
K	Potassium，カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase，乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein，低比重リポ蛋白
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities, Japanese version，ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	Messenger ribonucleic acid，メッセンジャーリボ核酸
Na	Sodium，ナトリウム
NT-pro BNP	N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide, 脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA 分類	New York Heart Association classification，ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association）の心機能分類
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1, 有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
PD	Peritoneal dialysis，腹膜透析
PHD	Prolyl hydroxylase domain containing protein，プロリン水酸化酵素ドメイン含有タンパク質
PT	Preferred Term in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）基本語

略号及び用語	定義
QTcI	QT interval corrected by individual rate-correction，被験者ごとに補正した QT 間隔
SOC	System Organ Class in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)，ICH 国際医薬用語集（MedDRA/J）器官別大分類
TSAT	Transferrin saturation，トランスフェリン飽和度
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor，血管内皮細胞増殖因子
Week X	X week after the start of treatment，投与開始 X 週後
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象とした臨床試験

JTZ-951（以下，本剤）の安全性評価の対象とした臨床試験は国内で実施した 13 試験及び米国で実施した QT/QTc 評価試験［AZ951-U-[redacted]-011］の合計 14 試験とした。14 試験のうち，表 1 に示した後期第 II 相臨床試験[MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3]及び第 III 相臨床試験[MBA4-1, MBA4-2, MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］の 9 試験を本剤の臨床的安全性の主要な評価対象とし，9 試験の各試験結果及びその併合解析結果を用いて安全性を評価した。安全性評価の対象としたその他の臨床試験の一覧を表 2 に示した。

表 1　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の一覧

対象	実施国	治験の相	治験の種類	計画書番号
保存期 CKD 患者	日本	後期第 II 相	貧血改善／切替え／維持試験	MBA3-1
		第 III 相	比較試験 （貧血改善／切替え／維持）	MBA4-4
			長期投与試験	MBA4-1
PD 患者	日本	第 III 相	一般臨床試験	MBA4-3
HD 患者	日本	後期第 II 相	貧血改善／維持試験	MBA3-2
			切替え／維持試験	MBA3-3
		第 III 相	比較試験（切替え／維持）	MBA4-5
			貧血改善／維持試験	MBA4-6
			長期投与試験	MBA4-2

表 2　安全性評価の対象としたその他の臨床試験の一覧

対象	実施国	治験の相	治験の種類	計画書番号
保存期 CKD 患者	日本	前期第 II 相	貧血改善試験	MBA2-2
HD 患者	日本	第 I 相	臨床薬理試験	MBX1-2
		前期第 II 相	貧血改善試験	MBA2-1
健康成人	日本	第 I 相	単回及び反復投与試験	MBX1-1
	米国	第 I 相	QT/QTc 評価試験	AZ951-U-[redacted]-011

安全性評価の対象とした臨床試験の概要を表 3 に示した。

臨床的安全性評価の主要対象とした貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］（以下，MBA3-1 試験），長期投与試験［MBA4-1］（以下，MBA4-1 試験），及びダルベポエチン アルファとの

比較試験（貧血改善／切替え／維持）［MBA4-4］（以下，MBA4-4 試験）では腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病（CKD）患者を対象とした。一般臨床試験［MBA4-3］（以下，MBA4-3 試験）では腎性貧血を伴う腹膜透析（PD）患者を対象とした。貧血改善／維持試験［MBA3-2］（以下，MBA3-2 試験），切替え／維持試験［MBA3-3］（以下，MBA3-3 試験），長期投与試験［MBA4-2］（以下，MBA4-2 試験），ダルベポエチン アルファとの比較試験（切替え／維持）［MBA4-5］（以下，MBA4-5 試験），及び貧血改善／維持試験［MBA4-6］（以下，MBA4-6 試験）では腎性貧血を伴う血液透析（HD）患者を対象とした。本剤の臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験を用いて安全性を評価する際には，病期ごと（保存期 CKD 患者，PD 患者，HD 患者）の安全性も評価した。

腎性貧血を伴う日本人保存期 CKD 患者及び HD 患者を対象に，本剤の用量を漸増しながら 6～8 週間投与し，有効性を探索的に評価した前期第 II 相臨床試験［MBA2-2，MBA2-1］の全般的な安全性成績は CTD2.7.6.16, 2.7.6.17 項にそれぞれ示した。日本で実施した第 I 相臨床試験［MBX1-1，MBX1-2］の全般的な安全性成績は CTD2.7.6.2，2.7.6.5 項にそれぞれ示した。健康成人男女を対象とした QT/QTc 評価試験［AZ951-U-[redacted]-011］（以下，AZ951-U-[redacted]-011 試験）の全般的な安全性成績は CTD2.7.6.11 項に示し，本 2.7.4 項では QT/QTc 評価の結果を要約した。

安全性評価の参考とした海外で実施した第 I 相臨床試験［AZ951-U-[redacted]-001，AZ951-U-[redacted]-002，AZ951-U-[redacted]-003，AZ951-U-12-004，AZ951-U-13-005，AZ951-U-15-009，AZ951-U-15-010］の概要は表 4，安全性成績は CTD2.7.6.3，2.7.6.8，2.7.6.4，2.7.6.6，2.7.6.9，2.7.6.10，2.7.6.7 項に示した。

表 3　安全性評価の対象とした臨床試験の概要（評価資料）

試験区分	対象	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン	用量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相	健康成人男性	単回及び反復投与試験［MBX1-1］	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	1，5，15，50，100，200 mg，プラセボ	空腹時単回経口投与	42 名	JTZ-951：36 名 プラセボ：6 名	5.3.3.1-1
				100 mg，プラセボ	食後単回経口投与	7 名	JTZ-951：6 名 プラセボ：1 名	
				25，50，100 mg，プラセボ	1 日 1 回 朝食前 7 日間経口投与	36 名	JTZ-951：27 名 プラセボ：9 名	
	健康成人男女	QT/QTc 評価試験［AZ951-U-[redacted]-011］	ランダム化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 クロスオーバー （モキシフロキサシンは非盲検）	20，150 mg，プラセボ モキシフロキサシン：400 mg	JTZ-951 20 mg／JTZ-951 150 mg／プラセボ／モキシフロキサシン 400 mg （いずれも空腹時単回経口投与）	54 名	JTZ-951：53 名	5.3.4.1-1
	HD 患者	臨床薬理試験［MBX1-2］	非盲検	15 mg	空腹時単回経口投与	6 名		5.3.3.2-1
前期第 II 相	保存期 CKD 患者	貧血改善試験［MBA2-2］	多施設共同 単盲検 個体内増量	1 mg→3 mg→5 mg	1 日 1 回朝食前 6 週間漸増経口投与	22 名		5.3.5.2-1
	HD 患者	貧血改善試験［MBA2-1］	多施設共同 ランダム化 単盲検 漸増型並行群	1 mg，1 mg→3 mg， 1 mg→3 mg→5 mg	1 日 1 回朝食前 8 週間漸増経口投与	40 名		5.3.5.2-2

CKD：慢性腎臓病，HD：血液透析

表 3　安全性評価の対象とした臨床試験の概要（評価資料）（続き）

試験区分	対象	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン			用量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
後期第 II 相	保存期 CKD 患者	貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］	ESA 未治療患者	初期投与期	多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較	2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	94 名	JTZ-951：71 名 プラセボ：23 名	5.3.5.1-1
				継続投与期	多施設共同非盲検個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	77 名	プラセボ開始群：23 名 JTZ-951 開始群：54 名	
			ESA 治療患者	初期投与期	多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較	2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	106 名[*1]	JTZ-951：80 名[*1] プラセボ：26 名	
				継続投与期	多施設共同非盲検個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	90 名	プラセボ開始群：23 名 JTZ-951 開始群：67 名	
	HD 患者	貧血改善／維持試験［MBA3-2］	初期投与期		多施設共同ランダム化二重盲検，非対照並行群間比較	2，4，6 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	71 名		5.3.5.2-3
			継続投与期		多施設共同非盲検個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	50 名		
		切替え／維持試験［MBA3-3］	初期投与期		多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較	2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	85 名	JTZ-951：63 名 プラセボ：22 名	5.3.5.1-3
			継続投与期		多施設共同非盲検個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	63 名	プラセボ開始群：16 名 JTZ-951 開始群：47 名	

CKD：慢性腎臓病，HD：血液透析，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，*1：割り付け後に治験薬の投与が開始されなかった 1 名を除く

表 3　安全性評価の対象とした臨床試験の概要（評価資料）（続き）

試験区分	対象	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン	用量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 III 相	保存期 CKD 患者	比較試験（貧血改善／切替え／維持）［MBA4-4］	多施設共同 ランダム化 非盲検 個体内用量調節 実薬対照 並行群間比較	JTZ-951： 開始用量 2 mg 用量範囲 1～8 mg ダルベポエチン アルファ： 開始用量 15～180 μg 用量範囲 15～180 μg	JTZ-951： 1 日 1 回食前又は就寝前 経口投与 ダルベポエチン アルファ： 2 週又は 4 週に 1 回 皮下投与 24 週間投与	216 名	JTZ-951：107 名 ダルベポエチン アルファ：109 名	5.3.5.1-2
		長期投与試験［MBA4-1］	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	132 名		5.3.5.2-6 5.3.5.4-1*1
	PD 患者	一般臨床試験［MBA4-3］	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	42 名		5.3.5.2-7 5.3.5.4-2*1
	HD 患者	比較試験（切替え／維持）［MBA4-5］	多施設共同 ランダム化 二重盲検 個体内用量調節 実薬対照 並行群間比較	JTZ-951： 開始用量 4 mg 用量範囲 1～8 mg ダルベポエチン アルファ： 開始用量 10～40 μg 用量範囲 5～60 μg	JTZ-951： 1 日 1 回食前又は就寝前 経口投与 ダルベポエチン アルファ： 週 1 回静脈内投与 24 週間投与	173 名	JTZ-951：87 名 ダルベポエチン アルファ：86 名	5.3.5.1-4
		貧血改善／維持試験［MBA4-6］	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	開始用量 4 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	34 名		5.3.5.2-4
		長期投与試験［MBA4-2］	多施設共同 非盲検 個体内用量調節	開始用量 4 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	136 名		5.3.5.2-5

CKD：慢性腎臓病，PD：腹膜透析，HD：血液透析，*1：24 週間までのデータ

表 4　安全性評価の参考とした臨床試験の概要（参考資料）

試験区分	対象	治験の種類［計画書番号］	試験デザイン	用量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相	健康成人男女	単回投与試験［AZ951-U-[redacted]-001］	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	5，15，50，100，200，300，400 mg，プラセボ	空腹時単回経口投与	49 名	JTZ-951：42 名 プラセボ：7 名	5.3.3.1-2
		反復投与及び薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-003］	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	JTZ-951： 25，50 mg，プラセボ CYP プローブ基質： カフェイン 200 mg， トルブタミド 500 mg， オメプラゾール 20 mg， デキストロメトルファン 30 mg， ミダゾラム 3 mg	・JTZ-951 投与開始 3 日前に CYP プローブ基質カクテルを朝食前に単回経口投与 ・JTZ-951（又はプラセボ）を 1 日 1 回，朝食前 14 日間経口投与 ・JTZ-951（又はプラセボ）投与開始後 15 日目の朝食前に JTZ-951（又はプラセボ）と CYP プローブ基質カクテルを併用投与 ・投与開始後 16 日目の朝食前に JTZ-951 を単回経口投与	26 名	JTZ-951：20 名 プラセボ：6 名	5.3.3.1-3
				100 mg，プラセボ	1 日 1 回 朝食前 14 日間経口投与	13 名	JTZ-951：10 名 プラセボ：3 名	
	健康成人男性	薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-002］	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	JTZ-951：25 mg セベラマー炭酸塩：2400 mg	JTZ-951 単独投与／JTZ-951 とセベラマー炭酸塩を同時投与／セベラマー炭酸塩投与 3 時間後に JTZ-951 を投与／セベラマー炭酸塩投与 1 時間前に JTZ-951 を投与（いずれも経口投与，JTZ-951 投与時空腹）	12 名		5.3.3.4-1

表 4 安全性評価の参考とした臨床試験の概要（参考資料）（続き）

試験区分	対象	治験の種類 [計画書番号]	試験デザイン	用量	用法・投与期間	投与被験者数	CTD 番号
第 I 相	HD 患者	反復投与試験 [AZ951-U-12-004]	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	2，5，10，15 mg，プラセボ	1 日 1 回 朝食前 15 日間経口投与	29 名 JTZ-951：22 名 プラセボ：7 名	5.3.3.2-2
		臨床薬理試験 [AZ951-U-13-005]	非盲検	5 mg	・Day 1 の血液透析開始 120 分前に単回投与 ・Day 8 の血液透析終了 120 分後に単回投与 （いずれも経口投与，JTZ-951 投与時空腹）	6 名	5.3.3.4-2
		薬物相互作用試験 [AZ951-U-15-009]	非盲検	5 mg ラパチニブ：250 mg	・JTZ-951 単独投与 ・ラパチニブの投与 1 時間後に JTZ-951 を投与 （いずれも経口投与，JTZ-951 投与時空腹）	12 名	5.3.3.4-3
		マスバランス試験 [AZ951-U-15-010]	非盲検	10 mg （100 μCi の ^{14}C-JTZ-951 を含む）	空腹時単回経口投与	6 名	5.3.3.2-3

HD：血液透析

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の評価方法

2.7.4.1.1.2.1 解析対象集団

安全性評価の対象とした 14 試験では，いずれの試験でも，治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.4.1.1.2.2 調査項目

本剤の臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で調査した項目を表 5，臨床検査項目を表 6 に示した。

表 5　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の安全性に関する調査項目

調査項目	内容
安全性調査項目	(1) 自覚症状，他覚所見 (2) バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，体重） (3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固線溶系検査） (4) 標準 12 誘導心電図 (5) 胸部 X 線検査 (6) 眼底検査

表 6　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で実施した臨床検査項目

臨床検査	検査項目
血液学的検査	血小板数，白血球数，白血球像（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球，その他）
血液生化学的検査	血糖，総コレステロール，non-HDL コレステロール[*1]，LDL コレステロール[*1]，中性脂肪，総蛋白，アルブミン，総ビリルビン，直接ビリルビン，AST，ALT，γ-GTP，LDH，ALP，BUN，クレアチニン，尿酸，Ca，無機リン，Na，K，Cl，CRP 定量
血液凝固線溶系検査	PT，APTT，フィブリノゲン，D ダイマー

*1：第 III 相臨床試験［MBA4-1，MBA4-2，MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］でのみ実施

2.7.4.1.1.2.3 評価基準

本剤の臨床的安全性は，有害事象を主たる評価項目として評価した。以下に有害事象の評価基準を示した。

(1) 有害事象の定義

有害事象とは，治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり，必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち，有害事象とは，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状，又は病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

(2) 因果関係

臨床的安全性の主要な評価対象とした9試験では，治験薬と有害事象との因果関係を2段階（関連あり，関連なし）で判定した。少なくとも合理的な可能性があり，治験薬と有害事象との間の因果関係を否定できない場合を「関連あり」とした。「関連あり」と判定した有害事象を副作用とした。「関連あり」と判定する参考基準を以下に示した。

関連あり	・リチャレンジ陽性（投与再開での再発） ・因果関係が確立されており明らか ・発現までの時間に説得力がある ・デチャレンジ陽性（投与中止で消失） ・交絡するリスク因子がない ・曝露量や曝露期間との整合性がある ・正確な既往歴による裏付けがある ・その症例の場合，明らかで容易に評価できる ・併用治療が原因である可能性が低い ・治験責任（分担）医師による判断 ・他に説明できる原因がない

第I相臨床試験3試験[MBX1-1, MBX1-2, AZ951-U-[redacted]-011]，前期第II相臨床試験2試験[MBA2-1及びMBA2-2]では，治験薬と有害事象との因果関係を3段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）で判定した。「関連あり」及び「関連あるかもしれない」を副作用とした。参考基準を以下に示した。

関連あり	a) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められ，かつ以下のいずれかに該当する。 － 治験薬を投薬するたびに同一の有害事象が繰り返し発現した。 － 治験薬の薬理作用により発現が容易に推定される。 － 治験薬の投与中止，休薬あるいは減量により回復（又は軽快）が見られ，かつ，他の要因は考えられない。 b) 科学的な方法（例えば，皮内反応など）により関連性が証明された。
関連あるかもしれない	a) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められ，かつ以下のいずれかに該当する。 － 原疾患，合併症，併用薬，併用処置などの他の要因が考えられない。 － 原疾患，合併症，併用薬，併用処置などの他の要因と考えられるが，その変動域は予想の範囲外である。
関連なし	a) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められない。 b) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められるが，原疾患，合併症，併用薬，併用処置などの他の要因と考えられ，その変動域は予想の範囲内である。

(3) 重篤度

発現した有害事象が「重篤」に該当するか否かを判定した。

治験薬が投与された（投与量にかかわらない）際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち，以下に相当する有害事象を重篤な有害事象とした。

- 死に至るもの（死亡）
- 生命を脅かすもの（死亡のおそれ）
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの（入院又は入院期間の延長）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（障害）
- 先天異常を来すもの（先天異常）
- その他の医学的に重要な状態（上記に準じて重篤）

(4) 重症度

有害事象の重症度は3段階（軽度，中等度，高度）で判定した。

- 軽度　：日常生活動作に支障なし。
- 中等度：日常生活動作を低下させた，あるいは影響を及ぼした。
- 高度　：日常生活動作を不能にした，あるいは死亡した。

2.7.4.1.1.2.4 安全性併合解析

臨床的安全性の主要な評価対象とした9試験を用いた併合解析の区分を表 7 に示した。

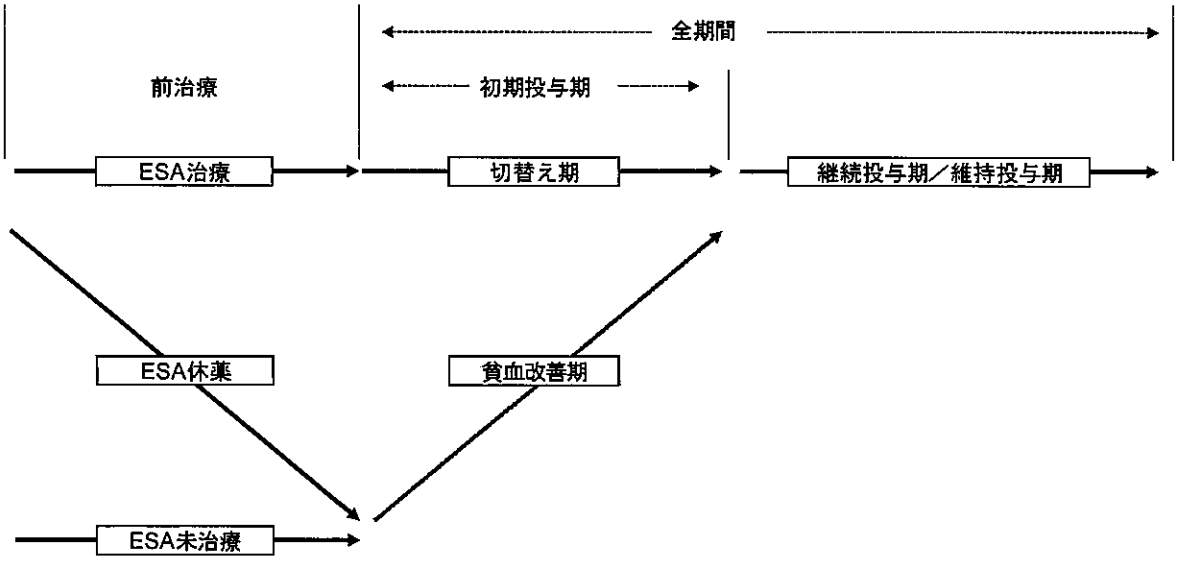
9試験の初期投与期では固定用量で本剤を4～6週間投与し，継続投与期／維持投与期ではHb濃度を指標に適宜用量調節しながら本剤を20～48週間投与した。これらの9試験の安全性解析対象集団の本剤投与群を用いて，長期投与時の有害事象，臨床検査，バイタルサイン，眼底検査に関して，9試験の全期間（24～52週間）の併合解析（以下，9試験併合）と，病期別の併合解析（保存期CKD患者，HD患者の全期間併合）を実施した。

加えて，治験開始前に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与を受けていない（以下，ESA未治療）保存期CKD患者の初期投与期のデータを用いて，有害事象に関する併合解析を実施した（以下，保存期CKD患者貧血改善期併合）。ESA未治療，若しくは治験薬投与開始前にESAの投与を7日間以上休薬した（以下，ESA休薬）HD患者の初期投与期のデータを用いて，有害事象に関する併合解析を実施した（以下，HD患者貧血改善期併合）。治験開始前にESAの投与を受けていた（以下，ESA治療）保存期CKD患者及びHD患者のそれぞれで，初期投与期のデータを用いて，有害事象に関する併合解析を実施した（以下，保存期CKD患者切替え期併合，HD患者切替え期併合）。さらに，ESA未治療の保存期CKD患者及びHD患者の初期投与期のデータ，ESA治療中の保存期CKD患者，PD患者及びHD患者の初期投与期のデータを用いて有害事象に関する併合解析を実施した（以下，貧血改善期併合，切替え期併合）。

併合解析では，MedDRA/J V.22.0を用いて有害事象の事象名を読み替え，集計した。

表 7　臨床的安全性の併合解析の区分

対象	計画書番号	ESA 前治療*1	併合解析の区分			
			初期投与期（4～6 週間）（有害事象）		全期間（24～52 週間）（有害事象，臨床検査，バイタルサイン，眼底検査）	
保存期 CKD 患者	MBA3-1*2	未治療	保存期 CKD 患者 貧血改善期併合	貧血改善期 併合	保存期 CKD 患者 全期間併合	9 試験 併合
	MBA4-1					
	MBA4-4					
	MBA3-1*2	治療	保存期 CKD 患者 切替え期併合	切替え期併合		
	MBA4-1					
	MBA4-4					
PD 患者	MBA4-3*3	治療	PD 患者 切替え期		PD 患者 全期間	
HD 患者	MBA3-2	休薬	HD 患者 貧血改善期併合	貧血改善期 併合	HD 患者 全期間併合	
	MBA4-6	未治療				
	MBA3-3*2	治療	HD 患者 切替え期併合	切替え期併合		
	MBA4-2					
	MBA4-5					



*1：ESA 未治療は観察開始日前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者，ESA 休薬は観察開始日前 8 週以内に ESA の投与を受けており，投与開始前に ESA を 7 日間以上休薬した患者
*2：初期投与期の集計ではプラセボ投与群のデータを除き，全期間の集計ではプラセボ開始群の本剤投与開始前のデータを除く
*3：ESA 未治療患者が 1 名のみであったため，貧血改善期の集計を実施しなかった

2.7.4.1.1.2.5 症候群別有害事象の解析

本剤は HIF-プロリン水酸化酵素阻害薬であり，HIF の安定化を介してエリスロポエチン（EPO）の産生を誘導し，赤血球造血を亢進させる。本剤の非臨床試験及び臨床試験成績，並びに既存の ESA で報告されているリスクに基づき，臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験を対象に，以下の事象を「2.7.4.2.1.5 項」で詳細に分析した。

1）血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象

ESA 治療中に危惧すべき有害事象として血栓塞栓症があげられる[4]。また，本剤のラット，イヌ及びサルの反復経口投与毒性試験では，多血状態に起因した循環障害を示唆する変化として，心臓や肺を含めた種々の臓器での血栓形成が認められた。また，ラットでは本剤を極めて高い用量（100 mg/kg）で投与した時に，凝固系の亢進と線溶系の低下が複合的に作用することで，過剰な多血状態を伴わなくとも血栓形成が起こることが示唆された（「CTD2.4.4.7.4.11 項」参照）。さらに，安全性評価の参考資料とした海外臨床試験［AZ951-U-[redacted]-003］で高用量（100 mg/日）投与時に肺塞栓症，深部静脈血栓症が認められた。このため，血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象を注目すべき有害事象として定め，これらの事象の発現状況を分析した。

2）心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象

心不全患者を対象として Hb 濃度と心不全重症度との関係を検討した RENAISSANCE 試験[11]では，貧血と心不全の重症度が関連しており，Hb 濃度が低値であるほど心不全が重症化することが報告されている。また，米国の 45～64 歳の男女 13329 例について，腎機能と冠動脈疾患イベントの発生率を検討した ARIC 試験[12]では，腎機能低下患者において貧血が冠動脈疾患イベント発生の危険因子であることが示されている。また，慢性透析施行患者の死因の約 3 割が心不全，脳血管障害，心筋梗塞を合わせた心血管疾患死である[10]。このため，心血管疾患に関連する有害事象を注目すべき有害事象として定め，これらの事象の発現状況を分析した。

3）高血圧に関連する有害事象

本剤は EPO の産生誘導を介して赤血球造血を促進させる。既存の ESA でよく認められる副作用は血圧上昇である[4]。このため，リスク評価として，高血圧に関連する有害事象を注目すべき有害事象として定め，これらの事象の発現状況を分析した。

4）網膜及び脈絡膜に関連する有害事象

HIF の安定化により VEGF の産生が誘導される[13，14]。VEGF は血管新生，血管透過性を亢進させ，網膜及び脈絡膜の障害を引き起こす因子であると知られている[15]。非臨床試験では，本剤の高用量投与時に VEGF の一過性の上昇が認められた（「CTD2.4.4.1 項」，「CTD2.4.4.2.3 項」参照）。ラットを用いた非臨床試験では，血中 VEGF 濃度が増加する用量（30 mg/kg）での網膜 VEGF mRNA 発現量の増加，高用量（300 mg/kg）での網膜血管透過性の亢進は認められなかった（「CTD2.4.4.7.4.10 項」参照）。しかしながら，国内第 I 相臨床試験［MBX1-1，MBX1-2］の本剤高用量投与時には VEGF の一過性の上昇が認められていることから（「CTD2.7.6.2.8.3 項」，「CTD2.7.6.2.9.3 項」，「CTD2.7.6.5.6.3 項」参照），網膜及び脈絡膜に関する有害事象を注目すべき有害事象として定め，これらの事象の発現状況を分析した。

5）悪性腫瘍に関連する有害事象

HIF 安定化により VEGF の産生が誘導される[13，14]。VEGF は腫瘍の増殖に必要な血管新生の主要な促進因子であり，複数の固形癌で VEGF の産生亢進が予後に悪影響を及ぼすことが知られている[14]。非臨床試験で本剤の発がん性は認められなかった（「CTD2.4.4.4.2 項」参照）。また，マウス担がんモデルを用いて，本剤により増加した血中 VEGF が腫瘍増殖に及ぼす影響を評価し

た結果，本剤が血中 VEGF 濃度を増加させた用量でも腫瘍体積には明らかな影響が認められなかった（「CTD2.4.4.7.4.10 項」参照）。しかしながら，非臨床試験，国内第 I 相臨床試験［MBX1-1，MBX1-2］ともに，本剤高用量投与時に VEGF の一過性の上昇が認められていることから，悪性腫瘍に関連する有害事象を注目すべき有害事象として定め，これらの事象の発現状況を分析した。

6）腎機能障害に関する有害事象

腎性貧血を伴う CKD 患者を本剤の安全性の主要な評価対象としたため，腎機能障害に関連する有害事象を注目すべき有害事象として定め，これらの事象の発現状況を分析した。

2.7.4.1.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の主な選択基準を表 8，主な除外基準を表 9，被験者背景を付表 1 及び付表 2，合併症を付表 3 に示した。前期第 II 相臨床試験の選択基準，除外基準及び被験者背景は CTD2.7.6.16，2.7.6.17 項に示した。

9 試験併合では男性が 59.9%（530/885 名），年齢の平均値は 66.8 歳，体重の平均値は 60.25 kg であった。CKD 原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 31.5%（279/885 名）であり，次いで糖尿病性腎症が 30.1%（266/885 名）であった。

病期別併合の保存期 CKD 患者併合では，男性が 54.8%（239/436 名），年齢の平均値は 69.3 歳，体重の平均値は 59.06 kg であった。eGFRcreat の平均値は 17.54 mL/min/1.73 m^2 であった。CKD 原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 28.0%（122/436 名）であり，次いで糖尿病性腎症が 27.3%（119/436 名）であった。

PD 患者では男性が 73.8%（31/42 名），年齢の平均値は 66.1 歳，体重の平均値は 65.72 kg であった。膜透析歴は約 4.0 年であった。CKD 原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 40.5%（17/42 名）であり，次いで糖尿病性腎症が 38.1%（16/42 名）であった。

HD 患者併合では男性が 63.9%（260/407 名），年齢の平均値は 64.2 歳，体重の平均値は 60.95 kg であった。血液透析歴の平均値は約 7.7 年であった。CKD 原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 34.4%（140/407 名）であり，次いで糖尿病性腎症が 32.2%（131/407 名）であった。

保存期 CKD 患者ではダルベポエチン アルファの製造販売後後調査実施時の被験者背景[9]とおおむね一致していた。PD 患者及び HD 患者の被験者背景は日本透析医学会による国内の慢性透析患者に関する集計結果[10]とおおむね一致していた。

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の人口統計学的特性及び基準値特性は，市販後に使用が予想される患者集団（腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者）とおおむね一致していると考えられた。

表 8　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の主な選択基準

対象	計画書番号	ESA 前治療	治験薬投与開始時の Hb 濃度[*1]	同意取得時の満年齢	性別	透析	eGFR	体重又はドライウェイト	TSAT 又はフェリチン[*3]
保存期 CKD 患者	MBA3-1	未治療	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内	20 歳以上	男性・女性	--	60 mL /分 /1.73 m^2 未満	体重は問わない	TSAT20%超 フェリチン 50 ng/mL 超
		治療	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内						
	MBA4-1	未治療	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下						
		治療	9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下						
	MBA4-4	未治療	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内						
		治療	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内						
PD 患者	MBA4-3	未治療[*2]	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下	20 歳以上		血液透析等の他の血液浄化療法の施行がなく，安定して腹膜透析を受けている	--	体重は問わない	TSAT20%超 フェリチン 50 ng/mL 超
		治療	9.5 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下						
HD 患者	MBA3-2	休薬	8.5 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満	20 歳以上		観察開始の 12 週間以上前より 安定して週 3 回の血液透析を受けている	--	ドライウェイトは問わない	TSAT20%超 フェリチン 75 ng/mL 超
	MBA3-3	治療	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内						
	MBA4-2	治療	9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満						
	MBA4-5	治療	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満 前観察期の変動 1.0 g/dL 以内						
	MBA4-6	未治療	8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満 前観察期に上昇した場合は 変動 1.0 g/dL 以内			Week 0 まで週 3 回の血液透析を受けている Week 4 まで血液浄化療法及び透析条件の処方に変更の必要がない			TSAT20%超 フェリチン 50 ng/mL 超

--：該当なし
*1：網掛有は貧血改善期の併合対象，無は切替え期の併合対象
*2：未治療患者が 1 名のみであったため，貧血改善期の集計を実施しなかった
*3：TSAT，フェリチンのどちらかが基準を満たせば組み入れ可能

表 9　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の主な除外基準

主な除外基準	保存期 CKD 患者			PD 患者	HD 患者				
	MBA3-1	MBA4-1	MBA4-4	MBA4-3	MBA3-2	MBA3-3	MBA4-2	MBA4-5	MBA4-6
コントロール困難な高血圧を合併する患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肝・胆道系疾患									
観察開始日の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上	X	X	X	X	X	X	X	X	X
肝硬変を合併する患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上	X	X	X	X	X	X	X	X	X
高度な疾患を合併する患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
観察開始日前 12 週以内に急性腎障害を罹病した患者	X	X	X	--	--	--	--	--	--
うっ血性心不全（NYHA 分類において III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症を観察開始日前 24 週以内に発症した患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症に対する眼科的処置が予定されている患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
大量の出血を伴う外科的手術を観察開始日前 12 週以内に受けた患者	X	--	--	--	X	X	--	--	--
観察開始日前 12 週以内に赤血球輸血を受けた患者	X	--	X	X	X	X	--	X	X
高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者	X	--	X	X	X	X	--	X	X
重症感染症，全身性血液疾患，溶血性貧血又は消化管出血等の明らかな出血病変を有する患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
非感染性慢性炎症性疾患に続発する貧血が疑われる患者	X	--	X	X	X	X	--	X	X
悪性腫瘍を合併する患者，あるいは観察開始日前 5 年以内に既往がある患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者	X	X	X	X	X	X	X	X	X

--：基準無し

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験及び前期第 II 相臨床試験 2 試験の安全性解析対象集団の曝露状況を以下に示した。

2.7.4.1.3.1 治験薬投与期間

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験のうち，後期第 II 相臨床試験［MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3］では，本剤（又はプラセボ）を固定用量で 6 週間投与した（初期投与期）後に，Hb 濃度に基づき用量を調節しながら本剤を 24 週間投与した（継続投与期）。後期第 II 相臨床試験の本剤開始群の本剤総投与期間は最長 30 週間とした。第 III 相臨床試験［MBA4-1, MBA4-2, MBA4-3, MBA4-4, MBA4-5 及び MBA4-6］では本剤（又はダルベポエチン アルファ）を固定用量で 4 週間投与した（初期投与期）後に，Hb 濃度に基づき用量を調節しながら本剤を 20 週間［MBA4-4, MBA4-5, MBA4-6］又は 48 週間［MBA4-1, MBA4-2, MBA4-3］投与した（維持投与期）。第 III 相臨床試験 6 試験のうち 3 試験［MBA4-4, MBA4-5, MBA4-6］では本剤（又はダルベポエチン アルファ）投与期間は初期投与期と維持投与期の合計で 24 週間とした。第 III 相臨床試験の残りの 3 試験［MBA4-1, MBA4-2, MBA4-3］では本剤投与期間は初期投与期と維持投与期の合計で最長 52 週間とした。

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の投与期間別の被験者数を表 10, 前期第 II 相臨床試験の投与期間別の被験者数を表 11 に示した。

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で本剤の投与が開始された被験者は合計 885 名であった。そのうち，本剤の投与期間が 24 週以上の被験者は合計 646 名であった。

表 10 臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の投与期間別の被験者数

対象患者		9 試験 併合	保存期 CKD 患者 全期間併合	PD 患者 全期間	HD 患者 全期間併合
例数		885	436	42	407
投与期間	0～4 週	26 (2.9)	8 (1.8)	1 (2.4)	17 (4.2)
	4～12 週	80 (9.0)	43 (9.9)	2 (4.8)	35 (8.6)
	12～24 週	133 (15.0)	72 (16.5)	1 (2.4)	60 (14.7)
	24～36 週	386 (43.6)	209 (47.9)	2 (4.8)	175 (43.0)
	36～48 週	15 (1.7)	9 (2.1)	4 (9.5)	2 (0.5)
	48 週～	245 (27.7)	95 (21.8)	32 (76.2)	118 (29.0)

例数（%）
0～4 週：Day 1～28，4～12 週：Day 29～84，12～24 週：Day 85～168，24～36 週：Day 169～252，36～48 週：Day 253～336，48 週～：Day 337～
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 5

表 11 前期第 II 相臨床試験の投与期間別の被験者数

対象患者		保存期 CKD 患者	HD 患者		
試験名		MBA2-2	MBA2-1		
投与群		本剤投与群	1 mg 投与群	3 mg 投与群	5 mg 投与群
例数		22	14	13	13
投与期間	0≦～＜14 日	2	0	0	1
	14≦～＜28 日	1	2	2	1
	28≦～＜42 日	1	4	2	1
	42≦～＜56 日	18	1	0	2
	56 日≦		7	9	8

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.17-16，表 2.7.6.16-11

2.7.4.1.3.2 治験薬処方量

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験のうち，後期第 II 相臨床試験［MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3］では，初期投与期に本剤を 2，4 又は 6 mg の固定用量で 1 日 1 回投与した後に，継続投与期に 2 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回投与した。保存期 CKD 患者及び PD 患者を対象とした第 III 相臨床試験［MBA4-1，MBA4-3，MBA4-4］では，初期投与期に 2 mg の固定用量で 1 日 1 回投与した後に，維持投与期に 1 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回投与した。HD 患者を対象にした第 III 相臨床試験［MBA4-2，MBA4-5，MBA4-6］では，初期投与期に 4 mg の固定用量で 1 日 1 回投与した後に，維持投与期に 1 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回投与した。

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の全期間で，本剤の治験実施計画書で定められた処方（処方量：0 mg［休薬］，1 mg，2 mg，4 mg，6 mg，8 mg）を受けた被験者数の分布，治験期間を通しての本剤の 1 日当たりの処方量を表 12 に示した。

9 試験併合では 4 mg の処方が最も多く，次いで 2 mg の処方が多かった。保存期 CKD 患者全期間併合及び PD 患者全期間では第 III 相臨床試験の初期投与期の処方量である 2 mg の処方が最も多く，次いで 4 mg の処方が多かった。HD 患者全期間併合では第 III 相臨床試験の初期投与期の処方量である 4 mg の処方が最も多く，次いで 2 mg の処方が多かった。

9 試験併合では 1 日あたりの処方量の平均値は 3.54 mg であった。1 日あたりの処方量の平均値は保存期 CKD 患者全期間併合では 3.21 mg，PD 患者全期間では 3.21 mg，HD 患者全期間併合では 3.93 mg であった。

表 12 JTZ-951 の処方量の分布及び 1 日当たりの処方量（9 試験，全期間併合）

項目（単位）		9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
処方量の分布（例数）*1	0 mg	112	49	8	55
	1 mg*2	156	71	14	71
	2 mg	601	343	42	216
	4 mg	707	302	32	373
	6 mg	333	128	16	189
	8 mg	116	26	4	86
1 日あたりの処方量（mg）	平均値	3.54	3.21	3.21	3.93
	標準偏差	1.53	1.37	1.52	1.60
	95% CI	[3.44, 3.64]	[3.08, 3.34]	[2.73, 3.68]	[3.77, 4.08]
1 日あたりの処方量の分布（mg）	＜0.5	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
	0.5≦～＜1.5	53 (6.0)	35 (8.0)	4 (9.5)	14 (3.4)
	1.5≦～＜3.0	325 (36.7)	181 (41.5)	19 (45.2)	125 (30.7)
	3.0≦～＜5.0	332 (37.5)	162 (37.2)	12 (28.6)	158 (38.8)
	5.0≦～＜7.0	162 (18.3)	56 (12.8)	7 (16.7)	99 (24.3)
	7.0≦	12 (1.4)	1 (0.2)	0	11 (2.7)

*1：各用量の例数は，一度でも該当用量を処方された被験者とした
*2：1 mg は第 III 相臨床試験でのみ使用
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 2，Table 3，Table 4

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 有害事象の概観

9 試験併合の有害事象の要約を表 13 に示した。

9 試験併合で死亡は 0.8%（7/885 名）に認められた。重篤な有害事象は 17.1%（151/885 名）に認められ，このうち重篤な副作用は 1.2%（11/885 名）であった。有害事象による中止は 3.2%（28/885 名）に認められた。有害事象は 82.9%（734/885 名）に認められ，このうち副作用は 12.0%（106/885 名）であった。高度な有害事象は 2.8%（25/885 名）に認められた。

保存期 CKD 患者全期間併合で死亡は 0.9%（4/436 名）に認められた。重篤な有害事象は 15.1%（66/436 名）に認められ，このうち重篤な副作用は 1.8%（8/436 名）であった。有害事象による中止は 3.2%（14/436 名）に認められた。有害事象は 76.6%（334/436 名）に認められ，このうち副作用は 15.4%（67/436 名）であった。高度な有害事象は 3.7%（16/436 名）に認められた。

PD 患者全期間で死亡は 7.1%（3/42 名）に認められた。重篤な有害事象は 42.9%（18/42 名）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。有害事象による中止は 2.4%（1/42 名）に認めら

れた。有害事象は 100.0%（42/42 名）に認められ，このうち副作用は 16.7%（7/42 名）であった。高度な有害事象は 9.5%（4/42 名）に認められた。

HD 患者全期間併合で死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 16.5%（67/407 名）に認められ，このうち重篤な副作用は 0.7%（3/407 名）であった。有害事象による中止は 3.2%（13/407 名）に認められた。有害事象は 88.0%（358/407 名）に認められ，このうち副作用は 7.9%（32/407 名）であった。高度な有害事象は 1.2%（5/407 名）に認められた。

表 13 有害事象の要約（全期間併合）

項目	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
有害事象	734 (82.9)	334 (76.6)	42 (100.0)	358 (88.0)
高度な有害事象	25 (2.8)	16 (3.7)	4 (9.5)	5 (1.2)
副作用	106 (12.0)	67 (15.4)	7 (16.7)	32 (7.9)
死亡	7 (0.8)	4 (0.9)	3 (7.1)	0
重篤な有害事象*1	151 (17.1)	66 (15.1)	18 (42.9)	67 (16.5)
重篤な副作用*1	11 (1.2)	8 (1.8)	0	3 (0.7)
有害事象による中止*2	28 (3.2)	14 (3.2)	1 (2.4)	13 (3.2)
副作用による中止*2	11 (1.2)	5 (1.1)	1 (2.4)	5 (1.2)

例数（%）
*1：死亡に至った有害事象を除く
*2：死亡に至った有害事象及び中止となったその他の重篤な有害事象を除く
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 14

2.7.4.2.1.1.2 有害事象の発現頻度

2.7.4.2.1.1.2.1 全期間

9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，PD 患者全期間，HD 患者全期間併合で発現率が 2%以上の有害事象を表 14，すべての副作用を表 15 に示した。

9 試験併合で 5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎が 29.9%（265/885 名），下痢が 6.7%（59/885 名），挫傷が 6.6%（58/885 名），便秘が 5.3%（47/885 名），高血圧が 5.2%（46/885 名），嘔吐が 5.0%（44/885 名）であった。1%以上に発現した副作用は，高血圧が 1.6%（14/885 名），フィブリン D ダイマー増加が 1.1%（10/885 名）であった。

保存期 CKD 患者全期間併合で 5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎が 23.9%（104/436 名），高血圧が 5.5%（24/436 名）であった。1%以上に発現した副作用は，高血圧が 1.8%（8/436 名），フィブリン D ダイマー増加が 1.4%（6/436 名）であった。

HD 患者全期間併合で 5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎が 37.6%（153/407 名），下痢及び挫傷が各 9.3%（38/407 名）シャント狭窄が 8.6%（35/407 名），嘔吐が 8.1%（33/407 名），上

気道の炎症及び皮膚擦過傷が 5.9%（24/407 名），背部痛が 5.4%（22/407 名），便秘，インフルエンザ及びシャント閉塞が各 5.2%（21/407 名）であった。1%以上に発現した副作用は，高血圧が 1.2%（5/407 名），便秘及びフィブリン D ダイマー増加が各 1.0%（4/407 名）であった。

PD 患者全期間では腹膜透析に関連する事象として，カテーテル留置部位感染が 26.2%（11/42 名），腹膜炎が 16.7%（7/42 名），医療機器関連感染 14.3%（6/42 名）に認められた。腹膜透析に関連する事象を除き，PD 患者で特徴的に認められた有害事象はなかった。2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

表 14 有害事象の発現例数（全期間併合，いずれかの併合区分で発現率が 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
血液およびリンパ系障害	5 (0.6)	1 (0.2)	1 (2.4)	3 (0.7)
鉄欠乏性貧血	2 (0.2)	0	1 (2.4)	1 (0.2)
心臓障害	49 (5.5)	25 (5.7)	6 (14.3)	18 (4.4)
大動脈弁狭窄	2 (0.2)	0	1 (2.4)	1 (0.2)
心不全	5 (0.6)	3 (0.7)	1 (2.4)	1 (0.2)
慢性心不全	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0
うっ血性心不全	8 (0.9)	6 (1.4)	2 (4.8)	0
冠動脈狭窄	5 (0.6)	0	2 (4.8)	3 (0.7)
耳および迷路障害	27 (3.1)	10 (2.3)	1 (2.4)	16 (3.9)
回転性めまい	15 (1.7)	8 (1.8)	1 (2.4)	6 (1.5)
内分泌障害	8 (0.9)	2 (0.5)	2 (4.8)	4 (1.0)
副甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
眼障害	109 (12.3)	39 (8.9)	12 (28.6)	58 (14.3)
眼精疲労	3 (0.3)	0	1 (2.4)	2 (0.5)
白内障	12 (1.4)	5 (1.1)	1 (2.4)	6 (1.5)
結膜出血	16 (1.8)	4 (0.9)	3 (7.1)	9 (2.2)
アレルギー性結膜炎	3 (0.3)	0	1 (2.4)	2 (0.5)
糖尿病性網膜浮腫	2 (0.2)	0	1 (2.4)	1 (0.2)
ドライアイ	11 (1.2)	0	1 (2.4)	10 (2.5)
眼瞼浮腫	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0
緑内障	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (2.4)	1 (0.2)
黄斑円孔	2 (0.2)	0	1 (2.4)	1 (0.2)
黄斑浮腫	8 (0.9)	4 (0.9)	1 (2.4)	3 (0.7)
後嚢部混濁	5 (0.6)	0	1 (2.4)	4 (1.0)
網膜血管瘤	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
網膜出血	20 (2.3)	8 (1.8)	2 (4.8)	10 (2.5)
胃腸障害	254 (28.7)	87 (20.0)	17 (40.5)	150 (36.9)
腹部不快感	15 (1.7)	7 (1.6)	1 (2.4)	7 (1.7)
血性腹膜透析排液	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
便秘	47 (5.3)	20 (4.6)	6 (14.3)	21 (5.2)
齲歯	17 (1.9)	6 (1.4)	1 (2.4)	10 (2.5)
下痢	59 (6.7)	17 (3.9)	4 (9.5)	38 (9.3)
腸炎	11 (1.2)	6 (1.4)	2 (4.8)	3 (0.7)
胃食道逆流性疾患	12 (1.4)	1 (0.2)	1 (2.4)	10 (2.5)
大腸ポリープ	11 (1.2)	3 (0.7)	0	8 (2.0)
悪心	28 (3.2)	9 (2.1)	5 (11.9)	14 (3.4)
嘔吐	44 (5.0)	8 (1.8)	3 (7.1)	33 (8.1)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

表 14 有害事象の発現例数（全期間併合，いずれかの併合区分で発現率が 2%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
一般・全身障害および投与部位の状態	71 (8.0)	38 (8.7)	4 (9.5)	29 (7.1)
カテーテル留置部位皮膚剥脱	2 (0.2)	0	2 (4.8)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
疲労	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
浮腫	14 (1.6)	13 (3.0)	0	1 (0.2)
疼痛	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
発熱	8 (0.9)	4 (0.9)	1 (2.4)	3 (0.7)
肝胆道系障害	19 (2.1)	5 (1.1)	1 (2.4)	13 (3.2)
肝機能異常	4 (0.5)	2 (0.5)	1 (2.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	412 (46.6)	166 (38.1)	31 (73.8)	215 (52.8)
気管支炎	28 (3.2)	11 (2.5)	3 (7.1)	14 (3.4)
カテーテル留置部位膿瘍	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
カテーテル留置部位感染	11 (1.2)	0	11 (26.2)	0
膀胱炎	15 (1.7)	6 (1.4)	1 (2.4)	8 (2.0)
感染性皮膚炎	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
医療機器関連感染	6 (0.7)	0	6 (14.3)	0
毛包炎	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
胃腸炎	24 (2.7)	4 (0.9)	2 (4.8)	18 (4.4)
帯状疱疹	9 (1.0)	7 (1.6)	1 (2.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	30 (3.4)	8 (1.8)	1 (2.4)	21 (5.2)
上咽頭炎	265 (29.9)	104 (23.9)	8 (19.0)	153 (37.6)
口腔ヘルペス	8 (0.9)	4 (0.9)	1 (2.4)	3 (0.7)
爪囲炎	4 (0.5)	1 (0.2)	1 (2.4)	2 (0.5)
歯周炎	16 (1.8)	4 (0.9)	2 (4.8)	10 (2.5)
腹膜炎	7 (0.8)	0	7 (16.7)	0
咽頭炎	27 (3.1)	7 (1.6)	2 (4.8)	18 (4.4)
肺炎	13 (1.5)	2 (0.5)	2 (4.8)	9 (2.2)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
足部白癬	3 (0.3)	0	2 (4.8)	1 (0.2)
上気道感染	11 (1.2)	2 (0.5)	0	9 (2.2)
尿路感染	3 (0.3)	2 (0.5)	1 (2.4)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

表 14 有害事象の発現例数（全期間併合，いずれかの併合区分で発現率が 2%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
傷害、中毒および処置合併症	197 (22.3)	45 (10.3)	10 (23.8)	142 (34.9)
凍瘡	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
挫傷	58 (6.6)	15 (3.4)	5 (11.9)	38 (9.3)
転倒	6 (0.7)	2 (0.5)	1 (2.4)	3 (0.7)
靭帯捻挫	10 (1.1)	4 (0.9)	1 (2.4)	5 (1.2)
半月板嚢腫	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
処置による低血圧	10 (1.1)	0	0	10 (2.5)
シャント閉塞	21 (2.4)	0	0	21 (5.2)
シャント狭窄	36 (4.1)	1 (0.2)	0	35 (8.6)
皮膚擦過傷	26 (2.9)	1 (0.2)	1 (2.4)	24 (5.9)
脊椎圧迫骨折	8 (0.9)	5 (1.1)	1 (2.4)	2 (0.5)
創傷	14 (1.6)	1 (0.2)	0	13 (3.2)
創離開	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
臨床検査	106 (12.0)	60 (13.8)	11 (26.2)	35 (8.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (2.4)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (0.9)	5 (1.1)	1 (2.4)	2 (0.5)
血中マグネシウム増加	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
血圧低下	7 (0.8)	2 (0.5)	2 (4.8)	3 (0.7)
血圧上昇	13 (1.5)	10 (2.3)	0	3 (0.7)
C－反応性蛋白増加	14 (1.6)	6 (1.4)	1 (2.4)	7 (1.7)
好酸球数増加	6 (0.7)	3 (0.7)	2 (4.8)	1 (0.2)
好酸球百分率増加	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
フィブリンDダイマー増加	19 (2.1)	10 (2.3)	1 (2.4)	8 (2.0)
血清フェリチン増加	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
体重減少	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
代謝および栄養障害	95 (10.7)	62 (14.2)	7 (16.7)	26 (6.4)
食欲減退	6 (0.7)	3 (0.7)	1 (2.4)	2 (0.5)
脱水	11 (1.2)	6 (1.4)	2 (4.8)	3 (0.7)
体液貯留	5 (0.6)	2 (0.5)	1 (2.4)	2 (0.5)
高カリウム血症	23 (2.6)	20 (4.6)	1 (2.4)	2 (0.5)
高リン酸塩血症	13 (1.5)	4 (0.9)	1 (2.4)	8 (2.0)
低ナトリウム血症	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

表 14 有害事象の発現例数（全期間併合，いずれかの併合区分で発現率が 2%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
筋骨格系および結合組織障害	167 (18.9)	52 (11.9)	10 (23.8)	105 (25.8)
関節痛	21 (2.4)	10 (2.3)	0	11 (2.7)
背部痛	38 (4.3)	10 (2.3)	6 (14.3)	22 (5.4)
腰部脊柱管狭窄症	6 (0.7)	2 (0.5)	1 (2.4)	3 (0.7)
筋痙縮	27 (3.1)	7 (1.6)	3 (7.1)	17 (4.2)
筋骨格痛	12 (1.4)	2 (0.5)	3 (7.1)	7 (1.7)
筋肉痛	12 (1.4)	1 (0.2)	1 (2.4)	10 (2.5)
四肢痛	17 (1.9)	2 (0.5)	1 (2.4)	14 (3.4)
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）	20 (2.3)	3 (0.7)	3 (7.1)	14 (3.4)
肝臓血管腫	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
腎癌	2 (0.2)	0	1 (2.4)	1 (0.2)
腎細胞癌	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
腎新生物	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
神経系障害	86 (9.7)	32 (7.3)	3 (7.1)	51 (12.5)
脳梗塞	5 (0.6)	0	1 (2.4)	4 (1.0)
浮動性めまい	22 (2.5)	11 (2.5)	1 (2.4)	10 (2.5)
視床出血	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
精神障害	21 (2.4)	8 (1.8)	4 (9.5)	9 (2.2)
不眠症	16 (1.8)	5 (1.1)	4 (9.5)	7 (1.7)
腎および尿路障害	33 (3.7)	29 (6.7)	0	4 (1.0)
慢性腎臓病	13 (1.5)	13 (3.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	103 (11.6)	29 (6.7)	4 (9.5)	70 (17.2)
咳嗽	11 (1.2)	2 (0.5)	1 (2.4)	8 (2.0)
口腔咽頭痛	12 (1.4)	1 (0.2)	0	11 (2.7)
肺塞栓症	2 (0.2)	0	1 (2.4)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	7 (0.8)	0	2 (4.8)	5 (1.2)
上気道の炎症	31 (3.5)	7 (1.6)	0	24 (5.9)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

表 14 有害事象の発現例数（全期間併合，いずれかの併合区分で発現率が 2%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
皮膚および皮下組織障害	155 (17.5)	56 (12.8)	13 (31.0)	86 (21.1)
皮脂欠乏症	4 (0.5)	1 (0.2)	1 (2.4)	2 (0.5)
皮膚嚢腫	4 (0.5)	1 (0.2)	1 (2.4)	2 (0.5)
皮膚炎	6 (0.7)	2 (0.5)	1 (2.4)	3 (0.7)
接触皮膚炎	17 (1.9)	6 (1.4)	0	11 (2.7)
薬疹	3 (0.3)	2 (0.5)	1 (2.4)	0
湿疹	24 (2.7)	11 (2.5)	1 (2.4)	12 (2.9)
皮下出血	12 (1.4)	2 (0.5)	0	10 (2.5)
過角化	7 (0.8)	1 (0.2)	1 (2.4)	5 (1.2)
汗疹	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
爪破損	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
そう痒症	28 (3.2)	10 (2.3)	1 (2.4)	17 (4.2)
発疹	12 (1.4)	7 (1.6)	3 (7.1)	2 (0.5)
皮膚剥脱	15 (1.7)	1 (0.2)	1 (2.4)	13 (3.2)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
蕁麻疹	8 (0.9)	4 (0.9)	1 (2.4)	3 (0.7)
血管障害	77 (8.7)	30 (6.9)	8 (19.0)	39 (9.6)
動脈硬化症	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
高血圧	46 (5.2)	24 (5.5)	6 (14.3)	16 (3.9)
内出血	8 (0.9)	0	0	8 (2.0)
末梢動脈閉塞性疾患	5 (0.6)	1 (0.2)	1 (2.4)	3 (0.7)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

表 15 副作用の発現例数（全期間併合）

副作用名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
心臓障害	7 (0.8)	5 (1.1)	0	2 (0.5)
うっ血性心不全	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
心肥大	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
心拡大	2 (0.2)	2 (0.5)	0	0
冠動脈狭窄	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
動悸	2 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
回転性めまい	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
眼障害	14 (1.6)	8 (1.8)	3 (7.1)	3 (0.7)
白内障	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
網脈絡膜症	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
結膜出血	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
糖尿病網膜症	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
ドライアイ	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
黄斑浮腫	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0
新生血管加齢黄斑変性	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
後嚢部混濁	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
点状角膜炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
網膜血管瘤	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
網膜出血	5 (0.6)	3 (0.7)	1 (2.4)	1 (0.2)
硝子体出血	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	19 (2.1)	10 (2.3)	1 (2.4)	8 (2.0)
腹部不快感	2 (0.2)	2 (0.5)	0	0
慢性胃炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
便秘	7 (0.8)	2 (0.5)	1 (2.4)	4 (1.0)
下痢	3 (0.3)	3 (0.7)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
胃腸出血	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
悪心	3 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (0.9)	7 (1.6)	0	1 (0.2)
死亡	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
顔面浮腫	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
浮腫	3 (0.3)	3 (0.7)	0	0
腎疾患による浮腫	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
発熱	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	2 (0.2)	2 (0.5)	0	0
胆管結石	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
胆石症	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-4 抜粋

表 15 副作用の発現例数（全期間併合）（続き）

副作用名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
免疫系障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.2)	2 (0.5)	0	0
歯周炎	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
肺炎	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
シャント閉塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
臨床検査	28 (3.2)	21 (4.8)	1 (2.4)	6 (1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0
血中カルシウム減少	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
血中コレステロール減少	2 (0.2)	2 (0.5)	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
血圧上昇	5 (0.6)	4 (0.9)	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
C－反応性蛋白増加	2 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
好酸球数増加	2 (0.2)	2 (0.5)	0	0
フィブリンＤダイマー増加	10 (1.1)	6 (1.4)	0	4 (1.0)
血小板数減少	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
代謝および栄養障害	9 (1.0)	8 (1.8)	1 (2.4)	0
食欲減退	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0
体液貯留	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
高カリウム血症	3 (0.3)	3 (0.7)	0	0
高リン酸塩血症	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
代謝性アシドーシス	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
2 型糖尿病	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
背部痛	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
骨癌	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
神経系障害	3 (0.3)	0	0	3 (0.7)
脳幹梗塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
異常感覚	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-4 抜粋

表 15 副作用の発現例数（全期間併合）（続き）

副作用名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
腎および尿路障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
腎機能障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
不正子宮出血	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0
呼吸困難	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
肺塞栓症	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (1.1)	5 (1.1)	2 (4.8)	3 (0.7)
ざ瘡	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
皮膚炎	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
湿疹	3 (0.3)	1 (0.2)	0	2 (0.5)
爪肥厚	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
そう痒症	2 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
発疹	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0
血管障害	18 (2.0)	10 (2.3)	1 (2.4)	7 (1.7)
深部静脈血栓症	2 (0.2)	2 (0.5)	0	0
高血圧	14 (1.6)	8 (1.8)	1 (2.4)	5 (1.2)
起立性低血圧	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-4 抜粋

2.7.4.2.1.1.2.2 固定用量投与時の用量間の比較

MBA3-1 試験，MBA3-2 試験及び MBA3-3 試験の初期投与期（6 週間）の結果の要約を以下に示した。

(1) ESA 未治療の保存期 CKD 患者の初期投与期（MBA3-1 試験）

ESA 未治療の保存期 CKD 患者の初期投与期の発現頻度順の有害事象（本剤が投与された被験者で 2 名以上）を表 16 に示した。全有害事象の発現例数を CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-8 に示した。

本剤が投与された 71 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 7 名（9.9%），高血圧が 4 名（5.6%），下痢が 2 名（2.8%）であった。本剤投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，2 mg 投与群 24 名で鼻咽頭炎が 4 名（16.7%），下痢が 2 名（8.3%），4 mg 投与群 24 名で鼻咽頭炎が 3 名（12.5%），6 mg 投与群 23 名で高血圧が 3 名（13.0%）であった。プラセボ投与群 23 名で 2 名以上に発現した有害事象は認められなかった。

本剤が投与された 71 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した副作用は高血圧が 2 名（2.8%）であった。本剤の各用量の投与群及びプラセボ投与群で 2 名

以上に発現した副作用は認められなかった。

本剤の用量増加に応じて発現率が明らかに上昇する有害事象は認められなかった。

表 16 発現頻度順の有害事象（本剤が投与された被験者で 2 名以上）
（MBA3-1 試験，ESA 未治療患者，初期投与期）

有害事象名（MedDRA/JV.18.0）PT	プラセボ投与群 (N = 23)		2 mg 投与群 (N = 24)		4 mg 投与群 (N = 24)		6 mg 投与群 (N = 23)		本剤合計 (N = 71)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	1	4.3	4	16.7	3	12.5	0		7	9.9
高血圧	0		0		1	4.2	3	13.0	4	5.6
下痢	0		2	8.3	0		0		2	2.8

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-4

(2) ESA 治療中の保存期 CKD 患者の初期投与期（MBA3-1 試験）

ESA 治療中の保存期 CKD 患者の初期投与期の発現頻度順の有害事象（本剤が投与された被験者で 2 名以上）を表 17 に示した。全有害事象の発現例数を CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-10 に示した。

本剤が投与された 80 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 6 名（7.5%），悪心が 3 名（3.8%），便秘，高カリウム血症が各 2 名（2.5%）であった。本剤投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，6 mg 投与群 27 名で鼻咽頭炎が 5 名（18.5%），悪心が 3 名（11.1%），便秘が 2 名（7.4%）であった。プラセボ投与群 26 名で 2 名以上に発現した有害事象は認められなかった。

本剤の各用量の投与群及び本剤が投与された 80 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計），及びプラセボ投与群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

鼻咽頭炎を除き，本剤の用量増加に応じて発現率が明らかに上昇する有害事象は認められなかった。

表 17 発現頻度順の有害事象（本剤が投与された被験者で 2 名以上）
（MBA3-1 試験，ESA 治療患者，初期投与期）

有害事象名 (MedDRA/JV.18.0) PT	プラセボ投与群 (N = 26)		2 mg 投与群 (N = 26)		4 mg 投与群 (N = 27)		6 mg 投与群 (N = 27)		本剤合計 (N = 80)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	0		1	3.8	0		5	18.5	6	7.5
悪心	1	3.8	0		0		3	11.1	3	3.8
便秘	0		0		0		2	7.4	2	2.5
高カリウム血症	0		0		1	3.7	1	3.7	2	2.5

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 表 12-25

(3) ESA を休薬した HD 患者の初期投与期（MBA3-2 試験）

ESA を休薬した HD 患者の初期投与期の発現頻度順の有害事象（本剤が投与された被験者で 2 名以上）を表 18 に示した。全有害事象の発現例数を CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-21 に示した。

本剤が投与された 71 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した有害事象は，2 mg 投与群で鼻咽頭炎が 4 名（16.7%），穿刺部位腫脹が 2 名（8.3%），4 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（12.5%），下痢，嘔吐が各 2 名（8.3%），6 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（13.0%）であった。

本剤が投与された 71 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した副作用は便秘が 2 名（2.8%）であった。本剤の各用量の投与群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

本剤の用量増加に応じて発現率が明らかに上昇する有害事象は認められなかった。

表 18 発現頻度順の有害事象（本剤が投与された被験者で 2 名以上）
（MBA3-2 試験，ESA 休薬患者，初期投与期）

有害事象名 (MedDRA/JV.18.0) PT	2 mg 投与群 (N = 24)		4 mg 投与群 (N = 24)		6 mg 投与群 (N = 23)		本剤合計 (N = 71)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	4	16.7	3	12.5	3	13.0	10	14.1
下痢	0		2	8.3	1	4.3	3	4.2
嘔吐	0		2	8.3	1	4.3	3	4.2
便秘	1	4.2	0		1	4.3	2	2.8
悪心	1	4.2	0		1	4.3	2	2.8
穿刺部位腫脹	2	8.3	0		0		2	2.8

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 表 12-4

(4) ESA 治療中の HD 患者の初期投与期（MBA3-3 試験）

ESA 治療中の HD 患者の初期投与期の発現頻度順の有害事象（本剤が投与された被験者で 2 名以上）を表 19 に示した。全有害事象の発現例数を CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-23 に示した。

本剤が投与された 63 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計）で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 8 名（12.7%），口腔咽頭痛，便秘が各 3 名（4.8%），シャント閉塞，シャント狭窄，下痢，接触性皮膚炎が各 2 名（3.2%）であった。本剤投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，2 mg 投与群 21 名で鼻咽頭炎，便秘が各 2 名（9.5%），4 mg 投与群 20 名で鼻咽頭炎が 3 名（15.0%），下痢が 2 名（10.0%），6 mg 投与群 22 名で鼻咽頭炎が 3 名（13.6%）であった。プラセボ投与群 22 名で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 3 名（13.6%）であった。

本剤の各用量の投与群及び本剤が投与された 63 名（2 mg 投与群，4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計），並びにプラセボ投与群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

本剤の用量増加に応じて発現率が明らかに上昇する有害事象は認められなかった。

表 19 発現頻度順の有害事象（本剤が投与された被験者で 2 名以上）
（MBA3-3 試験，ESA 治療患者，初期投与期）

有害事象名 (MedDRA/JV.18.0) PT	プラセボ投与群 (N = 22)		2 mg 投与群 (N = 21)		4 mg 投与群 (N = 20)		6 mg 投与群 (N = 22)		本剤合計 (N = 63)	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
鼻咽頭炎	3	13.6	2	9.5	3	15.0	3	13.6	8	12.7
口腔咽頭痛	1	4.5	1	4.8	1	5.0	1	4.5	3	4.8
便秘	1	4.5	2	9.5	1	5.0	0		3	4.8
シャント閉塞	0		0		1	5.0	1	4.5	2	3.2
シャント狭窄	0		1	4.8	0		1	4.5	2	3.2
下痢	0		0		2	10.0	0		2	3.2
接触性皮膚炎	0		1	4.8	1	5.0	0		2	3.2

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 表 12-4

2.7.4.2.1.1.2.3 ダルベポエチン アルファとの比較

ダルベポエチン アルファを対照薬として 24 週間投与した MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験の結果の要約を以下に示した。

(1) ESA 未治療及び ESA 治療中の保存期 CKD 患者（MBA4-4 試験）

発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）を表 20 に示した。全有害事象の発現例数を CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-13 に示した。

有害事象は本剤投与群で 65.4%（70/107 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 82.6%（90/109 名）に認められた。

5%以上に発現した有害事象は，JTZ-951 投与群ではウイルス性上気道感染が 19 名（17.8%）で

あった。また，ダルベポエチン アルファ投与群ではウイルス性上気道感染が 25 名（22.9%），下痢が 9 名（8.3%），上気道の炎症が 7 名（6.4%），挫傷が 6 名（5.5%）であった。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象のうち，ダルベポエチン アルファ投与群よりも JTZ-951 投与群で発現率が 2 倍以上高い有害事象はなかった。

JTZ-951 投与群では 2 名以上に発現した副作用は高カリウム血症が 2 名（1.9%）であった。ダルベポエチン アルファ投与群では 2 名以上に発現した副作用はなかった。

表 20 発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）（MBA4-4 試験）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) PT	本剤投与群 (N = 107)	DA 投与群 (N = 109)
ウイルス性上気道感染	19 (17.8)	25 (22.9)
高カリウム血症	5 (4.7)	4 (3.7)
血圧上昇	4 (3.7)	2 (1.8)
便秘	4 (3.7)	3 (2.8)
浮腫	4 (3.7)	1 (0.9)
下痢	3 (2.8)	9 (8.3)
倦怠感	3 (2.8)	0
関節痛	2 (1.9)	5 (4.6)
慢性腎臓病	2 (1.9)	4 (3.7)
膀胱炎	2 (1.9)	3 (2.8)
そう痒症	2 (1.9)	3 (2.8)
上気道の炎症	2 (1.9)	7 (6.4)
挫傷	1 (0.9)	6 (5.5)
高血圧	1 (0.9)	3 (2.8)
筋痙縮	1 (0.9)	3 (2.8)
末梢性浮腫	1 (0.9)	4 (3.7)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.13-38

(2) ESA 治療中の HD 患者（MBA4-5 試験）

発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）を表 21 に示した。全有害事象の発現例数を CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-26 に示した。

有害事象は本剤投与群で 87.4%（76/87 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 83.7%（72/86 名）に認められた。

5%以上に発現した有害事象は，JTZ-951 投与群でウイルス性上気道感染が 28 名（32.2%），嘔吐が 9 名（10.3%），インフルエンザが 8 名（9.2%），背部痛が 6 名（6.9%），挫傷，胃腸炎，シャント狭窄，上気道の炎症が各 5 名（5.7%）であった。また，ダルベポエチン アルファ投与群ではウイルス性上気道感染が 33 名（38.4%），シャント狭窄が 9 名（10.5%），上気道の炎症が 6 名（7.0%），インフルエンザが 5 名（5.8%）であった。いずれかの投与群で 5%以上の被験者に

発現した有害事象のうち，ダルベポエチン アルファ投与群よりもJTZ-951投与群で発現率が2倍以上高い有害事象は嘔吐及び胃腸炎であった。

2名以上に発現した副作用は，JTZ-951投与群でフィブリンDダイマー増加が2名（2.3%），ダルベポエチン アルファ投与群では網膜出血が2名（2.3%）であった。

表 21 発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）（MBA4-5 試験）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) PT	本剤投与群 (N = 87)	DA 投与群 (N = 86)
ウイルス性上気道感染	28 (32.2)	33 (38.4)
嘔吐	9 (10.3)	2 (2.3)
インフルエンザ	8 (9.2)	5 (5.8)
背部痛	6 (6.9)	3 (3.5)
挫傷	5 (5.7)	3 (3.5)
胃腸炎	5 (5.7)	0
シャント狭窄	5 (5.7)	9 (10.5)
上気道の炎症	5 (5.7)	6 (7.0)
咽頭炎	4 (4.6)	0
シャント閉塞	4 (4.6)	4 (4.7)
気管支炎	3 (3.4)	1 (1.2)
便秘	3 (3.4)	1 (1.2)
高血圧	3 (3.4)	2 (2.3)
大腸ポリープ	3 (3.4)	1 (1.2)
悪心	3 (3.4)	1 (1.2)
処置による低血圧	3 (3.4)	4 (4.7)
そう痒症	3 (3.4)	0
網膜出血	3 (3.4)	3 (3.5)
皮膚剥脱	3 (3.4)	1 (1.2)
創傷	3 (3.4)	0
下腹部痛	2 (2.3)	0
C-反応性蛋白増加	2 (2.3)	2 (2.3)
脳出血	2 (2.3)	0
咳嗽	2 (2.3)	2 (2.3)
下痢	2 (2.3)	4 (4.7)
浮動性めまい	2 (2.3)	0
眼乾燥	2 (2.3)	0
腸炎	2 (2.3)	2 (2.3)
鼻出血	2 (2.3)	1 (1.2)
擦過傷	2 (2.3)	4 (4.7)
フィブリンＤダイマー増加	2 (2.3)	1 (1.2)
血尿	2 (2.3)	1 (1.2)
筋痙縮	2 (2.3)	0
筋骨格痛	2 (2.3)	1 (1.2)
四肢痛	2 (2.3)	4 (4.7)
歯周炎	2 (2.3)	1 (1.2)
発熱	2 (2.3)	1 (1.2)
アレルギー性鼻炎	2 (2.3)	0
回転性めまい	2 (2.3)	1 (1.2)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.15-27

表 21 発現頻度順の有害事象（いずれかの投与群で 2%以上）（MBA4-5 試験）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) PT	本剤投与群 (N = 87)	DA 投与群 (N = 86)
接触皮膚炎	1 (1.1)	4 (4.7)
関節痛	0	4 (4.7)
過角化	1 (1.1)	3 (3.5)
湿疹	0	3 (3.5)
腹痛	1 (1.1)	2 (2.3)
関節炎	1 (1.1)	2 (2.3)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	2 (2.3)
靭帯捻挫	1 (1.1)	2 (2.3)
歯周病	1 (1.1)	2 (2.3)
口内炎	1 (1.1)	2 (2.3)
熱傷	1 (1.1)	2 (2.3)
カルニチン欠損症	0	2 (2.3)
頭痛	0	2 (2.3)
外耳炎	0	2 (2.3)
爪囲炎	0	2 (2.3)
発疹	0	2 (2.3)
血管穿刺部位そう痒感	0	2 (2.3)

例数（%）
安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.15-27

2.7.4.2.1.1.2.4 単位時間当たりの有害事象の発現頻度

9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，PD 患者全期間，HD 患者全期間併合の単位時間あたりの有害事象及び副作用の発現件数（件／人年）を算出した。単位時間あたりの器官大分類別の有害事象（SOC）及び 0.1 件／人年以上発現した単位時間あたりの有害事象（PT）を表 22 に示した。また，単位時間あたりの副作用（SOC 又は PT）を表 23 に示した。

9 試験併合で単位時間あたりの発現件数が 0.1 件／人年以上に認められた有害事象（PT）は上咽頭炎，挫傷，下痢，シャント狭窄であった。単位時間あたりの発現件数が最も多く認められた器官大分類別の有害事象（SOC）は，「感染症および寄生虫症」，次いで「胃腸障害」，「傷害、中毒および処置合併症」，「筋骨格系および結合組織障害」，「皮膚および皮下組織障害」であった。単位時間あたりの発現件数が最も多かった副作用（PT）は高血圧であり，次いでフィブリン D ダイマー増加であった。単位時間あたりの発現件数が最も多かった器官大分類別の副作用（SOC）は，「臨床検査」であり，次いで「胃腸障害」であった。

保存期 CKD 患者で単位時間あたりの発現件数が 0.1 件／人年以上に認められた有害事象（PT）は上咽頭炎であった。単位時間あたりの発現件数が最も多く認められた器官大分類別の有害事象（SOC）は，「感染症および寄生虫症」，次いで「胃腸障害」，「臨床検査」，「代謝および栄養障害」，「筋骨格系および結合組織障害」であった。単位時間あたりの発現件数が最も多かった副作用（PT）は高血圧であり，次いでフィブリン D ダイマー増加及び血圧上昇であった。単位時

間あたりの発現件数が最も多かった器官大分類別の副作用（SOC）は「臨床検査」であり，次いで「眼障害」，「代謝および栄養障害」及び「血管障害」であった。

HD 患者で単位時間あたりの発現件数が 0.1 件／人年以上認められた有害事象（PT）は上咽頭炎，シャント狭窄，挫傷，下痢，嘔吐，上気道の炎症，皮膚擦過傷，シャント閉塞であった。単位時間あたりの発現件数が最も多く認められた器官大分類別の有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」であり，次いで「傷害、中毒および処置合併症」，「胃腸障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「皮膚および皮下組織障害」であった。単位時間あたりの発現件数が最も多かった副作用（PT）は高血圧であり，次いで便秘及びフィブリン D ダイマー増加であった。単位時間あたりの発現件数が最も多かった器官大分類別の副作用（SOC）は「胃腸障害」であり，次いで「血管障害」であった。

PD 患者全期間で単位時間あたりの発現件数が最も多い有害事象（PT）は，カテーテル留置部位感染であり，次いで上咽頭炎であった。単位時間あたりの発現件数が最も多く認められた器官大分類別の有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」であった。2 件以上に認められた副作用はなかった。

表 22 単位時間あたりの有害事象の発現件数

（全期間併合，PT はいずれかの併合区分で 0.1 件／人年以上）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (人年＝561.514)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (人年＝264.654)	PD 患者 全期間 (人年＝38.927)	HD 患者 全期間併合 (人年＝257.933)
血液およびリンパ系障害	5 (0.009)	1 (0.004)	1 (0.026)	3 (0.012)
心臓障害	66 (0.118)	31 (0.117)	7 (0.180)	28 (0.109)
耳および迷路障害	31 (0.055)	12 (0.045)	2 (0.051)	17 (0.066)
内分泌障害	8 (0.014)	2 (0.008)	2 (0.051)	4 (0.016)
眼障害	147 (0.262)	52 (0.196)	16 (0.411)	79 (0.306)
胃腸障害	394 (0.702)	116 (0.438)	27 (0.694)	251 (0.973)
便秘	48 (0.085)	20 (0.076)	6 (0.154)	22 (0.085)
下痢	77 (0.137)	18 (0.068)	4 (0.103)	55 (0.213)
悪心	31 (0.055)	10 (0.038)	7 (0.180)	14 (0.054)
嘔吐	51 (0.091)	8 (0.030)	3 (0.077)	40 (0.155)
一般・全身障害および投与部位の状態	82 (0.146)	42 (0.159)	7 (0.180)	33 (0.128)
肝胆道系障害	21 (0.037)	7 (0.026)	1 (0.026)	13 (0.050)
免疫系障害	7 (0.012)	4 (0.015)	0	3 (0.012)
感染症および寄生虫症	729 (1.298)	241 (0.911)	70 (1.798)	418 (1.621)
カテーテル留置部位感染	21 (0.037)	0	21 (0.539)	0
医療機器関連感染	6 (0.011)	0	6 (0.154)	0
上咽頭炎	378 (0.673)	134 (0.506)	11 (0.283)	233 (0.903)
腹膜炎	7 (0.012)	0	7 (0.180)	0
傷害、中毒および処置合併症	334 (0.595)	54 (0.204)	13 (0.334)	267 (1.035)
挫傷	80 (0.142)	17 (0.064)	5 (0.128)	58 (0.225)
シャント閉塞	26 (0.046)	0	0	26 (0.101)
シャント狭窄	61 (0.109)	1 (0.004)	0	60 (0.233)
皮膚擦過傷	31 (0.055)	1 (0.004)	2 (0.051)	28 (0.109)
臨床検査	137 (0.244)	77 (0.291)	12 (0.308)	48 (0.186)
代謝および栄養障害	113 (0.201)	73 (0.276)	7 (0.180)	33 (0.128)
筋骨格系および結合組織障害	224 (0.399)	62 (0.234)	15 (0.385)	147 (0.570)
背部痛	39 (0.069)	10 (0.038)	6 (0.154)	23 (0.089)
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）	22 (0.039)	3 (0.011)	4 (0.103)	15 (0.058)
神経系障害	101 (0.180)	38 (0.144)	3 (0.077)	60 (0.233)
製品の問題	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
精神障害	22 (0.039)	9 (0.034)	4 (0.103)	9 (0.035)
不眠症	17 (0.030)	6 (0.023)	4 (0.103)	7 (0.027)
腎および尿路障害	38 (0.068)	33 (0.125)	0	5 (0.019)
生殖系および乳房障害	9 (0.016)	5 (0.019)	0	4 (0.016)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	132 (0.235)	39 (0.147)	4 (0.103)	89 (0.345)
上気道の炎症	42 (0.075)	9 (0.034)	0	33 (0.128)
皮膚および皮下組織障害	192 (0.342)	62 (0.234)	15 (0.385)	115 (0.446)
血管障害	88 (0.157)	32 (0.121)	11 (0.283)	45 (0.174)
高血圧	49 (0.087)	25 (0.094)	8 (0.206)	16 (0.062)

件数（件／人年）

Source：CTD5.3.5.3-2 Table 25-1 抜粋

表 23 単位時間あたりの副作用の発現件数（全期間併合）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (人年＝561.514)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (人年＝264.654)	PD 患者 全期間 (人年＝38.927)	HD 患者 全期間併合 (人年＝257.933)
心臓障害	7 (0.012)	5 (0.019)	0	2 (0.008)
うっ血性心不全	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
心肥大	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
心拡大	2 (0.004)	2 (0.008)	0	0
冠動脈狭窄	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
動悸	2 (0.004)	1 (0.004)	0	1 (0.004)
耳および迷路障害	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
回転性めまい	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
眼障害	18 (0.032)	10 (0.038)	4 (0.103)	4 (0.016)
白内障	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
網脈絡膜症	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
結膜出血	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
糖尿病網膜症	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
ドライアイ	1 (0.002)	0	1 (0.026)	0
黄斑浮腫	2 (0.004)	1 (0.004)	1 (0.026)	0
新生血管加齢黄斑変性	2 (0.004)	2 (0.008)	0	0
後嚢部混濁	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
点状角膜炎	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
網膜血管瘤	1 (0.002)	0	1 (0.026)	0
網膜出血	5 (0.009)	3 (0.011)	1 (0.026)	1 (0.004)
硝子体出血	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
胃腸障害	19 (0.034)	10 (0.038)	1 (0.026)	8 (0.031)
腹部不快感	2 (0.004)	2 (0.008)	0	0
慢性胃炎	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
便秘	7 (0.012)	2 (0.008)	1 (0.026)	4 (0.016)
下痢	3 (0.005)	3 (0.011)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
胃腸出血	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
胃食道逆流性疾患	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
悪心	3 (0.005)	2 (0.008)	0	1 (0.004)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (0.014)	7 (0.026)	0	1 (0.004)
死亡	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
顔面浮腫	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
浮腫	3 (0.005)	3 (0.011)	0	0
腎疾患による浮腫	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
末梢性浮腫	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
発熱	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
肝胆道系障害	2 (0.004)	2 (0.008)	0	0
胆管結石	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
胆石症	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
免疫系障害	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.004)	2 (0.008)	0	0
歯周炎	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
肺炎	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0

件数（件／人年）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 25-2

表 23 単位時間あたりの副作用の発現件数（全期間併合）（続き）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (人年＝561.514)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (人年＝264.654)	PD 患者 全期間 (人年＝38.927)	HD 患者 全期間併合 (人年＝257.933)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
シャント閉塞	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
臨床検査	31 (0.055)	24 (0.091)	1 (0.026)	6 (0.023)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.004)	1 (0.004)	1 (0.026)	0
血中カルシウム減少	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
血中コレステロール減少	2 (0.004)	2 (0.008)	0	0
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
血圧上昇	7 (0.012)	6 (0.023)	0	1 (0.004)
血中尿酸増加	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
C－反応性蛋白増加	2 (0.004)	1 (0.004)	0	1 (0.004)
好酸球数増加	2 (0.004)	2 (0.008)	0	0
フィブリンＤダイマー増加	10 (0.018)	6 (0.023)	0	4 (0.016)
血小板数減少	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
代謝および栄養障害	10 (0.018)	9 (0.034)	1 (0.026)	0
食欲減退	2 (0.004)	1 (0.004)	1 (0.026)	0
体液貯留	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
高カリウム血症	3 (0.005)	3 (0.011)	0	0
高リン酸塩血症	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
代謝性アシドーシス	2 (0.004)	2 (0.008)	0	0
2 型糖尿病	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
背部痛	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
骨癌	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
神経系障害	3 (0.005)	0	0	3 (0.012)
脳幹梗塞	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
浮動性めまい	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
異常感覚	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
腎および尿路障害	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
腎機能障害	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
不正子宮出血	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.004)	1 (0.004)	1 (0.026)	0
呼吸困難	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
肺塞栓症	1 (0.002)	0	1 (0.026)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (0.018)	5 (0.019)	2 (0.051)	3 (0.012)
ざ瘡	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
皮膚炎	1 (0.002)	0	1 (0.026)	0
湿疹	3 (0.005)	1 (0.004)	0	2 (0.008)
爪肥厚	1 (0.002)	1 (0.004)	0	0
そう痒症	2 (0.004)	1 (0.004)	0	1 (0.004)
発疹	2 (0.004)	1 (0.004)	1 (0.026)	0

件数（件／人年）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 25-2

表 23 単位時間あたりの副作用の発現件数（全期間併合）（続き）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (人年＝561.514)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (人年＝264.654)	PD 患者 全期間 (人年＝38.927)	HD 患者 全期間併合 (人年＝257.933)
血管障害	18 (0.032)	10 (0.038)	1 (0.026)	7 (0.027)
深部静脈血栓症	2 (0.004)	2 (0.008)	0	0
高血圧	14 (0.025)	8 (0.030)	1 (0.026)	5 (0.019)
起立性低血圧	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.002)	0	0	1 (0.004)

件数（件／人年），Source：CTD5.3.5.3-2 Table 25-2

2.7.4.2.1.1.3 有害事象の重症度

9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，PD 患者全期間，HD 患者全期間併合の重症度別の有害事象及び副作用の発現例数を表 24，高度の有害事象の発現例数を表 25 に示した。

9 試験併合で高度の有害事象を発現した被験者は 2.8%（25/885 名），中等度の有害事象を発現した被験者は 20.6%（182/885 名），軽度の有害事象を発現した被験者は 59.5%（527/885 名）に認められた。2 名以上に発現した高度の有害事象は高カリウム血症が 0.5%（4/885 名），うっ血性心不全，脳出血及び慢性腎臓病が各 0.2%（2/885 名）であった。最も発現頻度が高い中等度の有害事象は肺炎が 1.1%（10/885 名）であり，次いで，シャント閉塞及び慢性腎臓病が各 0.8%（7/885 名）であった。PD 患者では 35.7%（15/42 名）で中等度の有害事象が認められた。PD 患者で最も発現頻度が高い中等度の有害事象は腹膜炎が 14.3%（6/42 名）であった。

9 試験併合で高度の副作用は 0.2%（2/885 名），中等度の副作用は 2.7%（24/885 名），軽度の副作用は 9.0%（80/885 名）に認められた。高度の副作用は死亡及び肺塞栓症が各 0.1%（1/885 名）に認められた。2 名以上に発現した中等度の副作用は黄斑浮腫及び食欲減退が各 0.2%（2/885 名）であった。9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，PD 患者全期間，HD 患者全期間併合で，重症度別の副作用の発現率に大きな違いは認められなかった。

表 24 重症度別の有害事象及び副作用の発現例数（全期間併合）

併合解析の区分	9 試験 併合 (N＝885)			保存期 CKD 患者 全期間併合 (N＝436)			PD 患者 全期間 (N＝42)			HD 患者 全期間併合 (N＝407)		
重症度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
有害事象	527 (59.5)	182 (20.6)	25 (2.8)	234 (53.7)	84 (19.3)	16 (3.7)	23 (54.8)	15 (35.7)	4 (9.5)	270 (66.3)	83 (20.4)	5 (1.2)
副作用	80 (9.0)	24 (2.7)	2 (0.2)	49 (11.2)	17 (3.9)	1 (0.2)	4 (9.5)	2 (4.8)	1 (2.4)	27 (6.6)	5 (1.2)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 20-1 及び Table 20-2 抜粋

表 25 高度の有害事象の発現例数（全期間併合）

事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
うっ血性心不全	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0
心膜炎	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
網膜剥離	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
イレウス	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
死亡	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
肺炎	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
腎盂腎炎	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
敗血症性ショック	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
大腿骨頚部骨折	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
硬膜下血腫	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
白血球数減少	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
高カリウム血症	4 (0.5)	3 (0.7)	1 (2.4)	0
低ナトリウム血症	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
形質細胞性骨髄腫	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
脳出血	2 (0.2)	0	0	2 (0.5)
視床出血	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
慢性腎臓病	2 (0.2)	2 (0.5)	0	0
窒息	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
肺塞栓症	1 (0.1)	0	1 (2.4)	0
肺水腫	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
大動脈解離	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 20-1 抜粋

2.7.4.2.1.1.4 発現時期別の有害事象の発現頻度

2.7.4.2.1.1.4.1 全期間

9 試験併合の全期間で発現率が 2%以上であった有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）の発現時期別の有害事象を表 26 に示した。また，保存期 CKD 患者全期間併合，HD 患者全期間併合の全期間で発現率が 2%以上であった有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）の発現時期別の有害事象を付表 4，付表 5 に示した。ある発現時期に同一被験者で同一の基本語（PT）の有害事象が複数回発現した場合，当該発現時期での有害事象の発現被験者数を 1 名として集計した。異なる発現時期に同一被験者で同一の基本語（PT）の有害事象が発現した場合，初回発現以外の有害事象もすべて集計した。

9 試験併合の全期間で，各時期の有害事象の発現率は，0～4 週で 27.9%（247/885 名），4～12 週で 47.8%（420/879 名），12～24 週で 53.3%（433/813 名），24～36 週で 41.1%（311/756 名），36～48 週で 49.7%（150/302 名），48 週～で 37.1%（93/251 名）であった。有害事象の発現率の時期による偏り，投与期間が長くなることに伴う有害事象の発現率の増加は認められなかった。

9 試験併合の全期間で 2%以上に発現した有害事象で，発現時期に明らかな偏りが認められた有害事象はなかった。また，本剤の投与期間が長くなることに伴い発現率が明らかに増加した有害事象はなかった。

保存期 CKD 患者全期間併合の全期間で 2%以上に発現した有害事象で，発現時期に明らかな偏りが認められた有害事象はなかった。また，本剤の投与期間が長くなることに伴い発現率が明らかに増加した有害事象はなかった。

PD 患者全期間でカテーテル留置部位感染は，0～4 週で 2.4%（1/42 名），4～12 週で 4.9%（2/41 名），12～24 週で 4.9%（2/41 名），24～36 週で 17.9%（7/39 名），36～48 週で 10.5%（4/38 名），48 週～で 5.9%（2/34 名）に認められた。カテーテル留置部位感染は 24～36 週の発現率が他の時期より高かったが，本剤の投与期間が長くなることに伴う明らかな発現率の増加は認められなかった。その他の有害事象に，発現時期に明らかな偏りが認められた有害事象はなかった。また，本剤の投与期間が長くなることに伴い発現率が明らかに増加した有害事象はなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 23-1」参照）。

HD 患者全期間併合の全期間で 2%以上に発現した有害事象で，発現時期に明らかな偏りが認められた有害事象はなかった。また，本剤の投与期間が長くなることに伴い発現率が明らかに増加した有害事象はなかった。

9 試験併合での発現時期別の副作用の発現例数を表 27 に示した。

投与期間が長くなることに伴う副作用の発現率の増加は認められなかった。9 試験併合の副作用に，発現時期に明らかな偏りが認められた副作用はなかった。また，本剤の投与期間が長くなることに伴い発現率が明らかに増加した副作用はなかった。

表 26 9試験併合での発現時期別の有害事象（9試験併合，全期間での発現率が2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	発現時期[*1]					
	0～4週 (N = 885)	4～12週 (N = 879)	12～24週 (N = 813)	24～36週 (N = 756)	36～48週 (N = 302)	48週～ (N = 251)
合計	247 (27.9)	420 (47.8)	433 (53.3)	311 (41.1)	150 (49.7)	93 (37.1)
眼障害	9 (1.0)	25 (2.8)	31 (3.8)	44 (5.8)	10 (3.3)	11 (4.4)
網膜出血	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.6)	13 (1.7)	0	0
胃腸障害	58 (6.6)	88 (10.0)	94 (11.6)	55 (7.3)	28 (9.3)	14 (5.6)
便秘	8 (0.9)	14 (1.6)	12 (1.5)	9 (1.2)	3 (1.0)	2 (0.8)
下痢	11 (1.2)	23 (2.6)	18 (2.2)	10 (1.3)	7 (2.3)	5 (2.0)
悪心	8 (0.9)	6 (0.7)	8 (1.0)	4 (0.5)	2 (0.7)	2 (0.8)
嘔吐	8 (0.9)	11 (1.3)	13 (1.6)	6 (0.8)	8 (2.6)	5 (2.0)
感染症および寄生虫症	62 (7.0)	158 (18.0)	181 (22.3)	109 (14.4)	70 (23.2)	37 (14.7)
気管支炎	1 (0.1)	8 (0.9)	12 (1.5)	5 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.8)
胃腸炎	2 (0.2)	6 (0.7)	11 (1.4)	5 (0.7)	3 (1.0)	0
インフルエンザ	2 (0.2)	5 (0.6)	13 (1.6)	3 (0.4)	2 (0.7)	5 (2.0)
上咽頭炎	43 (4.9)	94 (10.7)	103 (12.7)	56 (7.4)	34 (11.3)	17 (6.8)
咽頭炎	4 (0.5)	5 (0.6)	12 (1.5)	2 (0.3)	6 (2.0)	2 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	29 (3.3)	65 (7.4)	77 (9.5)	57 (7.5)	26 (8.6)	21 (8.4)
挫傷	6 (0.7)	15 (1.7)	18 (2.2)	15 (2.0)	7 (2.3)	8 (3.2)
シャント閉塞	5 (0.6)	7 (0.8)	4 (0.5)	7 (0.9)	0	0
シャント狭窄	5 (0.6)	12 (1.4)	19 (2.3)	10 (1.3)	9 (3.0)	6 (2.4)
皮膚擦過傷	1 (0.1)	8 (0.9)	6 (0.7)	7 (0.9)	3 (1.0)	3 (1.2)
臨床検査	10 (1.1)	29 (3.3)	38 (4.7)	30 (4.0)	9 (3.0)	3 (1.2)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.1)	6 (0.7)	5 (0.6)	6 (0.8)	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	13 (1.5)	24 (2.7)	31 (3.8)	22 (2.9)	10 (3.3)	4 (1.6)
高カリウム血症	2 (0.2)	6 (0.7)	6 (0.7)	3 (0.4)	3 (1.0)	3 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	23 (2.6)	48 (5.5)	64 (7.9)	30 (4.0)	25 (8.3)	9 (3.6)
関節痛	4 (0.5)	6 (0.7)	9 (1.1)	3 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
背部痛	3 (0.3)	11 (1.3)	14 (1.7)	3 (0.4)	4 (1.3)	4 (1.6)
筋痙縮	4 (0.5)	8 (0.9)	7 (0.9)	4 (0.5)	4 (1.3)	1 (0.4)
神経系障害	14 (1.6)	25 (2.8)	28 (3.4)	14 (1.9)	7 (2.3)	4 (1.6)
浮動性めまい	5 (0.6)	8 (0.9)	4 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (1.6)	24 (2.7)	30 (3.7)	27 (3.6)	16 (5.3)	11 (4.4)
上気道の炎症	6 (0.7)	3 (0.3)	10 (1.2)	8 (1.1)	10 (3.3)	4 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	25 (2.8)	45 (5.1)	50 (6.2)	32 (4.2)	18 (6.0)	9 (3.6)
湿疹	5 (0.6)	7 (0.8)	7 (0.9)	6 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.4)
そう痒症	3 (0.3)	7 (0.8)	10 (1.2)	4 (0.5)	5 (1.7)	0
血管障害	12 (1.4)	29 (3.3)	23 (2.8)	10 (1.3)	4 (1.3)	5 (2.0)
高血圧	7 (0.8)	18 (2.0)	15 (1.8)	6 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.8)

例数（%）
0～4週：Day 1～28，4～12週：Day 29～84，12～24週：Day 85～168，24～36週：Day 169～252，36～48週：Day 253～336，48週～：Day 337～
*1：異なる発現時期に同一被験者で同一の基本語（PT）の有害事象が発現した場合，初回発現以外の有害事象もすべて集計した。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-1 抜粋

表 27 9 試験併合での発現時期別の副作用の発現例数（9 試験併合）

副作用	発現時期					
	0～4 週 (N = 885)	4～12 週 (N = 879)	12～24 週 (N = 813)	24～36 週 (N = 756)	36～48 週 (N = 302)	48 週～ (N = 251)
合計	32 (3.6)	38 (4.3)	26 (3.2)	20 (2.6)	1 (0.3)	4 (1.6)

例数（%）
0～4 週：Day 1～28，4～12 週：Day 29～84，12～24 週：Day 85～168，24～36 週：Day 169～252，36～48 週：Day 253～336，48～：Day 337～
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-4 抜粋

2.7.4.2.1.1.4.2 初期投与期

(1) ESA 未治療患者及び ESA 休薬患者

保存期 CKD 患者貧血改善期併合，HD 患者貧血改善期併合，貧血改善期併合の初期投与期の有害事象を表 28 に示した。全期間（「2.7.4.2.1.1.4.1 項」参照）と比較して，初期投与期に特徴的に認められた有害事象はなかった。

保存期 CKD 患者貧血改善期併合，HD 患者貧血改善期併合，貧血改善期併合の初期投与期の副作用を表 29 に示した。全期間（「2.7.4.2.1.1.4.1 項」参照）と比較して，初期投与期に特徴的に認められた副作用はなかった。

なお，ESA 未治療の HD 患者を対象に実施した第 III 相臨床試験（MBA4-6）では 9 名で Week 4 の Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL を超えていたものの，いずれの被験者でも副作用は認められなかった（「CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-27」参照）。

表 28 初期投与期の有害事象（ESA 未治療患者及び ESA 休薬患者，病期別）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	保存期 CKD 患者 貧血改善期併合 (N＝163)	HD 患者 貧血改善期併合 (N＝105)	貧血改善期併合 (N＝268)
合計	49 (30.1)	47 (44.8)	96 (35.8)
心臓障害	2 (1.2)	0	2 (0.7)
心肥大	1 (0.6)	0	1 (0.4)
動悸	1 (0.6)	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	0	1 (1.0)	1 (0.4)
突発性難聴	0	1 (1.0)	1 (0.4)
眼障害	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.7)
結膜出血	0	1 (1.0)	1 (0.4)
眼瞼浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.4)
胃腸障害	10 (6.1)	14 (13.3)	24 (9.0)
腹部不快感	2 (1.2)	0	2 (0.7)
上腹部痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
便秘	0	2 (1.9)	2 (0.7)
齲歯	0	2 (1.9)	2 (0.7)
下痢	3 (1.8)	3 (2.9)	6 (2.2)
腸炎	2 (1.2)	0	2 (0.7)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.0)	1 (0.4)
大腸ポリープ	2 (1.2)	0	2 (0.7)
悪心	0	2 (1.9)	2 (0.7)
歯周病	0	1 (1.0)	1 (0.4)
口内炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
歯痛	0	1 (1.0)	1 (0.4)
嘔吐	0	3 (2.9)	3 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.5)	6 (5.7)	10 (3.7)
胸痛	1 (0.6)	0	1 (0.4)
顔面浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.4)
倦怠感	1 (0.6)	0	1 (0.4)
浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.4)
末梢腫脹	0	1 (1.0)	1 (0.4)
穿刺部位疼痛	0	1 (1.0)	1 (0.4)
穿刺部位腫脹	0	2 (1.9)	2 (0.7)
発熱	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血管穿刺部位そう痒感	0	2 (1.9)	2 (0.7)
感染症および寄生虫症	15 (9.2)	14 (13.3)	29 (10.8)
体部白癬	1 (0.6)	0	1 (0.4)
膀胱炎	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.7)
胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.4)
歯肉炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
E 型肝炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
上咽頭炎	9 (5.5)	11 (10.5)	20 (7.5)
爪囲炎	0	1 (1.0)	1 (0.4)
咽頭炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
歯髄炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
上気道感染	0	1 (1.0)	1 (0.4)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-2

表 28 初期投与期の有害事象（ESA 未治療患者及び ESA 休薬患者，病期別）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	保存期 CKD 患者 貧血改善期併合 (N = 163)	HD 患者 貧血改善期併合 (N = 105)	貧血改善期併合 (N = 268)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	8 (7.6)	9 (3.4)
動物咬傷	1 (0.6)	0	1 (0.4)
節足動物刺傷	0	1 (1.0)	1 (0.4)
挫傷	0	1 (1.0)	1 (0.4)
腓骨骨折	0	1 (1.0)	1 (0.4)
靭帯捻挫	0	1 (1.0)	1 (0.4)
シャント閉塞	0	1 (1.0)	1 (0.4)
皮下血腫	0	1 (1.0)	1 (0.4)
創傷	0	2 (1.9)	2 (0.7)
臨床検査	7 (4.3)	2 (1.9)	9 (3.4)
血中コレステロール減少	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.7)
血中カリウム増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血圧低下	0	1 (1.0)	1 (0.4)
血圧上昇	1 (0.6)	0	1 (0.4)
C－反応性蛋白増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	1 (0.6)	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	5 (3.1)	1 (1.0)	6 (2.2)
脱水	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.7)
高カリウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
高リン酸塩血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
低マグネシウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
代謝性アシドーシス	1 (0.6)	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.8)	5 (4.8)	8 (3.0)
関節痛	2 (1.2)	0	2 (0.7)
骨痛	0	1 (1.0)	1 (0.4)
滑液包炎	0	1 (1.0)	1 (0.4)
四肢痛	0	2 (1.9)	2 (0.7)
関節周囲炎	0	1 (1.0)	1 (0.4)
変形性脊椎症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.0)	1 (0.4)
胃癌	0	1 (1.0)	1 (0.4)
神経系障害	3 (1.8)	1 (1.0)	4 (1.5)
手根管症候群	0	1 (1.0)	1 (0.4)
浮動性めまい	1 (0.6)	0	1 (0.4)
傾眠	1 (0.6)	0	1 (0.4)
振戦	1 (0.6)	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	5 (3.1)	0	5 (1.9)
尿路結石	1 (0.6)	0	1 (0.4)
慢性腎臓病	1 (0.6)	0	1 (0.4)
腎機能障害	2 (1.2)	0	2 (0.7)
腹圧性尿失禁	1 (0.6)	0	1 (0.4)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-2

表 28 初期投与期の有害事象（ESA 未治療患者及び ESA 休薬患者，病期別）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	保存期 CKD 患者 貧血改善期併合 (N = 163)	HD 患者 貧血改善期併合 (N = 105)	貧血改善期併合 (N = 268)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	5 (4.8)	6 (2.2)
呼吸困難	1 (0.6)	0	1 (0.4)
鼻出血	0	1 (1.0)	1 (0.4)
鼻閉	0	1 (1.0)	1 (0.4)
鼻そう痒症	0	1 (1.0)	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0	1 (1.0)	1 (0.4)
上気道の炎症	0	1 (1.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	5 (3.1)	5 (4.8)	10 (3.7)
ざ瘡	1 (0.6)	0	1 (0.4)
皮膚炎	0	1 (1.0)	1 (0.4)
接触皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.4)
湿疹	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.7)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (1.0)	1 (0.4)
皮下出血	0	1 (1.0)	1 (0.4)
そう痒症	0	1 (1.0)	1 (0.4)
発疹	1 (0.6)	0	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血管障害	5 (3.1)	3 (2.9)	8 (3.0)
血腫	0	1 (1.0)	1 (0.4)
高血圧	4 (2.5)	1 (1.0)	5 (1.9)
起立性低血圧	0	1 (1.0)	1 (0.4)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.6)	0	1 (0.4)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-2

表 29 初期投与期の副作用（ESA 未治療患者及び ESA 休薬患者，病期別）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	保存期 CKD 患者 貧血改善期併合 (N = 163)	HD 患者 貧血改善期併合 (N = 105)	貧血改善期併合 (N = 268)
合計	12 (7.4)	3 (2.9)	15 (5.6)
心臓障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
心肥大	1 (0.6)	0	1 (0.4)
胃腸障害	2 (1.2)	2 (1.9)	4 (1.5)
腹部不快感	1 (0.6)	0	1 (0.4)
便秘	0	2 (1.9)	2 (0.7)
下痢	1 (0.6)	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	1 (0.4)
顔面浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.4)
臨床検査	4 (2.5)	0	4 (1.5)
血中コレステロール減少	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血圧上昇	1 (0.6)	0	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	1 (0.6)	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (1.2)	0	2 (0.7)
高リン酸塩血症	1 (0.6)	0	1 (0.4)
代謝性アシドーシス	1 (0.6)	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
腎機能障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	0	1 (0.4)
呼吸困難	1 (0.6)	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.2)	0	2 (0.7)
ざ瘡	1 (0.6)	0	1 (0.4)
発疹	1 (0.6)	0	1 (0.4)
血管障害	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.7)
高血圧	1 (0.6)	0	1 (0.4)
起立性低血圧	0	1 (1.0)	1 (0.4)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-5

(2) ESA 治療患者

保存期 CKD 患者切替え期併合，PD 患者切替え期，HD 患者切替え期併合，切替え期併合の初期投与期で，発現率が 1%以上であった有害事象を発現時期別に表 30 に示した。全期間（「2.7.4.2.1.1.4.1 項」参照）と比較して，初期投与期に特徴的に認められた有害事象はなかった。

保存期 CKD 患者切替え期併合，PD 患者切替え期，HD 患者切替え期併合，切替え期併合の初期投与期の副作用を表 31 に示した。全期間（「2.7.4.2.1.1.4.1 項」参照）と比較して，初期投与期に特徴的に認められた副作用はなかった。

表 30 初期投与期の有害事象（ESA 治療患者，病期別）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	保存期 CKD 患者 切替え期併合 (N＝227)	PD 患者 切替え期 (N＝41)	HD 患者 切替え期併合 (N＝286)	切替え期併合 (N＝554)
合計	50 (22.0)	14 (34.1)	118 (41.3)	182 (32.9)
心臓障害	5 (2.2)	1 (2.4)	0	6 (1.1)
不整脈	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
心房細動	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
心不全	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)
うっ血性心不全	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
心拡大	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
動悸	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	1 (2.4)	1 (0.3)	2 (0.4)
回転性めまい	0	1 (2.4)	1 (0.3)	2 (0.4)
内分泌障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
甲状腺石灰化	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼障害	4 (1.8)	0	4 (1.4)	8 (1.4)
結膜出血	2 (0.9)	0	1 (0.3)	3 (0.5)
角膜炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
網膜剥離	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
網膜出血	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
網膜裂孔	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	10 (4.4)	3 (7.3)	24 (8.4)	37 (6.7)
腹部不快感	2 (0.9)	0	0	2 (0.4)
腹痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
慢性胃炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
便秘	2 (0.9)	2 (4.9)	4 (1.4)	8 (1.4)
齲歯	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
下痢	1 (0.4)	0	7 (2.4)	8 (1.4)
腸炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
軟便	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)
大腸ポリープ	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
悪心	3 (1.3)	0	2 (0.7)	5 (0.9)
膵石灰化	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
歯周病	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (0.5)
口内炎	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
嘔吐	1 (0.4)	0	3 (1.0)	4 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	0	4 (1.4)	5 (0.9)
小結節	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
穿刺部位疼痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
発熱	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
口渇	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肝胆道系障害	2 (0.9)	0	0	2 (0.4)
胆石症	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-3

表 30 初期投与期の有害事象（ESA 治療患者，病期別）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	保存期 CKD 患者 切替え期併合 (N = 227)	PD 患者 切替え期 (N = 41)	HD 患者 切替え期併合 (N = 286)	切替え期併合 (N = 554)
感染症および寄生虫症	15 (6.6)	5 (12.2)	34 (11.9)	54 (9.7)
細菌性気管支炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
カテーテル留置部位感染	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (0.5)
医療機器関連感染	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)
胃腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
インフルエンザ	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
上咽頭炎	11 (4.8)	2 (4.9)	26 (9.1)	39 (7.0)
歯周炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腹膜炎	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)
咽頭炎	2 (0.9)	0	2 (0.7)	4 (0.7)
肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腎嚢胞感染	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
上気道感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0	25 (8.7)	26 (4.7)
足関節部骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
挫傷	0	0	6 (2.1)	6 (1.1)
腓骨骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
足骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
関節損傷	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
半月板損傷	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
処置による低血圧	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
シャント閉塞	0	0	5 (1.7)	5 (0.9)
シャント狭窄	0	0	8 (2.8)	8 (1.4)
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腱損傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
創傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
臨床検査	7 (3.1)	0	4 (1.4)	11 (2.0)
血圧上昇	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
好酸球数増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
便潜血陽性	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血小板数減少	2 (0.9)	0	0	2 (0.4)
プロトロンビン時間延長	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
尿量減少	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
体重増加	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-3

表 30 初期投与期の有害事象（ESA 治療患者，病期別）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	保存期 CKD 患者 切替え期併合 (N = 227)	PD 患者 切替え期 (N = 41)	HD 患者 切替え期併合 (N = 286)	切替え期併合 (N = 554)
代謝および栄養障害	8 (3.5)	1 (2.4)	2 (0.7)	11 (2.0)
食欲減退	1 (0.4)	1 (2.4)	0	2 (0.4)
体液貯留	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
痛風	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
高カルシウム血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
高カリウム血症	3 (1.3)	0	0	3 (0.5)
低カルシウム血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
低血糖	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
2 型糖尿病	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.3)	2 (4.9)	11 (3.8)	16 (2.9)
関節痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
背部痛	1 (0.4)	1 (2.4)	2 (0.7)	4 (0.7)
鼡径部痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
椎間板突出	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
四肢腫瘤	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
筋痙縮	0	1 (2.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
筋肉痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
四肢痛	0	1 (2.4)	1 (0.3)	2 (0.4)
変形性脊椎症	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
脊椎すべり症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
弾発指	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
結腸癌	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚の新生物	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
神経系障害	4 (1.8)	2 (4.9)	7 (2.4)	13 (2.3)
大脳基底核梗塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
脳出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
浮動性めまい	2 (0.9)	1 (2.4)	1 (0.3)	4 (0.7)
頭部不快感	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
頭痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
嗅覚錯誤	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
失神	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
視床出血	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
不眠症	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
女性化乳房	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-3

表 30 初期投与期の有害事象（ESA 治療患者，病期別）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	保存期 CKD 患者 切替え期併合 (N = 227)	PD 患者 切替え期 (N = 41)	HD 患者 切替え期併合 (N = 286)	切替え期併合 (N = 554)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.3)	0	9 (3.1)	12 (2.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
咳嗽	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	0	3 (1.0)	3 (0.5)
胸水	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
肺腫瘤	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
上気道の炎症	1 (0.4)	0	4 (1.4)	5 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.8)	0	16 (5.6)	20 (3.6)
皮膚炎	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
接触皮膚炎	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
湿疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
皮下出血	0	0	4 (1.4)	4 (0.7)
そう痒症	1 (0.4)	0	2 (0.7)	3 (0.5)
紫斑	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
発疹	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
蕁麻疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
乾皮症	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
血管障害	4 (1.8)	1 (2.4)	5 (1.7)	10 (1.8)
出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
高血圧	4 (1.8)	1 (2.4)	4 (1.4)	9 (1.6)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-3

表 31 初期投与期の副作用（ESA 治療患者，病期別）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	保存期 CKD 患者 切替え期併合 (N = 227)	PD 患者 切替え期 (N = 41)	HD 患者 切替え期併合 (N = 286)	切替え期併合 (N = 554)
合計	11 (4.8)	2 (4.9)	6 (2.1)	19 (3.4)
心臓障害	2 (0.9)	0	0	2 (0.4)
心拡大	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
動悸	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	4 (1.8)	1 (2.4)	1 (0.3)	6 (1.1)
腹部不快感	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
便秘	1 (0.4)	1 (2.4)	0	2 (0.4)
下痢	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
悪心	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
発熱	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
胆石症	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
シャント閉塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
臨床検査	3 (1.3)	0	0	3 (0.5)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
血小板数減少	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
プロトロンビン時間延長	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	3 (1.3)	1 (2.4)	0	4 (0.7)
食欲減退	1 (0.4)	1 (2.4)	0	2 (0.4)
体液貯留	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
2 型糖尿病	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
背部痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
湿疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
そう痒症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血管障害	3 (1.3)	0	2 (0.7)	5 (0.9)
高血圧	3 (1.3)	0	2 (0.7)	5 (0.9)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-6

2.7.4.2.1.1.4.3 ダルベポエチン アルファとの比較

(1) ESA 未治療及び ESA 治療中の保存期 CKD 患者（MBA4-4 試験）

発現時期別の有害事象発現例数を表 32 に示した。

いずれの投与群でも投与期間が長くなることに伴う有害事象の発現率の増加は認められなかった。また，いずれの投与群でも，事象別で投与期間が長くなることに伴い発現率の増加した有害事象は認められなかった（「CTD5.3.5.1-2 14.3.1.12」参照）。

表 32 発現時期別の有害事象発現例数（MBA4-4 試験）

投与群		Day 1≦～≦Day 28	Day 29≦～≦Day 84	Day 85≦～≦Day 168	Day 169≦
本剤投与群 (N = 107)	各期間の処方例数	107	107	105	101
	有害事象発現例数（%）	17 (15.9)	35 (32.7)	38 (36.2)	9 (8.9)
DA 投与群 (N = 109)	各期間の処方例数	109	109	107	100
	有害事象発現例数（%）	30 (27.5)	44 (40.4)	54 (50.5)	20 (20.0)

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-7

(2) ESA 治療中の HD 患者（MBA4-5 試験）

発現時期別の有害事象発現例数を表 33 に示した。

いずれの投与群でも投与期間が長くなることに伴う有害事象の発現率の増加は認められなかった。また，いずれの投与群でも，事象別で投与期間が長くなることに伴い発現率の増加した有害事象は認められなかった（「CTD5.3.5.1-4 14.3.1.12」参照）。

表 33 発現時期別の有害事象発現例数（MBA4-5 試験）

投与群		Day 1≦～≦Day 28	Day 29≦～≦Day 84	Day 85≦～≦Day 168	Day 169≦
本剤投与群 (N = 87)	各期間の処方例数	87	87	87	80
	有害事象発現例数（%）	24 (27.6)	44 (50.6)	60 (69.0)	19 (23.8)
DA 投与群 (N = 86)	各期間の処方例数	86	86	86	82
	有害事象発現例数（%）	25 (29.1)	46 (53.5)	57 (66.3)	13 (15.9)

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD5.3.5.1-4 表 12-10

2.7.4.2.1.1.5 発現時用量別の有害事象の発現頻度

9 試験併合で 2%以上に認められた有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）の発現時用量別の発現頻度を表 34 に示した。また，保存期 CKD 患者全期間併合，HD 患者全期間併合の各併合区分で 2%以上に認められた有害事象（「2.7.4.2.1.1.2.1 項」参照）の発現時用量別の発現頻度を付表 6，付表 7 に示した。各発現時用量の分母は，一度でも該当用量を処方された被験者とした。同一被験者で同一の基本語（PT）の有害事象が複数回発現し，複数の発現時用量が存在する場合，各発現時用量で集計した。

9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，HD 患者全期間併合で本剤の用量の増加に伴う有害事象発現率の明らかな増加は認められなかった。また，本剤の用量の増加に伴い，事象別で発現率が明らかに増加した有害事象は認められなかった。PD 患者でも本剤の用量の増加に伴う有害事象発現率の明らかな増加は認められなかった。また，本剤の用量の増加に伴い，事象別で発現率が明らかに増加した有害事象は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 24-1 項」参照）。

9試験併合で本剤の用量の増加に伴う副作用発現率の明らかな増加は認められなかった。また，本剤の用量の増加に伴い，事象別で発現率が明らかに増加した副作用は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 24-2 項」参照）。

表 34 9試験併合で2%以上に認められた有害事象の発現時用量別の発現例数

有害事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	用量*1					
	休薬中 (N = 112)	1 mg*2 (N = 156)	2 mg (N = 601)	4 mg (N = 707)	6 mg (N = 333)	8 mg (N = 116)
上咽頭炎	7 (6.3)	21 (13.5)	85 (14.1)	118 (16.7)	44 (13.2)	22 (19.0)
下痢	1 (0.9)	6 (3.8)	12 (2.0)	26 (3.7)	12 (3.6)	6 (5.2)
挫傷	2 (1.8)	4 (2.6)	14 (2.3)	25 (3.5)	12 (3.6)	5 (4.3)
便秘	2 (1.8)	0	14 (2.3)	16 (2.3)	9 (2.7)	3 (2.6)
高血圧	1 (0.9)	2 (1.3)	17 (2.8)	19 (2.7)	5 (1.5)	2 (1.7)
嘔吐	2 (1.8)	6 (3.8)	8 (1.3)	16 (2.3)	9 (2.7)	3 (2.6)
背部痛	2 (1.8)	5 (3.2)	15 (2.5)	13 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.9)
シャント狭窄	2 (1.8)	5 (3.2)	10 (1.7)	21 (3.0)	7 (2.1)	3 (2.6)
上気道の炎症	2 (1.8)	4 (2.6)	14 (2.3)	8 (1.1)	5 (1.5)	1 (0.9)
インフルエンザ	0	4 (2.6)	4 (0.7)	15 (2.1)	2 (0.6)	2 (1.7)
気管支炎	0	2 (1.3)	9 (1.5)	11 (1.6)	5 (1.5)	2 (1.7)
悪心	2 (1.8)	3 (1.9)	9 (1.5)	5 (0.7)	8 (2.4)	2 (1.7)
そう痒症	1 (0.9)	5 (3.2)	10 (1.7)	8 (1.1)	3 (0.9)	0
筋痙縮	1 (0.9)	2 (1.3)	13 (2.2)	7 (1.0)	3 (0.9)	1 (0.9)
咽頭炎	1 (0.9)	3 (1.9)	7 (1.2)	13 (1.8)	4 (1.2)	2 (1.7)
皮膚擦過傷	2 (1.8)	0	5 (0.8)	10 (1.4)	5 (1.5)	2 (1.7)
湿疹	0	5 (3.2)	8 (1.3)	11 (1.6)	1 (0.3)	0
胃腸炎	1 (0.9)	3 (1.9)	8 (1.3)	6 (0.8)	1 (0.3)	5 (4.3)
高カリウム血症	0	0	9 (1.5)	6 (0.8)	4 (1.2)	2 (1.7)
浮動性めまい	0	2 (1.3)	11 (1.8)	5 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.7)
関節痛	0	3 (1.9)	7 (1.2)	9 (1.3)	3 (0.9)	1 (0.9)
シャント閉塞	0	2 (1.3)	2 (0.3)	9 (1.3)	4 (1.2)	3 (2.6)
網膜出血	1 (0.9)	0	7 (1.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.9)
フィブリンDダイマー増加	1 (0.9)	0	4 (0.7)	4 (0.6)	7 (2.1)	2 (1.7)

例数（%）
*1：各発現時用量の例数は，一度でも該当用量を処方された被験者とした
*2：1 mg は第 III 相臨床試験でのみ使用
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 24-1 抜粋

2.7.4.2.1.2 死亡

9試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，PD 患者全期間，HD 患者全期間併合で死亡に至った有害事象及び副作用を表 35 に示した。また，本剤投与群及びダルベポエチン アルファ投与群の死亡に至った有害事象の一覧を表 36 に示した。また，死亡の叙述を 2.7.6.24.1 項に示した。

臨床的安全性の主要な評価として用いた 9 試験の本剤投与群では，死亡に至った有害事象が 0.8%（7/885 名）に認められ，内訳は硬膜下血腫，慢性腎臓病，死亡，形質細胞性骨髄腫，肺塞栓

症，インフルエンザ性肺炎，視床出血が各 0.1%（1/885 名）であった。死亡と肺塞栓症は本剤との因果関係が「関連あり」と判断された。その他の死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は否定された。ダルベポエチン アルファ投与群（195 名）では，死亡に至った有害事象として溺死が 1 名に認められた。溺死とダルベポエチン アルファとの因果関係は否定された。初期投与期では死亡は貧血改善期併合には認められず，切替え期併合で 0.2%（1/554 名）に認められた（「CTD5.3.5.3-2 Table 23-2，Table 23-3」参照）。

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験以外の臨床試験で，死亡は認められなかった。

表 35 死亡に至った有害事象及び副作用（全期間併合，本剤投与群）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
死亡	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
形質細胞性骨髄腫	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
視床出血	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
肺塞栓症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 17-1，Table 17-2

表 36 死亡に至った有害事象の一覧

計画書番号	被験者識別コード(性別/年齢)	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日 (Day)	治験薬及び発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰
MBA4-1	[redacted](男性/6[redacted]歳)	硬膜下血腫	47	本剤 2 mg	高度	関連なし	非該当	無	死亡
MBA4-1	[redacted](女性/8[redacted]歳)	慢性腎臓病	363	本剤 --[*1]	高度	関連なし	非該当	無	死亡
MBA4-1	[redacted](男性/6[redacted]歳)	死亡	185	本剤 8 mg	高度	関連あり	非該当	無	死亡
MBA4-1	[redacted](男性/6[redacted]歳)	形質細胞性骨髄腫	72	本剤 4 mg	高度	関連なし	休薬	有	死亡
MBA4-3	[redacted](女性/5[redacted]歳)	肺塞栓症	250	本剤 0 mg[*2]	高度	関連あり	非該当	有	死亡
MBA4-3	[redacted](女性/6[redacted]歳)	インフルエンザ性肺炎	312	本剤 2 mg	高度	関連なし	投与中止	有	死亡
MBA4-3	[redacted](男性/5[redacted]歳)	視床出血	11	本剤 2 mg	高度	関連なし	非該当	無	死亡
MBA4-4	[redacted](男性/7[redacted]歳)	溺死	190[*3]	DA --[*3]	高度	関連なし	非該当[*3]	無	死亡

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：治験薬投与終了後の発現
*2：休薬中の発現
*3：F-up Visit の調査完了後に死亡した。継続中の有害事象（血圧上昇及び末梢性浮腫）の追跡調査を F-up Visit の調査完了後に予定していた。当該追跡調査の前に本有害事象により死亡した。
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.21-25，表 2.7.6.22-36，表 2.7.6.13-40
死亡に至った有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-6 14.4.3.1 死亡の叙述」，「CTD5.3.5.2-7 14.6.3.1 死亡の叙述」，「CTD5.3.5.1-2 14.3.3.1 死亡の叙述」に示した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，PD 患者全期間，HD 患者全期間併合の重篤な有害事象及び副作用（死亡に至った有害事象を除く）を表 37 に示した。安全性評価の対象とした 14 試験での重篤な有害事象の一覧を病期別に付表 8，付表 9，付表 10 に示した。安全性評価の参考とした海外第 I 相臨床試験での重篤な有害事象の一覧を付表 11 に示した。また，死亡を除く重篤な副作用の叙述を 2.7.6.24.2 項に示した。

9 試験併合で重篤な有害事象は 17.1%（151/885 名）に認められた。保存期 CKD 患者全期間併合では 15.1%（66/436 名），PD 患者全期間では 42.9%（18/42 名），HD 患者全期間併合では 16.5%（67/407 名）に重篤な有害事象が認められた。9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，HD 患者全期間併合の重篤な有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。また，重篤な有害事象の発現時期に明らかな偏りは認められなかった。

9 試験併合で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎，シャント閉塞が各 1.1%（10/885

名），慢性腎臓病が 0.9%（8/885 名），腹膜炎が 0.8%（7/885 名），大腸ポリープが 0.7%（6/885 名），うっ血性心不全，冠動脈狭窄が各 0.6%（5/885 名），胆管炎，シャント狭窄，末梢動脈閉塞性疾患が各 0.5%（4/885 名）であった。保存期 CKD 患者併合で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は慢性腎臓病が 1.8%（8/436 名），うっ血性心不全，大腸ポリープ，腎機能障害が各 0.7%（3/436 名），心房細動，網膜剥離，鼠径ヘルニア，肺炎，高カリウム血症，意識消失，腎盂腎炎が各 0.5%（2/436 名）であった。PD 患者で最も発現頻度が高い重篤な有害事象は腹膜炎が 16.7%（7/42 名）であった。その他に PD 患者に 2 名以上に認められた重篤な有害事象はカテーテル留置部位感染が 7.1%（3/42 名），うっ血性心不全，肺炎，冠動脈狭窄が各 4.8%（2/42 名）であった。HD 患者併合で 2 名以上に認められた重篤な有害事象はシャント閉塞が 2.5%（10/407 名），肺炎が 1.5%（6/407 名），シャント狭窄が 1.0%（4/407 名），冠動脈狭窄，大腸ポリープ，胆管炎が各 0.7%（3/407 名），急性心筋梗塞，白内障，結腸癌，胃癌，脳出血，脳梗塞が各 0.5%（2/407 名）であった。初期投与期では重篤な有害事象は貧血改善期併合で 2.2%（6/268 名），切替え期併合で 2.3%（13/554 名）に認められた（「CTD5.3.5.3-2 Table 23-2，Table 23-3」参照）。

9 試験併合で重篤な副作用は 1.2%（11/885 名）に認められた。重篤な副作用の内訳は冠動脈狭窄，浮腫，抗好中球細胞質抗体陽性血管炎，肺炎，体液貯留，高カリウム血症，骨癌，脳幹梗塞，腎機能障害，深部静脈血栓症，末梢動脈閉塞性疾患が各 0.1%（1/885 名）であった。保存期 CKD 患者全期間併合では 1.8%（8/436 名），HD 患者全期間併合では 0.7%（3/407 名）に重篤な副作用が認められた。PD 患者全期間では重篤な副作用認められなかった。9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，PD 患者全期間，HD 患者全期間併合で，重篤な副作用の発現率に大きな違いは認められなかった。また，重篤な副作用の発現時期に明らかな偏りは認められなかった。

保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験では，重篤な有害事象は本剤投与群で 12.1%（13/107 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 10.1%（11/109 名）に認められた。MBA4-4 試験では，重篤な副作用は本剤投与群で 3.7%（4 名）に認められ，体液貯留，高カリウム血症，浮腫，肺炎であった。ダルベポエチン アルファ投与群で重篤な副作用は認められなかった。HD 患者を対象とした MBA4-5 試験では，重篤な有害事象は本剤投与群で 14.9%（13/87 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 14.0%（12/86 名）に認められた。MBA4-5 試験では，重篤な副作用は認められなかった。

安全性評価の対象とした臨床試験のうち，前期第 II 相臨床試験の MBA2-2 試験では 18.2%（4/22 名）に重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象のうち，間質性肺疾患及び嘔吐は重篤な副作用と判断された。前期第 II 相臨床試験［MBA2-1］及び国内第 I 相臨床試験［MBX1-1, MBX1-2］，海外第 I 相臨床試験［AZ951-U-[redacted]-011］では重篤な有害事象は認められなかった。

安全性評価の参考とした臨床試験のうち，AZ951-U-[redacted]-003 試験では重篤な有害事象は 100 mg 群の 20.0%（2/10 名）に 3 件認められ，すべて重篤な副作用であった。内訳は肺塞栓症が 2 件及び深部静脈血栓症が 1 件であった。AZ951-U-12-004 試験では 5 mg 群の 16.7%（1/6 名），プラセボ群の 14.3%（1/7 名）に重篤な有害事象が認められたものの，いずれも治験薬との因果関係はな

いと判断された。AZ951-U-15-009 では 8.3%（1/12 名）に重篤な有害事象が認められたものの，治験薬との因果関係はないと判断された。安全性評価の参考としたその他の海外第 I 相臨床試験では重篤な有害事象は認められなかった。

表 37 重篤な有害事象及び副作用（全期間併合）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
心臓障害	26 (2.9)	1 (0.1)	10 (2.3)	0	6 (14.3)	0	10 (2.5)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	2 (0.2)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0
狭心症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
大動脈弁狭窄	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
心房細動	2 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
房室ブロック	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
完全房室ブロック	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
心不全	3 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)	0
急性心不全	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
慢性心不全	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (2.4)	0	0	0
うっ血性心不全	5 (0.6)	0	3 (0.7)	0	2 (4.8)	0	0	0
冠動脈狭窄	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0	2 (4.8)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
心筋虚血	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
心膜炎	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
洞結節機能不全	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
耳および迷路障害	2 (0.2)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0
回転性めまい	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
眼障害	9 (1.0)	0	2 (0.5)	0	1 (2.4)	0	6 (1.5)	0
白内障	3 (0.3)	0	0	0	1 (2.4)	0	2 (0.5)	0
黄斑円孔	2 (0.2)	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)	0
網膜動脈閉塞	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
網膜剥離	2 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
硝子体出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
硝子体混濁	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
胃腸障害	18 (2.0)	0	11 (2.5)	0	1 (2.4)	0	6 (1.5)	0
大腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
十二指腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
胃潰瘍	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
胃腸出血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
イレウス	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	2 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	6 (0.7)	0	3 (0.7)	0	0	0	3 (0.7)	0
悪心	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
急性膵炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 18-1，Table 18-2

表 37 重篤な有害事象及び副作用（全期間併合）（続き）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (2.4)	0	1 (0.2)	0
医療機器関連合併症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
肝胆道系障害	4 (0.5)	0	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.7)	0
胆管炎	4 (0.5)	0	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.7)	0
免疫系障害	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	0	0
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
サルコイドーシス	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	31 (3.5)	1 (0.1)	11 (2.5)	1 (0.2)	10 (23.8)	0	10 (2.5)	0
細菌性前立腺炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
細菌性気管支炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位感染	3 (0.3)	0	0	0	3 (7.1)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
心内膜炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
上咽頭炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
腹膜炎	7 (0.8)	0	0	0	7 (16.7)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肺炎	10 (1.1)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (4.8)	0	6 (1.5)	0
細菌性肺炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
偽膜性大腸炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
腎盂腎炎	3 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0
腎嚢胞感染	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
敗血症	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
シャント感染	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 18-1, Table 18-2

表 37 重篤な有害事象及び副作用（全期間併合）（続き）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
傷害、中毒および処置合併症	25 (2.8)	0	3 (0.7)	0	2 (4.8)	0	20 (4.9)	0
鎖骨骨折	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
挫傷	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
大腿骨頚部骨折	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
足骨折	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
上腕骨骨折	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
半月板損傷	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
処置による高血圧	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
シャント機能不全	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
シャント閉塞	10 (1.1)	0	0	0	0	0	10 (2.5)	0
シャント狭窄	4 (0.5)	0	0	0	0	0	4 (1.0)	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (2.4)	0	0	0
頚椎部脊髄損傷	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
皮下血腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
硬膜下血腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
臨床検査	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	11 (1.2)	2 (0.2)	6 (1.4)	2 (0.5)	3 (7.1)	0	2 (0.5)	0
脱水	3 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)	0
体液貯留	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0	0	0
高カリウム血症	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (2.4)	0	0	0
低血糖	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
低ナトリウム血症	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
栄養障害	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.6)	0	2 (0.5)	0	0	0	3 (0.7)	0
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
変形性関節症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
関節リウマチ	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
脊椎すべり症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
弾発指	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
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）	10 (1.1)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (4.8)	0	6 (1.5)	0
骨癌	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
結腸癌	3 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.5)	0
胃癌	2 (0.2)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0
声門癌	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
直腸 S 状結腸癌	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
腎癌	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
腎細胞癌	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 18-1, Table 18-2

表 37 重篤な有害事象及び副作用（全期間併合）（続き）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
神経系障害	15 (1.7)	1 (0.1)	5 (1.1)	0	1 (2.4)	0	9 (2.2)	1 (0.2)
大脳基底核梗塞	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
脳幹梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
手根管症候群	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
脳血腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
脳出血	2 (0.2)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0
脳梗塞	3 (0.3)	0	0	0	1 (2.4)	0	2 (0.5)	0
てんかん	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
熱性痙攣	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
意識消失	2 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
脊髄症	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
坐骨神経痛	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
製品の問題	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
医療機器位置異常	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	13 (1.5)	1 (0.1)	13 (3.0)	1 (0.2)	0	0	0	0
慢性腎臓病	8 (0.9)	0	8 (1.8)	0	0	0	0	0
腎後性腎不全	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腎機能障害	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0	0	0
尿管狭窄	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
前立腺炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.6)	0	1 (0.2)	0	0	0	4 (1.0)	0
窒息	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
喘息	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
胸膜炎	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
肺うっ血	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
肺塞栓症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
薬疹	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
血管障害	7 (0.8)	2 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (2.4)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
大動脈解離	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
血腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
末梢動脈閉塞性疾患	4 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (2.4)	0	2 (0.5)	1 (0.2)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 18-1，Table 18-2

2.7.4.2.1.4 他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象を除き，治験薬の投与中止，及び投与終了後の観察中止に至った有害事象を他の重要な有害事象とした。9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，PD 患者全期間，HD 患者全期間併合の他の重要な有害事象及び副作用を表 38 に示した。安全性評価の対象とした 14 試験の他の重要な有害事象の一覧を病期別に付表 12，付表 13，付表 14，付表 15 に示した。なお，安全性評価の参考とした海外第 I 相臨床試験での他の重要な有害事象の一覧は付表 16 に示した。

9 試験併合で他の重要な有害事象は 3.2%（28/885 名）に認められた。保存期 CKD 患者全期間併合では 3.2%（14/436 名），PD 患者全期間では 2.4%（1/42 名），HD 患者全期間併合では 3.2%（13/407 名）に他の重要な有害事象が認められた。9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，PD 患者全期間，HD 患者全期間併合の他の重要な有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。また，他の重要な有害事象の発現時期に明らかな偏りは認められなかった。初期投与期では有害事象による中止は貧血改善期併合で 1.5%（4/268 名），切替え期併合で 0.9%（5/554 名）に認められた（「CTD5.3.5.3-2 Table 23-2，Table 23-3」参照）。

9 試験併合で 2 名以上に認められた他の重要な有害事象は，糖尿病網膜症，慢性腎臓病，発疹が各 0.2%（2/885 名）であった。保存期 CKD 患者併合で 2 名以上に認められた他の重要な有害事象は，糖尿病網膜症，慢性腎臓病が各 0.5%（2/436 名）であった。慢性腎臓病は腎機能が悪化する保存期 CKD 患者特有の事象であった。その他に併合解析の各区分に特徴的に認められた他の重要な有害事象はなかった。

9 試験併合での他の重要な副作用は 1.2%（11/885 名）であった。保存期 CKD 患者全期間併合では 1.1%（5/436 名），PD 患者全期間では 2.4%（1/42 名），HD 患者全期間併合では 1.2%（5/407 名）に他の重要な副作用が認められた。9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，PD 患者全期間，HD 患者全期間併合で，他の重要な副作用の発現率に大きな違いは認められなかった。また，他の重要な副作用の発現時期に明らかな偏りは認められなかった。

9 試験併合で 2 名以上に認められた他の重要な副作用は発疹が 0.2%（2/885 名）であった。

保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験では，他の重要な有害事象は本剤投与群で 1.9%（2/107 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 1.8%（2/109 名）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された。HD 患者を対象とした MBA4-5 試験では，他の重要な有害事象は本剤投与群で 2.3%（2/87 名），ダルベポエチン アルファ投与群で 1.2%（1/86 名）に認められ，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

安全性評価の対象とした臨床試験のうち，前期第 II 相臨床試験の MBA2-1 試験では 40 名中 1 名（2.5%）に 2 件の他の重要な有害事象が認められたものの，いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。前期第 II 相臨床試験の MBA2-2 試験では他の重要な有害事象は認められなかった。国内第 I 相臨床試験の MBX1-1 試験の第 2 部反復投与時には他の重要な有害事象が反復 50 mg 群で 9 名中 1 名に 2 件，反復 100 mg 群の 9 名中 3 名に 11 件発現し，すべて重要な副作用であった。重要な副作用の内訳は，反復 50 mg 群で頭痛及び異常感が各 1 件，反復 100 mg 群で頭痛，異常感，意識消失，傾眠，嘔吐，食欲減退，動悸，熱感，頻脈，白血球数増加及び体温上昇が各 1 件であった。本剤を反復投与した場合に 50 mg までの忍容性が確認され，高用量の 100 mg の忍容性は低いと判断された。MBX1-1 試験の第 2 部の反復 25 mg 群及び第 1 部単回投与時に他の重要な有害事象は認められなかった。国内第 I 相臨床試験の MBX1-2 試験では他の重要な有害事象は認められなかった。

表 38 他の重要な有害事象及び副作用（全期間併合）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
心臓障害	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
無排卵性周期	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
眼障害	4 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.5)	0	0	0	0
糖尿病網膜症	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	0	0
黄斑浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
新生血管加齢黄斑変性	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0	0	0
胸痛	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
肝硬変	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
肝機能異常	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
E 型肝炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
腎癌	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	6 (0.7)	2 (0.2)	0	0	0	0	6 (1.5)	2 (0.5)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
注意力障害	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
浮動性めまい	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
異常感覚	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
嗅覚錯誤	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 19-1, Table 19-2

表 38 他の重要な有害事象及び副作用（全期間併合）（続き）

事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
精神障害	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
うつ病	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
身体症状症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	2 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	2 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不正子宮出血	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
肺腫瘤	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
湿疹	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発疹	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 19-1，Table 19-2

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別の有害事象

9 試験併合の器官別大分類別の有害事象を表 39，副作用を表 40 に示した。

9 試験併合で最も多く発現した器官大分類別の有害事象は「感染症および寄生虫症」が 46.6%（412/885 名）であり，次いで「胃腸障害」が 28.7%（254/885 名），「傷害、中毒および処置合併症」が 22.3%（197/885 名），「筋骨格系および結合組織障害」が 18.9%（167/885 名），「皮膚および皮下組織障害」が 17.5%（155/885 名）であった。また，最も多く発現した器官大分類別副作用は「臨床検査」が 3.2%（28/885 名）であり，次いで「胃腸障害」が 2.1%（19/885 名）であった。

保存期 CKD 患者全期間併合で最も多く発現した器官大分類別の有害事象は「感染症および寄生虫症」が 38.1%（166/436 名）であり，次いで「胃腸障害」が 20.0%（87/436 名），「代謝および栄養障害」が 14.2%（62/436 名），「臨床検査」が 13.8%（60/436 名），「皮膚および皮下組織障害」が 12.8%（56/436 名）であった。また，最も多く発現した器官大分類別副作用は「臨床検査」が 4.8%（21/436 名）であり，次いで「胃腸障害」及び「血管障害」が 2.3%（10/436 名）であった。

HD 患者全期間併合で最も多く発現した器官別大分類別の有害事象は「感染症および寄生虫症」が 52.8%（215/407 名）であり，次いで「胃腸障害」が 36.9%（150/407 名），「傷害、中毒および処置合併症」が 34.9%（142/407 名），「筋骨格系および結合組織障害」が 25.8%（105/407 名），「皮膚および皮下組織障害」が 21.1%（86/407 名）であった。また，最も多く発現した器官大分類別副作用は「胃腸障害」が 2.0%（8/407 名）であり，次いで「血管障害」が 1.7%（7/407 名）で

あった。

PD患者全期間で最も多く発現した器官大分類別の有害事象は「感染症および寄生虫症」が73.8%（31/42名）であり，次いで「胃腸障害」が40.5%（17/42名），「皮膚および皮下組織障害」が31.0%（13/42名），「眼障害」が28.6%（12/42名），「臨床検査」が26.2%（11/42名）であった。また，最も多く発現した器官大分類別副作用は「眼障害」が7.1%（3/42名）であり，次いで「皮膚および皮下組織障害」が4.8%（2/42名）であった。

「2.7.4.1.1.2.5 項」で述べたとおり，血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象，心血管疾患に関連する有害事象，高血圧に関連する有害事象，網膜及び脈絡膜に関連する有害事象，悪性腫瘍に関連する有害事象，腎機能障害に関連する有害事象について分析し，次項から結果を示した。

表 39 器官別大分類別の有害事象の発現例数（全期間併合）

事象名 SOC (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
血液およびリンパ系障害	5 (0.6)	1 (0.2)	1 (2.4)	3 (0.7)
心臓障害	49 (5.5)	25 (5.7)	6 (14.3)	18 (4.4)
耳および迷路障害	27 (3.1)	10 (2.3)	1 (2.4)	16 (3.9)
内分泌障害	8 (0.9)	2 (0.5)	2 (4.8)	4 (1.0)
眼障害	109 (12.3)	39 (8.9)	12 (28.6)	58 (14.3)
胃腸障害	254 (28.7)	87 (20.0)	17 (40.5)	150 (36.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	71 (8.0)	38 (8.7)	4 (9.5)	29 (7.1)
肝胆道系障害	19 (2.1)	5 (1.1)	1 (2.4)	13 (3.2)
免疫系障害	7 (0.8)	4 (0.9)	0	3 (0.7)
感染症および寄生虫症	412 (46.6)	166 (38.1)	31 (73.8)	215 (52.8)
傷害、中毒および処置合併症	197 (22.3)	45 (10.3)	10 (23.8)	142 (34.9)
臨床検査	106 (12.0)	60 (13.8)	11 (26.2)	35 (8.6)
代謝および栄養障害	95 (10.7)	62 (14.2)	7 (16.7)	26 (6.4)
筋骨格系および結合組織障害	167 (18.9)	52 (11.9)	10 (23.8)	105 (25.8)
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）	20 (2.3)	3 (0.7)	3 (7.1)	14 (3.4)
神経系障害	86 (9.7)	32 (7.3)	3 (7.1)	51 (12.5)
製品の問題	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
精神障害	21 (2.4)	8 (1.8)	4 (9.5)	9 (2.2)
腎および尿路障害	33 (3.7)	29 (6.7)	0	4 (1.0)
生殖系および乳房障害	9 (1.0)	5 (1.1)	0	4 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	103 (11.6)	29 (6.7)	4 (9.5)	70 (17.2)
皮膚および皮下組織障害	155 (17.5)	56 (12.8)	13 (31.0)	86 (21.1)
血管障害	77 (8.7)	30 (6.9)	8 (19.0)	39 (9.6)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 15-1

表 40 器官別大分類別の副作用の発現例数（全期間併合）

事象名 SOC (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
心臓障害	7 (0.8)	5 (1.1)	0	2 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
眼障害	14 (1.6)	8 (1.8)	3 (7.1)	3 (0.7)
胃腸障害	19 (2.1)	10 (2.3)	1 (2.4)	8 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (0.9)	7 (1.6)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	2 (0.2)	2 (0.5)	0	0
免疫系障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.2)	2 (0.5)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
臨床検査	28 (3.2)	21 (4.8)	1 (2.4)	6 (1.5)
代謝および栄養障害	9 (1.0)	8 (1.8)	1 (2.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
神経系障害	3 (0.3)	0	0	3 (0.7)
腎および尿路障害	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (2.4)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (1.1)	5 (1.1)	2 (4.8)	3 (0.7)
血管障害	18 (2.0)	10 (2.3)	1 (2.4)	7 (1.7)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 15-2

2.7.4.2.1.5.2 血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象

9 試験併合の血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象及び副作用を表 41 に示した。

9 試験併合で血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象は 8.6%（76/885 名）に認められた。事象別で 1%以上に認められた血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象はシャント狭窄が 4.1%(36/885 名)，シャント閉塞が 2.4%（21/885 名）であった。

保存期 CKD 患者全期間併合で血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象は 1.6%（7/436 名）に認められた。事象別で 1%以上に認められた血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象はなかった。

PD 患者全期間で血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象は 9.5%（4/42 名）に認められた。事象別で 2 名以上に認められた血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象は冠動脈狭窄が 4.8%（2/42 名）であった。

HD 患者全期間併合で血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象は 16.0%(65/407 名)に認められた。事象別で 1%以上に認められた血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象はシャント狭窄が 8.6%

(35/407名)，シャント閉塞が5.2%（21/407名），脳梗塞が1.0%（4/407名）であった。

9試験併合で血栓塞栓及び梗塞に関連する副作用は0.8%（7/885名）に認められた。内訳は，深部静脈血栓症が0.2%（2/885名），シャント閉塞，脳幹梗塞，冠動脈狭窄，末梢動脈閉塞性疾患，肺塞栓症が各0.1%（1/885名）であった。

9試験併合，保存期CKD患者全期間併合，HD患者全期間併合ではいずれの併合解析の区分でも1%以上に認められた血栓塞栓及び梗塞に関連する副作用はなかった。PD患者全期間で事象別で2名以上に認められた血栓塞栓及び梗塞に関連する副作用はなかった。

なお，本剤投与群の血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象の発現率をダルベポエチン アルファ投与群と比較したところ，保存期CKD患者を対象としたMBA4-4試験の本剤投与群では血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象の発現はなく，ダルベポエチン アルファ投与群では心筋虚血が0.9%（1/109名）であった。HD患者を対象としたMBA4-5試験の本剤投与群ではシャント狭窄が5.7%（5/87名），シャント閉塞が4.6%（4/87名），急性心筋梗塞，ラクナ梗塞，肺塞栓症及び腕頭静脈狭窄が各1.1%(1/87名)，ダルベポエチン アルファ投与群ではシャント狭窄が10.5%(9/86名），シャント閉塞が4.7%（4/86名），狭心症が1.2%（1/86名）に認められた（「CTD2.7.6 付表2.7.6.23-13，付表2.7.6.23-26」参照）。

表 41 血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象及び副作用（全期間併合）

有害事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	76 (8.6)	7 (0.8)	7 (1.6)	2 (0.5)	4 (9.5)	1 (2.4)	65 (16.0)	4 (1.0)
シャント狭窄	36 (4.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	35 (8.6)	0
シャント閉塞	21 (2.4)	1 (0.1)	0	0	0	0	21 (5.2)	1 (0.2)
脳梗塞	5 (0.6)	0	0	0	1 (2.4)	0	4 (1.0)	0
冠動脈狭窄	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0	2 (4.8)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	1 (2.4)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	2 (0.2)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0
深部静脈血栓症	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
ラクナ梗塞	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
心筋虚血	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
肺塞栓症	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (0.2)	0
狭心症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
動脈硬化症	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
大脳基底核梗塞	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
腕頭静脈狭窄	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
脳幹梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
頚動脈狭窄	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
播種性血管内凝固	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
網膜動脈閉塞	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
網膜静脈閉塞	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
静脈閉塞	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 32-1 及び Table 32-2

2.7.4.2.1.5.3 心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象

9 試験併合の心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象及び副作用を表 42 に示した。

9 試験併合で心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象は 6.8%（60/885 名）に認められた。心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象の発現率は，いずれの事象も 1%未満であった。

保存期 CKD 患者全期間併合で心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象は 5.5%（24/436 名）に認められた。事象別で 1%以上に認められた心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象はうっ血性心不全が 1.4%（6/436 名）であった。

PD 患者全期間で心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象は 19.0%（8/42 名）に認められた。事象別で 2 名以上に認められた心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象はうっ血性心不全，冠動脈狭窄が各 4.8%（2/42 名）であった。

HD 患者全期間併合で心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象は 6.9%（28/407 名）に認められた。事象別で 1%以上に認められた心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象は脳梗塞が 1.0%（4/407 名）であった。

9 試験併合で心臓及び脳血管障害に関連する副作用は 0.7%（6/885 名）に認められた。内訳は，心拡大が 0.2%（2/885 名），うっ血性心不全，冠動脈狭窄，脳幹梗塞，心肥大が各 0.1%（1/885

名）であった。

いずれの併合解析の区分でも 1%以上に認められた心臓疾患及び脳血管障害に関連する副作用の発現率はなかった。

なお，本剤投与群の心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象の発現率をダルベポエチン アルファ投与群と比較したところ，保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験の本剤投与群では心不全，上室性頻脈が各 0.9%（1/107 名），ダルベポエチン アルファ投与群では心拡大，心筋虚血及び脳出血が各 0.9%（1/109 名），HD 患者を対象とした MBA4-5 試験の本剤投与群では脳出血が 2.3%（2/87 名），急性心筋梗塞，僧帽弁閉鎖不全症，心電図 T 波逆転及びラクナ梗塞が各 1.1%（1/87 名），ダルベポエチン アルファ投与群では狭心症，不整脈及びうっ血性心不全が各 1.2%（1/86 名）に認められた（「CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-13，付表 2.7.6.23-26」参照）。

表 42 心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象及び副作用（全期間併合）

有害事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	60 (6.8)	6 (0.7)	24 (5.5)	4 (0.9)	8 (19.0)	0	28 (6.9)	2 (0.5)
うっ血性心不全	8 (0.9)	1 (0.1)	6 (1.4)	1 (0.2)	2 (4.8)	0	0	0
心不全	5 (0.6)	0	3 (0.7)	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)	0
脳梗塞	5 (0.6)	0	0	0	1 (2.4)	0	4 (1.0)	0
冠動脈狭窄	5 (0.6)	1 (0.1)	0	0	2 (4.8)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
心房細動	4 (0.5)	0	3 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0
心拡大	4 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.5)	0	0	0	0
硬膜下血腫	3 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.5)	0
頻脈	3 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.5)	0
急性心筋梗塞	2 (0.2)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0
大動脈弁狭窄	2 (0.2)	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)	0
不整脈	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
完全房室ブロック	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
慢性心不全	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (2.4)	0	0	0
脳出血	2 (0.2)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0
心電図 T 波逆転	2 (0.2)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0
ラクナ梗塞	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
心筋虚血	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
心膜炎	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
上室性頻脈	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
狭心症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
房室ブロック	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
大脳基底核梗塞	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
徐脈性不整脈	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
徐脈	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
脳幹梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性心不全	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
心肥大	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
脳血腫	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
心嚢液貯留	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
洞結節機能不全	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
上室性期外収縮	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
視床出血	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
心室性期外収縮	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 32-1 及び Table 32-2

2.7.4.2.1.5.4 高血圧に関連する有害事象

9 試験併合の高血圧に関連する有害事象及び副作用を表 43 に示した。

9 試験併合で高血圧に関連する有害事象は 6.8%（60/885 名）に認められた。高血圧は 5.2%（46/885 名），血圧上昇は 1.5%（13/885 名），本態性高血圧症は 0.1%（1/885 名）に認められた。

保存期 CKD 患者全期間併合で高血圧に関連する有害事象は 8.0%（35/436 名）に認められた。高血圧は 5.5%（24/436 名），血圧上昇は 2.3%（10/436 名），本態性高血圧症は 0.2%（1/436 名）に認められた。

PD 患者全期間で高血圧に関連する有害事象は 14.3%（6/42 名）に認められた。高血圧は 14.3%（6/42 名）に認められ，血圧上昇を発現した被験者は認められなかった。

HD 患者全期間併合で高血圧に関連する有害事象は 4.7%（19/407 名）に認められた。高血圧は 3.9%（16/407 名），血圧上昇は 0.7%（3/407 名）に認められた。

副作用は高血圧が 9 試験併合で 1.6%（14/885 名），保存期 CKD 患者全期間併合で 1.8%（8/436 名），PD 患者全期間で 2.4%（1/42 名），HD 患者全期間併合で 1.2%（5/407 名）であった。副作用の血圧上昇はいずれの併合解析の区分でも 1%未満であった。

なお，保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験の本剤投与群では血圧上昇が 3.7%（4/107 名），高血圧が 0.9%（1/107 名），ダルベポエチン アルファ投与群では高血圧が 2.8%（3/109 名），血圧上昇が 1.8%（2/109 名），HD 患者を対象とした MBA4-5 試験の本剤投与群では高血圧が 3.4%（3/87 名），血圧上昇が 1.1%（1/87 名），ダルベポエチン アルファ投与群では高血圧が 2.3%（2/86 名）に認められた（「CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-13，付表 2.7.6.23-26」参照）。

表 43 高血圧に関連する有害事象及び副作用（全期間併合）

有害事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	60 (6.8)	19 (2.1)	35 (8.0)	12 (2.8)	6 (14.3)	1 (2.4)	19 (4.7)	6 (1.5)
高血圧	46 (5.2)	14 (1.6)	24 (5.5)	8 (1.8)	6 (14.3)	1 (2.4)	16 (3.9)	5 (1.2)
血圧上昇	13 (1.5)	5 (0.6)	10 (2.3)	4 (0.9)	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)
本態性高血圧症	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 32-1 及び Table 32-2

2.7.4.2.1.5.5 網膜及び脈絡膜に関連する有害事象

網膜及び脈絡膜に関連する有害事象及び副作用を表 44 に示した。

9 試験併合で網膜及び脈絡膜に関連する有害事象は 6.1%（54/885 名）に認められた。事象別で 1%以上に認められた網膜及び脈絡膜に関連する有害事象は網膜出血が 2.3%(20/885 名)であった。

保存期 CKD 患者全期間併合で網膜及び脈絡膜に関連する有害事象は 5.3%（23/436 名）に認められた。事象別で 1%以上に認められた網膜及び脈絡膜に関連する有害事象は網膜出血が 1.8%（8/436 名），網膜裂孔が 1.1%（5/436 名）であった。

PD 患者全期間で網膜及び脈絡膜に関連する有害事象は 9.5%（4/42 名）に認められた。事象別で 2 名以上に認められた網膜及び脈絡膜に関連する有害事象は網膜出血が 4.8%（2/42 名）であった。

HD 患者全期間併合で網膜及び脈絡膜に関連する有害事象は 6.6%（27/407 名）に認められた。事象別で 1%以上に認められた網膜及び脈絡膜に関連する有害事象は網膜出血が 2.5%(10/407 名)，糖尿病網膜症 1.0%（4/407 名）であった。

9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，HD 患者全期間併合で 1%以上に認められた網膜及び脈絡膜に関連する副作用はなかった。PD 患者全期間で事象別で 2 名以上に認められた網膜及び脈絡膜に関連する副作用はなかった。

なお，本剤投与群の網膜及び脈絡膜に関連する有害事象の発現率をダルベポエチン アルファ投与群と比較したところ，保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験の本剤投与群では網膜出血が 1.9%（2/107 名），黄斑浮腫，網膜剥離及び網膜裂孔が各 0.9%（1/107 名），ダルベポエチン アルファ投与群では糖尿病性網膜浮腫が 0.9%（1/109 名），HD 患者を対象とした MBA4-5 試験の本剤投与群では網膜出血が 3.4%（3/87 名），網脈絡膜症，糖尿病網膜症，黄斑浮腫及び硝子体出血が各 1.1%（1/87 名），ダルベポエチン アルファ投与群では網膜出血が 3.5%（3/86 名）に認められた（「CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-13，付表 2.7.6.23-26」参照）。

表 44 網膜及び脈絡膜に関連する有害事象及び副作用（全期間併合）

有害事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	54 (6.1)	10 (1.1)	23 (5.3)	7 (1.6)	4 (9.5)	2 (4.8)	27 (6.6)	1 (0.2)
網膜出血	20 (2.3)	5 (0.6)	8 (1.8)	3 (0.7)	2 (4.8)	1 (2.4)	10 (2.5)	1 (0.2)
黄斑浮腫	8 (0.9)	2 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (2.4)	1 (2.4)	3 (0.7)	0
糖尿病網膜症	6 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	4 (1.0)	0
網膜裂孔	5 (0.6)	0	5 (1.1)	0	0	0	0	0
網膜滲出物	4 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	2 (0.5)	0
硝子体出血	4 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	0
網脈絡膜症	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
糖尿病性網膜浮腫	2 (0.2)	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)	0
黄斑円孔	2 (0.2)	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)	0
網膜剥離	2 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
漿液性網膜剥離	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
硝子体浮遊物	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0
加齢黄斑変性	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
黄斑線維症	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
新生血管加齢黄斑変性	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
網膜血管瘤	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
網膜動脈閉塞	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
網膜静脈閉塞	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
硝子体混濁	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 32-1 及び Table 32-2

2.7.4.2.1.5.6 悪性腫瘍に関連する有害事象

悪性腫瘍に関連する有害事象及び副作用を表 45 に示した。

悪性腫瘍に関連する有害事象は 9 試験併合で 1.4%（12/885 名），保存期 CKD 患者全期間併合で 0.7%（3/436 名），PD 患者全期間で 4.8%（2/42 名），HD 患者全期間併合で 1.7%（7/407 名）に認められた。9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，HD 患者全期間併合で，悪性腫瘍に関連する有害事象及び副作用の発現率は，いずれの事象も 1%未満であった。PD 患者全期間で事象別で 2 名以上に認められた悪性腫瘍に関連する有害事象はなかった。

なお，本剤投与群の悪性腫瘍に関連する有害事象の発現率をダルベポエチン アルファ投与群と比較したところ，保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験の本剤投与群では発現はなく，ダルベポエチン アルファ投与群では胃癌，腎盂の悪性新生物が各 0.9%（1/109 名），HD 患者を対象とした MBA4-5 試験の本剤投与群では腎癌が 1.1%（1/87 名），ダルベポエチン アルファ投与群では腎盂の悪性新生物が 1.2%（1/86 名）に認められた（「CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-13，付表 2.7.6.23-26」参照）。

表 45 悪性腫瘍に関連する有害事象及び副作用（全期間併合）

有害事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	12 (1.4)	1 (0.1)	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (4.8)	0	7 (1.7)	0
結腸癌	3 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.5)	0
胃癌	2 (0.2)	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0
腎癌	2 (0.2)	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (0.2)	0
骨癌	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
声門癌	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
形質細胞性骨髄腫	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
直腸Ｓ状結腸癌	1 (0.1)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
腎細胞癌	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0
腎新生物	1 (0.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 32-1 及び Table 32-2

2.7.4.2.1.5.7 腎機能障害に関連する有害事象

腎機能障害に関連する有害事象及び副作用を表 46 に示した。

腎機能障害に関連する有害事象は 9 試験併合で 3.1%（27/885 名），保存期 CKD 患者全期間併合で 6.2%（27/436 名）に認められた。1%以上に認められた腎機能障害に関連する有害事象は，保存期 CKD 患者全期間併合で慢性腎臓病が 3.0%（13/436 名），腎機能障害が 1.6%（7/436 名）であった。すべての併合解析の区分で，腎機能障害に関連する副作用は，いずれの事象も 1%未満であった。

なお，本剤投与群の腎機能障害に関連する有害事象の発現率をダルベポエチン アルファ投与群

と比較したところ，本剤投与群では慢性腎臓病が 1.9%（2/107 名），血中クレアチニン増加が 0.9%（1/107 名），ダルベポエチン アルファ投与群では慢性腎臓病が 3.7%（4/109 名），血中クレアチニン増加が 0.9%（1/109 名）に認められた（「CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-13」参照）。

表 46 腎機能障害に関連する有害事象及び副作用（全期間併合）

有害事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験 併合 (N = 885)		保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)		PD 患者 全期間 (N = 42)		HD 患者 全期間併合 (N = 407)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	27 (3.1)	3 (0.3)	27 (6.2)	3 (0.7)	0	0	0	0
慢性腎臓病	13 (1.5)	0	13 (3.0)	0	0	0	0	0
腎機能障害	7 (0.8)	1 (0.1)	7 (1.6)	1 (0.2)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (0.2)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
慢性糸球体腎炎	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
ネフローゼ症候群	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
腎後性腎不全	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 32-1 及び Table 32-2

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で認められた死亡，重篤な副作用についての個別の文章による説明は 2.7.6.24 項に示した。なお，個別有害事象の詳細は以下に示した。

- MBA3-1 試験： CTD5.3.5.1-1「14.4.3.2，14.8.3.2，14.12.3.2，14.16.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」項参照
- MBA4-4 試験： CTD5.3.5.1-2「14.3.3.1 Narratives of Deaths，14.3.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」項参照（死亡はダルベポエチン アルファ投与群）
- MBA3-3 試験： CTD5.3.5.1-3「14.4.3.2，14.8.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」項参照
- MBA4-5 試験： CTD5.3.5.1-4「14.3.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」項参照
- MBA2-2 試験： CTD5.3.5.2-1「14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」項参照
- MBA4-1 試験： CTD5.3.5.2-6「14.4.3.1 Narratives of Deaths，14.4.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」項参照
- MBA4-3 試験： CTD5.3.5.2-7「14.6.3.1 Narratives of Deaths，14.6.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」項参照
- MBA3-2 試験： CTD5.3.5.2-3「14.4.3.2，14.8.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」項参照
- MBA4-6 試験： CTD5.3.5.2-4「14.4.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」項参照
- MBA4-2 試験： CTD5.3.5.2-5「14.4.3.2 Narratives of Other Serious Adverse Events」項参照

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

2.7.4.3.1.1 血液学的検査値

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験を併合解析し，血液学的検査値（血小板数，白血球数，白血球像［%］）の平均値の推移を分析した。血液学的検査値に臨床上問題となる変動は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 26-1」参照）。なお，赤血球関連検査（Ret 数，Ht 値，RBC 数，MCV，MCH，MCHC，RDW）は有効性評価項目として評価した。

2.7.4.3.1.2 血液生化学的検査値

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験を併合解析し，血液生化学的検査値の推移を分析した。9 試験併合で有害事象として C－反応性蛋白増加，高カリウム血症，高リン酸塩血症が 1%以上の被験者に認められたため（「表 14」参照），9 試験併合，保存期 CKD 患者併合，PD 患者，HD 患者併合若しくは試験ごとの CRP 定量，K，無機リンの平均値及び中央値の推移を表 47，表 48，表 49，表 50，表 51，表 52 に示した。臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で本剤の投与による CRP 定量，K，無機リンの明らかな上昇は認められなかった。血液生化学的検査値のその他の項目の平均値の推移にも臨床上問題となる変動は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 27-1」参照）。

表 47 CRP 定量の推移（9 試験併合）

JTZ-951 投与開始後週数	9 試験併合 (N = 885)			保存期 CKD 患者全期間併合 (N = 436)			PD 患者全期間 (N = 42)			HD 患者全期間併合 (N = 407)		
	例数	平均値±標準偏差	中央値	例数	平均値±標準偏差	中央値	例数	平均値±標準偏差	中央値	例数	平均値±標準偏差	中央値
前観察期	823	0.238 ± 0.783	0.070	390	0.206 ± 0.673	0.050	42	0.281 ± 0.597	0.070	391	0.266 ± 0.895	0.070
ベースライン	885	0.190 ± 0.464	0.070	436	0.164 ± 0.335	0.055	42	0.247 ± 0.512	0.080	407	0.213 ± 0.567	0.080
2 週後	340	0.208 ± 0.525	0.100	196	0.191 ± 0.380	0.100	--	--	--	144	0.231 ± 0.675	0.100
4 週後	851	0.243 ± 0.782	0.080	425	0.231 ± 0.884	0.070	41	0.222 ± 0.395	0.060	385	0.258 ± 0.689	0.080
6 週後	232	0.223 ± 0.696	0.100	127	0.202 ± 0.398	0.100	--	--	--	105	0.248 ± 0.939	0.100
8 週後	791	0.223 ± 0.582	0.070	390	0.208 ± 0.635	0.050	40	0.225 ± 0.344	0.060	361	0.239 ± 0.542	0.090
10 週後	211	0.197 ± 0.333	0.100	116	0.187 ± 0.314	0.100	--	--	--	95	0.209 ± 0.356	0.100
12 週後	56	0.171 ± 0.258	0.100	44	0.161 ± 0.265	0.100	--	--	--	12	0.208 ± 0.239	0.100
14 週後	205	0.318 ± 0.905	0.100	111	0.291 ± 0.816	0.100	--	--	--	94	0.350 ± 1.004	0.100
16 週後	554	0.376 ± 1.546	0.060	262	0.449 ± 2.072	0.050	38	0.216 ± 0.431	0.080	254	0.325 ± 0.869	0.080
18 週後	201	0.206 ± 0.475	0.100	108	0.221 ± 0.585	0.100	--	--	--	93	0.189 ± 0.302	0.100
20 週後	53	0.306 ± 0.645	0.100	40	0.320 ± 0.714	0.100	--	--	--	13	0.262 ± 0.380	0.100
22 週後	197	0.214 ± 0.532	0.100	106	0.218 ± 0.625	0.100	--	--	--	91	0.209 ± 0.402	0.100
24 週後	535	0.277 ± 0.694	0.060	252	0.271 ± 0.720	0.040	38	0.401 ± 0.726	0.075	245	0.263 ± 0.661	0.090
24 週後又は 26 週後	730	0.283 ± 0.705	0.090	356	0.246 ± 0.634	0.060	38	0.401 ± 0.726	0.075	336	0.309 ± 0.771	0.100
26 週後	195	0.301 ± 0.738	0.100	104	0.184 ± 0.342	0.100	--	--	--	91	0.434 ± 1.004	0.100
28 週後	268	0.288 ± 0.685	0.060	109	0.253 ± 0.580	0.040	38	0.293 ± 0.525	0.050	121	0.317 ± 0.809	0.090
30 週後	192	0.188 ± 0.383	0.100	103	0.171 ± 0.310	0.100	--	--	--	89	0.207 ± 0.453	0.100
36 週後	258	0.310 ± 0.951	0.070	102	0.301 ± 0.747	0.070	36	0.574 ± 2.044	0.080	120	0.238 ± 0.475	0.090
44 週後	248	0.255 ± 0.555	0.070	97	0.172 ± 0.379	0.040	33	0.468 ± 0.878	0.070	118	0.264 ± 0.550	0.080
52 週後	243	0.327 ± 0.921	0.090	93	0.190 ± 0.249	0.070	32	0.391 ± 0.739	0.085	118	0.419 ± 1.239	0.100

mg/dL
--：該当なし
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 27-1 抜粋

表 48 試験ごとの CRP 定量の推移（臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験）

試験		保存期 CKD 患者					PD 患者	HD 患者					
		MBA3-1		MBA4-1	MBA4-4		MBA4-3	MBA3-2	MBA3-3	MBA4-2	MBA4-6	MBA4-5	
投与群		JTZ-951[*1]	JTZ-951[*1]	JTZ-951	JTZ-951	DA	JTZ-951	JTZ-951[*1]	JTZ-951[*1]	JTZ-951	JTZ-951	JTZ-951	DA
ESA 前治療		未治療	治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	休薬	治療中	治療中	未治療	治療中	治療中
投与開始時（ベースライン）	例数	77	90	132	107	109	42	50	63	136	34	87	86
	平均値	0.11	0.19	0.180	0.156	0.181	0.247	0.19	0.22	0.238	0.172	0.235	0.283
	標準偏差	0.17	0.41	0.370	0.321	0.477	0.512	0.47	0.48	0.488	0.367	0.872	1.235
	中央値	0.10	0.10	0.045	0.040	0.040	0.080	0.10	0.10	0.070	0.060	0.070	0.050
半年投与時[*2]	例数	67	77	113	99	97	38	48	56	121	33	79	80
	平均値	0.19	0.25	0.258	0.260	0.304	0.401	0.50	0.33	0.192	0.263	0.377	0.219
	標準偏差	0.32	0.58	0.794	0.619	1.185	0.726	1.18	0.70	0.326	0.560	1.019	0.448
	中央値	0.10	0.10	0.040	0.050	0.050	0.075	0.10	0.10	0.070	0.090	0.140	0.055
一年投与時[*3]	例数	--	--	93	--	--	32	--	--	118	--	--	--
	平均値	--	--	0.190	--	--	0.391	--	--	0.419	--	--	--
	標準偏差	--	--	0.249	--	--	0.739	--	--	1.239	--	--	--
	中央値	--	--	0.040	--	--	0.085	--	--	0.100	--	--	--

mg/dL
DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし
*1：継続投与期移行被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の JTZ-951 投与被験者）を含む。JTZ-951 の投与期間は初期投与期（6 週間）の JTZ-951 の投与期間を含めて算出。
*2：後期第 II 相臨床試験［MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3］は継続投与期移行被験者の Ext Week 20（JTZ-951 投与開始から JTZ-951 開始群は 26 週後，プラセボ開始群は 20 週後），第 III 相臨床試験［MBA4-1，MBA4-2，MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］は Week 24
*3：MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験の Week 52
Source：CTD5.3.5.1-1 14.12.4.4, 14.16.4.4, CTD5.3.5.2-6 14.4.4.4, CTD5.3.5.1-2 14.3.4.4, CTD5.3.5.2-7 14.6.4.4, CTD5.3.5.2-3 14.8.4.4, CTD5.3.5.1-3 14.8.4.4, CTD5.3.5.2-5 14.4.4.4, CTD5.3.5.2-4 14.4.4.4, CTD5.3.5.1-4 14.3.4.4

表 49 K の推移（9 試験併合）

JTZ-951 投与開始後週数	9 試験併合 (N = 885)			保存期 CKD 患者全期間併合 (N = 436)			PD 患者全期間 (N = 42)			HD 患者全期間併合 (N = 407)		
	例数	平均値±標準偏差	中央値	例数	平均値±標準偏差	中央値	例数	平均値±標準偏差	中央値	例数	平均値±標準偏差	中央値
前観察期	812	4.79 ± 0.64	4.70	388	4.82 ± 0.60	4.80	42	4.33 ± 0.60	4.25	382	4.82 ± 0.67	4.80
ベースライン	884	4.74 ± 0.60	4.70	436	4.73 ± 0.57	4.70	42	4.35 ± 0.48	4.40	406	4.79 ± 0.63	4.70
2 週後	340	4.77 ± 0.58	4.70	196	4.84 ± 0.60	4.80	--	--	--	144	4.69 ± 0.54	4.70
4 週後	836	4.79 ± 0.64	4.80	422	4.78 ± 0.62	4.70	41	4.39 ± 0.46	4.40	373	4.85 ± 0.66	4.80
6 週後	232	4.78 ± 0.56	4.70	127	4.82 ± 0.58	4.70	--	--	--	105	4.73 ± 0.55	4.70
8 週後	782	4.79 ± 0.64	4.80	387	4.76 ± 0.58	4.80	40	4.41 ± 0.51	4.30	355	4.87 ± 0.70	4.80
10 週後	210	4.78 ± 0.55	4.80	115	4.77 ± 0.54	4.80	--	--	--	95	4.79 ± 0.56	4.80
12 週後	55	4.90 ± 0.60	4.90	43	4.84 ± 0.60	4.80	--	--	--	12	5.13 ± 0.55	5.25
14 週後	204	4.85 ± 0.64	4.90	111	4.79 ± 0.60	4.80	--	--	--	93	4.92 ± 0.68	4.90
16 週後	550	4.78 ± 0.66	4.80	259	4.74 ± 0.57	4.70	38	4.39 ± 0.65	4.25	253	4.89 ± 0.71	4.90
18 週後	201	4.84 ± 0.62	4.80	108	4.77 ± 0.58	4.80	--	--	--	93	4.93 ± 0.66	4.90
20 週後	53	4.87 ± 0.65	4.80	40	4.71 ± 0.50	4.70	--	--	--	13	5.37 ± 0.81	5.40
22 週後	197	4.90 ± 0.61	4.90	106	4.79 ± 0.55	4.80	--	--	--	91	5.02 ± 0.65	5.10
24 週後	523	4.74 ± 0.64	4.70	250	4.71 ± 0.58	4.70	38	4.23 ± 0.48	4.30	235	4.85 ± 0.68	4.80
24 週後又は 26 週後	718	4.78 ± 0.64	4.80	354	4.74 ± 0.59	4.70	38	4.23 ± 0.48	4.30	326	4.88 ± 0.67	4.90
26 週後	195	4.89 ± 0.63	4.80	104	4.83 ± 0.61	4.70	--	--	--	91	4.97 ± 0.64	5.00
28 週後	263	4.71 ± 0.61	4.70	109	4.71 ± 0.57	4.70	37	4.29 ± 0.50	4.20	117	4.85 ± 0.63	4.90
30 週後	192	4.81 ± 0.59	4.80	103	4.73 ± 0.54	4.80	--	--	--	89	4.90 ± 0.63	4.90
36 週後	256	4.68 ± 0.65	4.70	102	4.82 ± 0.63	4.85	36	4.15 ± 0.58	4.15	118	4.72 ± 0.60	4.70
44 週後	244	4.68 ± 0.69	4.60	97	4.75 ± 0.68	4.70	32	4.17 ± 0.46	4.10	115	4.77 ± 0.69	4.80
52 週後	239	4.75 ± 0.70	4.70	93	4.69 ± 0.62	4.60	32	4.20 ± 0.62	4.10	114	4.94 ± 0.70	4.90

mEq/L
--：該当なし
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 27-1 抜粋

表 50 試験ごとの K の推移（臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験）

試験		保存期 CKD 患者					PD 患者	HD 患者					
		MBA3-1		MBA4-1	MBA4-4		MBA4-3	MBA3-2	MBA3-3	MBA4-2	MBA4-6	MBA4-5	
投与群		JTZ-951[*1]	JTZ-951[*1]	JTZ-951	JTZ-951	DA	JTZ-951	JTZ-951[*1]	JTZ-951[*1]	JTZ-951	JTZ-951	JTZ-951	DA
ESA 前治療		未治療	治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	休薬	治療中	治療中	未治療	治療中	治療中
投与開始時（ベースライン）	例数	77	89	132	107	109	42	50	63	135	34	87	86
	平均値	4.74	4.69	4.75	4.69	4.82	4.35	4.67	4.73	4.93	4.68	4.71	4.92
	標準偏差	0.46	0.59	0.61	0.57	0.62	0.48	0.56	0.58	0.65	0.68	0.59	0.65
	中央値	4.70	4.70	4.70	4.70	4.80	4.40	4.60	4.80	4.90	4.70	4.70	4.90
半年投与時[*2]	例数	67	77	111	99	97	38	48	56	113	32	78	76
	平均値	4.89	4.71	4.71	4.72	4.76	4.23	5.05	4.99	4.85	4.70	4.90	4.89
	標準偏差	0.61	0.54	0.60	0.60	0.55	0.48	0.62	0.71	0.65	0.83	0.66	0.63
	中央値	4.70	4.70	4.70	4.70	4.80	4.30	5.00	5.00	4.80	4.85	4.80	4.90
一年投与時[*3]	例数	--	--	93	--	--	32	--	--	114	--	--	--
	平均値	--	--	4.69	--	--	4.20	--	--	4.94	--	--	--
	標準偏差	--	--	0.62	--	--	0.62	--	--	0.70	--	--	--
	中央値	--	--	4.60	--	--	4.10	--	--	4.90	--	--	--

mEq/L
DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし
*1：継続投与期移行被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の JTZ-951 投与被験者）を含む。JTZ-951 の投与期間は初期投与期（6 週間）の JTZ-951 の投与期間を含めて算出。
*2：後期第 II 相臨床試験［MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3］は継続投与期移行被験者の Ext Week 20（JTZ-951 投与開始から JTZ-951 開始群は 26 週後，プラセボ開始群は 20 週後），第 III 相臨床試験［MBA4-1，MBA4-2，MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］は Week 24
*3：MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験の Week 52
Source：CTD5.3.5.1-1 14.12.4.4, 14.16.4.4, CTD5.3.5.2-6 14.4.4.4, CTD5.3.5.1-2 14.3.4.4, CTD5.3.5.2-7 14.6.4.4, CTD5.3.5.2-3 14.8.4.4, CTD5.3.5.1-3 14.8.4.4, CTD5.3.5.2-5 14.4.4.4, CTD5.3.5.2-4 14.4.4.4, CTD5.3.5.1-4 14.3.4.4

表 51 無機リンの推移（9 試験併合）

JTZ-951 投与開始後週数	9 試験併合 (N = 885)			保存期 CKD 患者全期間併合 (N = 436)			PD 患者全期間 (N = 42)			HD 患者全期間併合 (N = 407)		
	例数	平均値± 標準偏差	中央値	例数	平均値± 標準偏差	中央値	例数	平均値± 標準偏差	中央値	例数	平均値± 標準偏差	中央値
前観察期	823	4.63 ± 1.17	4.40	390	3.99 ± 0.71	3.90	42	5.15 ± 1.17	5.15	391	5.21 ± 1.20	5.10
ベースライン	885	4.59 ± 1.14	4.40	436	4.01 ± 0.71	4.00	42	5.36 ± 1.32	5.20	407	5.14 ± 1.17	5.00
2 週後	340	4.59 ± 1.26	4.30	196	4.03 ± 0.83	3.90	--	--	--	144	5.35 ± 1.34	5.25
4 週後	851	4.71 ± 1.29	4.50	425	4.01 ± 0.82	4.00	41	5.21 ± 1.28	4.80	385	5.43 ± 1.28	5.40
6 週後	232	4.53 ± 1.26	4.40	127	3.90 ± 0.79	3.80	--	--	--	105	5.28 ± 1.31	5.00
8 週後	791	4.70 ± 1.24	4.50	390	4.00 ± 0.78	3.90	40	5.25 ± 1.20	5.25	361	5.41 ± 1.22	5.30
10 週後	211	4.47 ± 1.17	4.30	116	3.90 ± 0.82	3.70	--	--	--	95	5.16 ± 1.16	5.10
12 週後	56	4.48 ± 1.52	3.90	44	3.88 ± 0.74	3.80	--	--	--	12	6.64 ± 1.71	6.70
14 週後	205	4.60 ± 1.28	4.30	111	3.86 ± 0.74	3.80	--	--	--	94	5.47 ± 1.25	5.40
16 週後	554	4.86 ± 1.30	4.60	262	4.13 ± 0.92	4.05	38	5.17 ± 1.18	5.25	254	5.56 ± 1.25	5.40
18 週後	201	4.63 ± 1.32	4.40	108	3.90 ± 0.74	3.80	--	--	--	93	5.48 ± 1.34	5.30
20 週後	53	4.50 ± 1.24	4.10	40	3.98 ± 0.72	3.80	--	--	--	13	6.08 ± 1.20	6.10
22 週後	197	4.63 ± 1.18	4.40	106	3.96 ± 0.69	3.90	--	--	--	91	5.40 ± 1.16	5.30
24 週後	535	4.82 ± 1.29	4.60	252	4.12 ± 0.95	3.90	38	5.14 ± 1.10	5.25	245	5.48 ± 1.25	5.40
24 週後又は 26 週後	730	4.76 ± 1.28	4.50	356	4.07 ± 0.91	3.90	38	5.14 ± 1.10	5.25	336	5.44 ± 1.26	5.30
26 週後	195	4.59 ± 1.25	4.30	104	3.94 ± 0.78	3.90	--	--	--	91	5.33 ± 1.29	5.20
28 週後	268	4.81 ± 1.19	4.85	109	4.17 ± 0.94	4.00	38	5.07 ± 1.03	5.05	121	5.30 ± 1.18	5.20
30 週後	192	4.61 ± 1.22	4.40	103	4.01 ± 0.82	3.90	--	--	--	89	5.30 ± 1.25	5.40
36 週後	258	4.79 ± 1.14	4.70	102	4.17 ± 0.91	4.10	36	4.88 ± 1.09	5.00	120	5.29 ± 1.09	5.20
44 週後	248	4.83 ± 1.21	4.70	97	4.14 ± 0.87	4.10	33	5.19 ± 1.27	5.30	118	5.30 ± 1.18	5.10
52 週後	243	4.96 ± 1.35	4.80	93	4.25 ± 1.04	4.00	32	5.14 ± 1.57	4.90	118	5.47 ± 1.26	5.40

mg/dL
--：該当なし
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 27-1 抜粋

表 52 試験ごとの無機リンの推移（臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験）

試験		保存期 CKD 患者					PD 患者	HD 患者					
		MBA3-1		MBA4-1	MBA4-4		MBA4-3	MBA3-2	MBA3-3	MBA4-2	MBA4-6	MBA4-5	
投与群		JTZ-951[*1]	JTZ-951[*1]	JTZ-951	JTZ-951	DA	JTZ-951	JTZ-951[*1]	JTZ-951[*1]	JTZ-951	JTZ-951	JTZ-951	DA
ESA 前治療		未治療	治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	休薬	治療中	治療中	未治療	治療中	治療中
投与開始時（ベースライン）	例数	77	90	132	107	109	42	50	63	136	34	87	86
	平均値	3.85	3.94	4.05	4.10	4.01	5.36	4.96	5.07	5.24	4.99	5.20	5.30
	標準偏差	0.69	0.66	0.71	0.72	0.72	1.32	1.17	1.22	1.17	1.11	1.15	1.09
	中央値	3.80	3.90	4.05	4.10	4.00	5.20	4.80	5.10	5.10	4.70	5.20	5.20
半年投与時[*2]	例数	67	77	113	99	97	38	48	56	121	33	79	80
	平均値	3.84	4.05	4.14	4.19	4.32	5.14	5.60	5.27	5.34	5.12	5.74	5.49
	標準偏差	0.65	0.83	0.93	1.03	0.90	1.10	1.27	1.31	1.12	0.99	1.48	1.18
	中央値	3.80	4.00	3.90	4.10	4.20	5.25	5.50	5.05	5.20	5.00	5.70	5.50
一年投与時[*3]	例数	--	--	93	--	--	32	--	--	118	--	--	--
	平均値	--	--	4.25	--	--	5.14	--	--	5.47	--	--	--
	標準偏差	--	--	1.04	--	--	1.57	--	--	1.26	--	--	--
	中央値	--	--	4.00	--	--	4.90	--	--	5.40	--	--	--

mg/dL
DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし
*1：継続投与期移行被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の JTZ-951 投与被験者）を含む。JTZ-951 の投与期間は初期投与期（6 週間）の JTZ-951 の投与期間を含めて算出。
*2：後期第 II 相臨床試験［MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3］は継続投与期移行被験者の Ext Week 20（JTZ-951 投与開始から JTZ-951 開始群は 26 週後，プラセボ開始群は 20 週後），第 III 相臨床試験［MBA4-1，MBA4-2，MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］は Week 24
*3：MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験の Week 52
Source：CTD5.3.5.1-1 14.12.4.4, 14.16.4.4, CTD5.3.5.2-6 14.4.4.4, CTD5.3.5.1-2 14.3.4.4, CTD5.3.5.2-7 14.6.4.4, CTD5.3.5.2-3 14.8.4.4, CTD5.3.5.1-3 14.8.4.4, CTD5.3.5.2-5 14.4.4.4, CTD5.3.5.2-4 14.4.4.4, CTD5.3.5.1-4 14.3.4.4

2.7.4.3.1.3 血液凝固線溶系検査

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験を併合解析し，血液凝固線溶系検査値の推移を分析した。9 試験併合で有害事象としてフィブリン D ダイマー増加が 2.1%の被験者に認められたため（「表 14」参照），9 試験併合，保存期 CKD 患者併合，PD 患者，HD 患者併合若しくは試験ごとの D ダイマーの平均値及び中央値の推移を表 53，表 54 に示した。臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で本剤の投与による D ダイマーの明らかな上昇は認められなかった。血液凝固線溶系検査のその他の項目の平均値の推移にも臨床上問題となる変動は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 28-1」参照）。

表 53 D ダイマーの推移（9 試験併合）

JTZ-951 投与開始後週数	9 試験併合 (N = 885)			保存期 CKD 患者全期間併合 (N = 436)			PD 患者全期間 (N = 42)			HD 患者全期間併合 (N = 407)		
	例数	平均値± 標準偏差	中央値	例数	平均値± 標準偏差	中央値	例数	平均値± 標準偏差	中央値	例数	平均値± 標準偏差	中央値
前観察期	821	1.879 ± 2.592	1.180	389	2.154 ± 2.419	1.340	42	2.300 ± 1.904	1.775	390	1.559 ± 2.783	0.935
ベースライン	885	1.922 ± 2.957	1.200	436	2.259 ± 3.423	1.310	42	1.943 ± 1.415	1.435	407	1.559 ± 2.456	0.990
2 週後	340	1.937 ± 3.502	1.120	196	2.243 ± 3.136	1.320	--	--	--	144	1.519 ± 3.919	0.965
4 週後	850	2.124 ± 3.018	1.290	424	2.518 ± 3.429	1.515	41	2.247 ± 2.048	1.550	385	1.676 ± 2.524	1.120
6 週後	232	2.162 ± 4.104	1.255	127	2.606 ± 4.385	1.400	--	--	--	105	1.624 ± 3.685	1.030
8 週後	792	2.234 ± 3.189	1.410	391	2.677 ± 3.537	1.640	40	2.585 ± 2.809	1.650	361	1.716 ± 2.729	1.220
10 週後	211	2.399 ± 4.089	1.350	116	2.775 ± 3.782	1.570	--	--	--	95	1.940 ± 4.413	1.120
12 週後	57	2.170 ± 3.056	1.000	44	2.496 ± 3.410	1.175	--	--	--	13	1.067 ± 0.473	0.950
14 週後	205	2.257 ± 4.395	1.280	111	2.598 ± 4.069	1.520	--	--	--	94	1.855 ± 4.743	1.035
16 週後	554	2.309 ± 2.877	1.380	262	2.841 ± 3.541	1.610	38	2.882 ± 3.234	1.815	254	1.674 ± 1.696	1.230
18 週後	201	2.453 ± 4.867	1.450	108	2.900 ± 5.004	1.595	--	--	--	93	1.934 ± 4.677	1.150
20 週後	53	2.101 ± 3.106	1.080	40	2.336 ± 3.505	1.145	--	--	--	13	1.376 ± 1.053	1.080
22 週後	197	2.524 ± 4.932	1.400	106	3.025 ± 5.107	1.625	--	--	--	91	1.940 ± 4.680	1.160
24 週後	535	2.421 ± 3.105	1.360	252	2.957 ± 3.700	1.690	38	3.441 ± 4.209	1.690	245	1.711 ± 1.835	1.100
24 週後又は 26 週後	730	2.483 ± 4.064	1.400	356	3.014 ± 4.792	1.680	38	3.441 ± 4.209	1.690	336	1.811 ± 2.967	1.120
26 週後	195	2.651 ± 5.958	1.410	104	3.150 ± 6.764	1.680	--	--	--	91	2.081 ± 4.852	1.380
28 週後	267	2.500 ± 3.869	1.400	108	3.438 ± 5.367	1.715	38	2.598 ± 3.188	1.570	121	1.632 ± 1.674	1.110
30 週後	192	2.676 ± 6.051	1.485	103	3.226 ± 6.856	1.750	--	--	--	89	2.040 ± 4.923	1.210
36 週後	257	2.498 ± 3.553	1.460	102	3.376 ± 4.761	1.685	36	2.563 ± 3.461	1.595	119	1.727 ± 1.777	1.170
44 週後	248	2.498 ± 3.948	1.410	97	3.486 ± 5.664	1.710	33	2.732 ± 3.066	1.700	118	1.621 ± 1.550	1.095
52 週後	243	2.832 ± 4.784	1.560	93	3.678 ± 5.323	1.820	32	3.190 ± 3.497	1.915	118	2.069 ± 4.541	1.230

μg/mL
-- : 該当なし
Source : CTD5.3.5.3-2 Table 28-1 抜粋

表 54 試験ごとの D ダイマーの推移（臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験）

試験		保存期 CKD 患者					PD 患者	HD 患者					
		MBA3-1		MBA4-1	MBA4-4		MBA4-3	MBA3-2	MBA3-3	MBA4-2	MBA4-6	MBA4-5	
投与群		JTZ-951[*1]	JTZ-951[*1]	JTZ-951	JTZ-951	DA	JTZ-951	JTZ-951[*1]	JTZ-951[*1]	JTZ-951	JTZ-951	JTZ-951	DA
ESA 前治療		未治療	治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	未治療及び治療中	休薬	治療中	治療中	未治療	治療中	治療中
投与開始時（ベースライン）	例数	77	90	132	107	109	42	50	63	136	34	87	86
	平均値	2.596	1.790	2.435	2.217	2.327	1.943	2.207	1.091	1.566	1.605	1.549	1.647
	標準偏差	5.560	1.821	2.896	2.557	2.800	1.415	5.465	0.845	1.743	1.672	1.942	1.944
	中央値	1.270	1.055	1.390	1.470	1.340	1.435	1.060	0.830	1.020	1.115	1.060	1.065
半年投与時[*2]	例数	67	77	113	99	97	38	48	56	121	33	79	79
	平均値	3.198	2.686	3.296	2.755	2.251	3.441	2.664	1.418	1.642	1.780	1.811	1.727
	標準偏差	8.194	3.184	4.422	2.884	2.568	4.209	6.581	1.059	1.746	2.308	1.848	1.945
	中央値	1.480	1.540	1.730	1.910	1.350	1.690	1.390	1.090	1.090	1.040	1.110	1.110
一年投与時[*3]	例数	--	--	93	--	--	32	--	--	118	--	--	--
	平均値	--	--	3.678	--	--	3.190	--	--	2.069	--	--	--
	標準偏差	--	--	5.323	--	--	3.497	--	--	4.541	--	--	--
	中央値	--	--	1.820	--	--	1.915	--	--	1.230	--	--	--

μg/mL
DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし
*1：継続投与期移行被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の JTZ-951 投与被験者）を含む。JTZ-951 の投与期間は初期投与期（6 週間）の JTZ-951 の投与期間を含めて算出。
*2：後期第 II 相臨床試験［MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3］は継続投与期移行被験者の Ext Week 20（JTZ-951 投与開始から JTZ-951 開始群は 26 週後，プラセボ開始群は 20 週後），第 III 相臨床試験［MBA4-1，MBA4-2，MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］は Week 24
*3：MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験の Week 52
Source：CTD5.3.5.1-1 14.12.4.5, 14.16.4.5, CTD5.3.5.2-6 14.4.4.5, CTD5.3.5.1-2 14.3.4.5, CTD5.3.5.2-7 14.6.4.5, CTD5.3.5.2-3 14.8.4.5, CTD5.3.5.1-3 14.8.4.5, CTD5.3.5.2-5 14.4.4.5, CTD5.3.5.2-4 14.4.4.5, CTD5.3.5.1-4 14.3.4.5

2.7.4.3.1.4 腎機能関連検査

保存期 CKD 患者全期間併合で，eGFRcreat はベースラインで 17.39 mL/min/1.73 m^2，本剤投与開始後 24 週で 17.05 mL/min/1.73 m^2，本剤投与開始後 30 週で 15.65 mL/min/1.73 m^2，本剤投与開始後 52 週で 16.87 mL/min/1.73 m^2 であり，本剤投与に伴う明らかな変動は認められなかった。保存期 CKD 患者全期間併合で，尿蛋白／クレアチニン比はベースラインで約 1993 mg/g Cr，本剤投与開始後 24 週で約 2214 mg/g Cr，本剤投与開始後 30 週で約 2405 mg/g Cr，本剤投与開始後 52 週で約 2626 mg/g Cr であり（「CTD5.3.5.3-2 Table 29-1」参照），臨床上重要な変動は認められなかった。

ダルベポエチン アルファを対照とした MBA4-4 試験の eGFRcreat は本剤投与群のベースラインで 18.35 mL/min/1.73 m^2，本剤投与開始後 24 週で 18.21 mL/min/1.73 m^2，ダルベポエチン アルファ投与群のベースラインで 17.10 mL/min/1.73 m^2，ダルベポエチン アルファ投与開始後 24 週で 15.61 mL/min/1.73 m^2 であった（「CTD5.3.5.1-2 14.3.7.7 参照」。尿蛋白／クレアチニン比は本剤投与群のベースラインで約 1719 mg/g Cr, 本剤投与開始後 24 週で約 2491 mg/g Cr, ダルベポエチン アルファ投与群のベースラインで約 1873 mg/g Cr，ダルベポエチン アルファ投与開始後 24 週で約 2429 mg/g Cr であり（「CTD2.7.6 表 2.7.6.13-45」参照），本剤投与に伴う腎機能への影響は認められなかった。

2.7.4.3.1.5 その他の検査

1）VEGF

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験では本剤投与に伴う明らかな VEGF の上昇は認められなかった。

2）FGF-23

保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-1 試験，HD 患者を対象とした MBA4-2 試験では，FGF-23（iFGF-23 及び cFGF-23）に本剤投与に伴う明らかな上昇は認められなかった。

3）NT-pro BNP

保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験では，本剤投与群の NT-pro BNP はダルベポエチン アルファ投与群と同様の推移を示し，NT-pro BNP に本剤投与に伴う明らかな上昇は認められなかった。HD 患者を対象とした MBA4-6 試験では，NT-pro BNP に本剤投与に伴う明らかな上昇は認められなかった。

2.7.4.3.2 臨床検査異常値

1）対照薬との臨床検査異常値発現例数の比較

ダルベポエチン アルファを対照薬とした比較試験 2 試験（MBA4-4 試験，MBA4-5 試験）で「治験依頼者が定めた臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値発現例数を表 55 に示した。

いずれの試験の投与群でも10%以上に認められた臨床検査異常値はリンパ球減少，CRP 定量増加であった。MBA4-5 試験では D ダイマー上昇及び無機リン増加を示した被験者数がダルベポエチン アルファ投与群と比較して本剤投与群で高かった。しかしながら，MBA4-4 試験では本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群で D ダイマー上昇及び無機リン増加を示した被験者数は同程度であった。その他にダルベポエチン アルファ投与群と比較して本剤投与群で臨床検査異常値発現例数が明らかに高い項目はなかった。

有害事象と判断された臨床検査異常値は散見されたが（「表 14 及び CTD5.3.5.3-2 Table 16-1」参照），ダルベポエチン アルファを対照薬とした比較試験 2 試験（MBA4-4 試験，MBA4-5 試験）で，「臨床検査」に区分される有害事象にダルベポエチン アルファ投与群と比較して明らかに発現率の高い有害事象は認められなかった（「CTD2.7.6 付表 2.7.6.23-13，付表 2.7.6.23-26」参照）。

表 55 比較試験の臨床検査異常値の発現例数（MBA4-4，MBA4-5）

項目	方向	保存期 CKD 患者 MBA4-4		HD 患者 MBA4-5	
		JTZ-951 (N = 107)	DA (N = 109)	JTZ-951 (N = 87)	DA (N = 86)
血小板数	減少	0	2 (1.8)	3 (3.4)	3 (3.5)
血小板数	増加	2 (1.9)	1 (0.9)	0	1 (1.2)
白血球数	減少	0	1 (0.9)	3 (3.4)	1 (1.2)
白血球数	増加	0	3 (2.8)	2 (2.3)	5 (5.8)
好中球	減少	0	0	0	1 (1.2)
リンパ球	減少	14 (13.1)	17 (15.6)	20 (23.0)	17 (19.8)
単球	増加	0	0	1 (1.1)	0
好酸球	増加	5 (4.7)	3 (2.8)	2 (2.3)	5 (5.8)
好塩基球	増加	0	0	1 (1.1)	0
血糖	増加	5 (4.7)	4 (3.7)	5 (5.7)	4 (4.7)
総コレステロール	増加	0	1 (0.9)	0	0
LDL コレステロール	増加	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0
中性脂肪	増加	2 (1.9)	3 (2.8)	1 (1.1)	2 (2.3)
アルブミン	減少	1 (0.9)	5 (4.6)	1 (1.1)	0
AST	増加	1 (0.9)	3 (2.8)	1 (1.1)	0
ALT	増加	0	2 (1.8)	0	1 (1.2)
γ-GTP	増加	2 (1.9)	5 (4.6)	1 (1.1)	1 (1.2)
LDH	増加	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (2.3)	0
ALP	増加	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (2.3)	2 (2.3)
尿素窒素	増加	8 (7.5)	18 (16.5)	5 (5.7)	4 (4.7)
クレアチニン	増加	10 (9.3)	25 (22.9)	1 (1.1)	2 (2.3)
尿酸	増加	1 (0.9)	0	0	0
Ca	減少	6 (5.6)	9 (8.3)	5 (5.7)	2 (2.3)
Ca	増加	0	0	0	1 (1.2)
無機リン	減少	3 (2.8)	0	0	0
無機リン	増加	27 (25.2)	30 (27.5)	18 (20.7)	7 (8.1)
Na	減少	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (1.1)	0
K	減少	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0
K	増加	6 (5.6)	7 (6.4)	6 (6.9)	4 (4.7)
CRP 定量	増加	18 (16.8)	17 (15.6)	16 (18.4)	23 (26.7)
プロトロンビン時間	増加	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (3.4)	1 (1.2)
APTT	増加	2 (1.9)	2 (1.8)	1 (1.1)	3 (3.5)
フィブリノゲン	増加	3 (2.8)	2 (1.8)	0	4 (4.7)
D ダイマー	増加	16 (15.0)	14 (12.8)	13 (14.9)	6 (7.0)

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
投与期間：24 週間
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.13-43，表 2.7.6.15-31

2）24 週以上の投与期間を設定した試験での臨床検査異常値

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験のうち，比較試験以外の 7 試験[MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3，MBA4-1，MBA4-2，MBA4-3，MBA4-6］の各試験で「治験依頼者が定めた臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値発現例数を表 56 に示した。後期第 II 相臨床試験［MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3］は継続投与期移行被験者の初期投与期を含む本剤投与期間中の臨床検査異常値発現例数を示した。

いずれの試験の本剤投与群でも 10%以上に認められた臨床検査異常値はリンパ球減少，CRP 定量増加であった。7 試験のうち，MBA4-6 試験以外の 6 試験では，D ダイマー上昇が 10%以上に認められた。MBA4-6 試験では D ダイマー上昇 2.9%（1/34 名）であった。7 試験のうち，MBA4-3 試験以外の 6 試験では，無機リン増加が 10%以上に認められた。MBA4-3 試験では無機リン増加 7.1%（3/42 名）であった。52 週の投与を行った MBA4-1 試験，MBA4-3 試験，MBA4-2 試験の 3 試験で 24～30 週の投与を行った他の 4 試験と比較して臨床検査異常値発現例数が明らかに高い項目はなかった。

有害事象と判断された臨床検査異常値は散見されたが（「表 14 及び CTD5.3.5.3-2 Table 16-1」参照），臨床検査異常値の多くは有害事象の症状に伴ったもの，CKD 患者によく見られるもの，若しくは一過性の変動であった。

表 56 24 週以上の投与期間を設定した試験の臨床検査異常値の発現例数（MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3，MBA4-1，MBA4-2，MBA4-3，MBA4-6）

項目	方向	保存期 CKD 患者			PD 患者	HD 患者			
		MBA3-1		MBA4-1	MBA4-3	MBA3-2	MB3-3	MBA4-2	MBA4-6
		JTZ-951 継続投与期移行被験者全体*1				JTZ-951 継続投与群*1 (N = 50)	JTZ-951 継続投与期移行被験者全体*1 (N = 63)		
		ESA 未治療患者 (N = 77)	ESA 治療患者 (N = 90)	JTZ-951 (N = 132)	JTZ-951 (N = 42)			JTZ-951 (N = 136)	JTZ-951 (N = 34)
血小板数	減少	1 (1.3)	0	5 (3.8)	1 (2.4)	4 (8.0)	4 (6.3)	4 (2.9)	0
血小板数	増加	0	0	2 (1.5)	1 (2.4)	0	0	1 (0.7)	0
白血球数	減少	0	1 (1.1)	2 (1.5)	0	0	3 (4.8)	2 (1.5)	0
白血球数	増加	2 (2.6)	2 (2.2)	2 (1.5)	5 (11.9)	0	1 (1.6)	5 (3.7)	0
好中球	増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
リンパ球	減少	14 (18.2)	17 (18.9)	27 (20.5)	16 (38.1)	13 (26.0)	15 (23.8)	31 (22.8)	5 (14.7)
単球	増加	0	1 (1.1)	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	2 (1.5)	0
好酸球	増加	4 (5.2)	6 (6.7)	7 (5.3)	9 (21.4)	1 (2.0)	2 (3.2)	12 (8.8)	1 (2.9)
血糖	増加	2 (2.6)	4 (4.4)	11 (8.3)	5 (11.9)	1 (2.0)	4 (6.3)	8 (5.9)	3 (8.8)
総コレステロール	増加	1 (1.3)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
non-HDL コレステロール	増加	0	0	1 (0.8)	1 (2.4)	0	0	1 (0.7)	0
LDL コレステロール	増加	0	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
中性脂肪	増加	4 (5.2)	6 (6.7)	5 (3.8)	5 (11.9)	5 (10.0)	3 (4.8)	8 (5.9)	3 (8.8)
総蛋白	減少	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
アルブミン	減少	0	0	8 (6.1)	6 (14.3)	0	1 (1.6)	4 (2.9)	1 (2.9)
総ビリルビン	増加	0	0	1 (0.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
直接ビリルビン	増加	0	0	1 (0.8)	1 (2.4)	0	1 (1.6)	1 (0.7)	0
γ-GTP	増加	0	2 (2.2)	3 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.0)	1 (1.6)	4 (2.9)	1 (2.9)
AST	増加	2 (2.6)	0	3 (2.3)	1 (2.4)	0	0	0	0
ALT	増加	0	0	5 (3.8)	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.9)
LDH	増加	1 (1.3)	1 (1.1)	5 (3.8)	4 (9.5)	0	0	1 (0.7)	0
ALP	増加	1 (1.3)	1 (1.1)	4 (3.0)	5 (11.9)	1 (2.0)	0	2 (1.5)	1 (2.9)
尿素窒素	増加	9 (11.7)	12 (13.3)	32 (24.2)	4 (9.5)	7 (14.0)	6 (9.5)	10 (7.4)	1 (2.9)
クレアチニン	増加	13 (16.9)	20 (22.2)	49 (37.1)	8 (19.0)	1 (2.0)	1 (1.6)	9 (6.6)	2 (5.9)
尿酸	増加	1 (1.3)	2 (2.2)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.5)	0
Ca	減少	2 (2.6)	11 (12.2)	17 (12.9)	3 (7.1)	2 (4.0)	4 (6.3)	14 (10.3)	2 (5.9)
Ca	増加	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
無機リン	減少	0	2 (2.2)	3 (2.3)	0	1 (2.0)	1 (1.6)	1 (0.7)	0
無機リン	増加	16 (20.8)	29 (32.2)	55 (41.7)	3 (7.1)	6 (12.0)	15 (23.8)	29 (21.3)	6 (17.6)
Na	減少	1 (1.3)	2 (2.2)	3 (2.3)	2 (4.8)	1 (2.0)	1 (1.6)	1 (0.7)	0
K	減少	1 (1.3)	2 (2.2)	4 (3.0)	3 (7.1)	0	0	3 (2.2)	1 (2.9)
K	増加	4 (5.2)	7 (7.8)	10 (7.6)	0	11 (22.0)	10 (15.9)	21 (15.4)	3 (8.8)
Cl	減少	0	1 (1.1)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
CRP 定量	増加	12 (15.6)	24 (26.7)	36 (27.3)	10 (23.8)	11 (22.0)	13 (20.6)	36 (26.5)	5 (14.7)
プロトロンビン時間	増加	3 (3.9)	3 (3.3)	1 (0.8)	0	0	2 (3.2)	3 (2.2)	0
APTT	増加	2 (2.6)	4 (4.4)	2 (1.5)	1 (2.4)	1 (2.0)	1 (1.6)	9 (6.6)	1 (2.9)
フィブリノゲン	増加	1 (1.3)	5 (5.6)	6 (4.5)	3 (7.1)	0	0	1 (0.7)	0
D ダイマー	増加	24 (31.2)	38 (42.2)	43 (32.6)	11 (26.2)	12 (24.0)	19 (30.2)	23 (16.9)	1 (2.9)

例数（%），投与期間：MBA4-6 試験は 24 週，MBA3-1 試験，MBA3-3 試験は 24～30 週間，MBA3-2 試験は 30 週，MBA4-1 試験，MBA4-3 試験，MBA4-2 試験は 52 週

*1：継続投与期移行被験者が初期投与期に発現した異常値を含む

Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-54，表 2.7.6.12-70，表 2.7.6.21-28，表 2.7.6.22-39，表 2.7.6.18-38，表 2.7.6.14-37，表 2.7.6.20-22，表 2.7.6.19-22

3) 後期第 II 相臨床試験の初期投与期の臨床検査異常値及びプラセボとの臨床検査異常値発現例数の比較

保存期 CKD 患者を対象とし，固定用量で本剤を 6 週間投与した後期第 II 相臨床試験［MBA3-1］の初期投与期で「治験依頼者が定めた臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値発現例数を表 57 に示した。HD 患者を対象とし，固定用量で本剤を 6 週間投与した後期第 II 相臨床試験［MBA3-2，MBA3-3］の初期投与期で「治験依頼者が定めた臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触した臨床検査異常値発現例数を表 58 に示した。

MBA3-1 試験では，ESA 未治療患者，ESA 治療患者ともにプラセボ投与群と比較して本剤投与群で D ダイマー増加の異常値発現例数が多く，用量増加に伴い D ダイマー増加の異常値発現例数の増加傾向も認められた。しかしながら，MBA3-2 試験，MBA3-3 試験では，本剤投与に伴う明らかな D ダイマー増加の異常値発現例数の増加は認められなかった。その他の臨床検査異常値に本剤投与に伴う明らかな異常値発現例数の増加は認められなかった。すべての試験で，リンパ球減少，無機リン増加，K 増加，CRP 定量増加の異常値が散見されたが，異常値発現例数と本剤の用量に明らかな相関は認められなかった。

表 57 保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験の初期投与期の臨床検査異常値の発現例数（MBA3-1）

項目	方向	MBA3-1 ESA 未治療患者 初期投与期				MBA3-1 ESA 治療患者 初期投与期			
		プラセボ (N = 23)	2 mg (N = 24)	4 mg (N = 24)	6 mg (N = 23)	プラセボ (N = 26)	2 mg (N = 26)	4 mg (N = 27)	6 mg (N = 27)
血小板	減少	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.4)
白血球数	増加	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (3.7)	0
リンパ球	減少	0	2 (8.3)	3 (12.5)	4 (17.4)	2 (7.7)	0	5 (18.5)	3 (11.1)
好酸球	増加	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
血糖	増加	0	0	0	2 (8.7)	2 (7.7)	0	0	1 (3.7)
中性脂肪	増加	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (7.7)	0	1 (3.7)
AST	増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
ALT	増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
γ-GTP	増加	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
BUN	増加	0	2 (8.3)	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.7)
クレアチニン	増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
尿酸	増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
Ca	減少	0	0	0	0	0	2 (7.7)	1 (3.7)	1 (3.7)
無機リン	減少	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (3.7)
無機リン	増加	0	1 (4.2)	5 (20.8)	2 (8.7)	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (11.1)	5 (18.5)
K	増加	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.7)	1 (3.8)	0	0	2 (7.4)
CRP 定量	増加	2 (8.7)	1 (4.2)	3 (12.5)	2 (8.7)	4 (15.4)	2 (7.7)	2 (7.4)	3 (11.1)
プロトロンビン時間	増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
APTT	増加	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
フィブリノゲン	増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
D ダイマー	増加	1 (4.3)	4 (16.7)	2 (8.3)	4 (17.4)	2 (7.7)	1 (3.8)	6 (22.2)	8 (29.6)

例数（%）
投与期間：6 週間
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-46，表 2.7.6.12-61

表 58 HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験の初期投与期の臨床検査異常値の発現例数（MBA3-2，MBA3-3）

項目	方向	MBA3-2 初期投与期			MBA3-3 初期投与期			
		2 mg (N = 24)	4 mg (N = 24)	6 mg (N = 23)	プラセボ (N = 22)	2 mg (N = 21)	4 mg (N = 20)	6 mg (N = 22)
血小板数	減少	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (5.0)	0
白血球数	増加	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0
リンパ球	減少	4 (16.7)	2 (8.3)	1 (4.3)	4 (18.2)	2 (9.5)	1 (5.0)	3 (13.6)
好塩基球	増加	0	0	0	0	0	0	0
好酸球	増加	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.5)
血糖	増加	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	0
中性脂肪	増加	0	1 (4.2)	3 (13.0)	0	0	1 (5.0)	0
γ-GTP	増加	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0
ALP	増加	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0
BUN	増加	0	2 (8.3)	0	1 (4.5)	0	0	1 (4.5)
クレアチニン	増加	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0
Ca	減少	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.5)
無機リン	増加	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.7)	2 (9.1)	2 (9.5)	1 (5.0)	5 (22.7)
Na	減少	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0
K	増加	0	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.5)	0	0	0
CRP 定量	増加	3 (12.5)	0	2 (8.7)	2 (9.1)	0	1 (5.0)	0
APTT	増加	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
D ダイマー	増加	1 (4.2)	0	1 (4.3)	2 (9.1)	2 (9.5)	1 (5.0)	2 (9.1)

例数（%）
投与期間：6 週間
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.18-30，表 2.7.6.14-28

2.7.4.3.3 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常

死亡，その他の重篤な副作用に関連するような臨床的に重要な異常を示す項目はなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサインの推移

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験を用いて併合解析した結果，収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 30-1」参照）。また，臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の各試験でバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重）の平均値の推移に臨床上重要な変動は認められなかった（「CTD2.7.6.12.9.4，2.7.6.12.10.4，2.7.6.12.11.4，2.7.6.12.12.4，2.7.6.13.5.4, 2.7.6.14.7.4, 2.7.6.14.8.4, 2.7.6.15.5.4, 2.7.6.21.6.4, 2.7.6.22.6.4, 2.7.6.18.7.4, 2.7.6.18.8.4, 2.7.6.19.6.4，2.7.6.20.6.4 項」参照）。

9 試験併合で血圧の平均値に本剤投与に伴う上昇は認められなかった。また，ダルベポエチン アルファを対照薬とした比較試験 2 試験［MBA4-4 試験，MBA4-5 試験］でも本剤投与群の血圧に変動は認められなかった（「CTD5.3.5.1-2 14.3.5.3，5.3.5.1-4 14.3.5.3」参照）。加えて，初期投与期にプラセボを対照に固定用量で本剤を 6 週間投与した後期第 II 相臨床試験［MBA3-1, MBA3-3］で本剤投与群の血圧に臨床上問題となる変動は認められておらず，プラセボ投与群と同程度の値

を推移した（「CTD5.3.5.1-1 14.4.5.3，14.8.5.3，5.3.5.1-3 14.4.5.3」参照）。

2.7.4.4.2 バイタルサイン異常値

1）対照薬とのバイタルサイン異常値発現例数の比較

ダルベポエチン アルファを対照薬とした比較試験2試験［MBA4-4試験，MBA4-5試験］で「治験依頼者が定めた臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値発現例数を表 59に示した。

有害事象と判断されたバイタルサイン異常値は散見されたが（「表 14 及び CTD5.3.5.3-2 Table 16-1」参照），ダルベポエチン アルファ投与群と比較して異常値発現例数の明らかに多いバイタルサインは認められなかった。

表 59 比較試験のバイタルサイン異常値の発現例数（MBA4-4，MBA4-5）

項目	方向	保存期CKD患者		HD患者	
		MBA4-4		MBA4-5	
		JTZ-951 (N = 107)	DA (N = 109)	JTZ-951 (N = 87)	DA (N = 86)
収縮期血圧	減少	1 (0.9)	0	1 (1.1)	0
収縮期血圧	増加	3 (2.8)	3 (2.8)	14 (16.1)	15 (17.4)
拡張期血圧	減少	4 (3.7)	7 (6.4)	1 (1.1)	2 (2.3)
拡張期血圧	増加	1 (0.9)	1 (0.9)	6 (6.9)	2 (2.3)
脈拍数	減少	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (1.2)
脈拍数	増加	0	2 (1.8)	1 (1.1)	0
体温	減少	7 (6.5)	8 (7.3)	8 (9.2)	11 (12.8)
体重	減少	2 (1.9)	1 (0.9)	4 (4.6)	0
体重	増加	4 (3.7)	4 (3.7)	1 (1.1)	0

例数（%）
DA：ダルベポエチン アルファ
投与期間：24週間
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.13-44，表 2.7.6.15-32

2）24週以上の投与期間を設定した試験でのバイタルサイン異常値

24週以上の投与期間を設定した9試験のうち，比較試験以外の7試験［MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3，MBA4-1，MBA4-2，MBA4-3，MBA4-6］の各試験で「治験依頼者が定めた臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値発現例数を表 60 に示した。後期第II相臨床試験［MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3］は継続投与期移行被験者の初期投与期を含むバイタルサイン異常値発現例数を示した。

MBA3-2試験，MBA3-3試験，MBA4-3試験及びMBA4-2試験では，収縮期血圧上昇及び拡張期血圧上昇が本剤投与群の5%以上に認められた。その他に各試験に共通して高頻度で認められるバイタルサイン異常値はなかった。有害事象と判断されたバイタルサイン異常値は散見されたが（「2.7.4.2.1.5 項」参照），死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象に関連するような臨床的に重要な異常と考えられる項目はなかった。臨床検査異常値の多くは有害事象の症状に伴ったもの，若しくは一過性の変動又は生理的変動内であった。

表 60 24週以上の投与期間を設定した試験のバイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3, MBA4-1, MBA4-2, MBA4-3, MBA4-6）

項目	方向	保存期CKD患者			PD患者	HD患者			
		MBA3-1		MBA4-1	MBA4-3	MBA3-2	MB3-3	MBA4-2	MBA4-6
		JTZ-951継続投与期移行被験者全体*1				JTZ-951継続投与群*1 (N = 50)	JTZ-951継続投与期移行被験者全体*1 (N = 63)		
		ESA未治療患者 (N = 77)	ESA治療患者 (N = 90)	JTZ-951 (N = 132)	JTZ-951 (N = 42)			JTZ-951 (N = 136)	JTZ-951 (N = 34)
体重	減少	1 (1.3)	4 (4.4)	13 (9.8)	7 (16.7)	2 (4.0)	1 (1.6)	5 (3.7)	0
体重	増加	6 (7.8)	6 (6.7)	13 (9.8)	1 (2.4)	2 (4.0)	0	2 (1.5)	1 (2.9)
収縮期血圧	減少	1 (1.3)	3 (3.3)	4 (3.0)	1 (2.4)	0	1 (1.6)	0	1 (2.9)
収縮期血圧	増加	2 (2.6)	2 (2.2)	10 (7.6)	3 (7.1)	13 (26.0)	14 (22.2)	38 (27.9)	7 (20.6)
拡張期血圧	減少	3 (3.9)	8 (8.9)	12 (9.1)	1 (2.4)	2 (4.0)	2 (3.2)	2 (1.5)	0
拡張期血圧	増加	2 (2.6)	2 (2.2)	4 (3.0)	3 (7.1)	8 (16.0)	5 (7.9)	19 (14.0)	1 (2.9)
脈拍数	減少	0	1 (1.1)	3 (2.3)	0	0	0	0	0
脈拍数	増加	1 (1.3)	0	2 (1.5)	0	1 (2.0)	1 (1.6)	1 (0.7)	0
体温	減少	8 (10.4)	9 (10.0)	10 (7.6)	2 (4.8)	11 (22.0)	8 (12.7)	17 (12.5)	3 (8.8)
体温	増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0

例数（%）
投与期間：MBA4-6試験は24週，MBA3-1試験，MBA3-3試験は24～30週間，MBA3-2試験は30週，MBA4-1試験，MBA4-3試験，MBA4-2試験は52週
*1：継続投与期移行被験者が初期投与期に発現した異常値を含む
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-55，表 2.7.6.12-71，表 2.7.6.21-30，表 2.7.6.22-42，表 2.7.6.18-39，表 2.7.6.14-38，表 2.7.6.20-23，表 2.7.6.19-23

3）後期第II相臨床試験の初期投与期のバイタルサイン異常値及びプラセボとのバイタルサイン異常値発現例数の比較

保存期CKD患者を対象とし，固定用量で本剤を6週間投与した後期第II相臨床試験［MBA3-1］の初期投与期で「治験依頼者が定めた臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値発現例数を表 61に示した。HD患者を対象とし，固定用量で本剤を6週間投与した後期第II相臨床試験［MBA3-2，MBA3-3］の初期投与期で「治験依頼者が定めた臨床検査項目等に関する異常値についての基準」に抵触したバイタルサイン異常値発現例数を表 62に示した。

MBA3-3 試験では，プラセボ投与群と比較して本剤投与群で収縮期血圧上昇及び拡張期血圧上昇の異常値発現例数が多く，用量増加に伴い収縮期血圧上昇及び拡張期血圧上昇の異常値発現例数の増加傾向も認められた。その他に本剤の投与開始時に特徴的なバイタルサイン異常値は認められなかった。

表 61 保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験の初期投与期のバイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-1）

項目	方向	MBA3-1ESA 未治療患者初期投与期				MBA3-1 ESA 治療患者初期投与期			
		プラセボ (N = 23)	2 mg (N = 24)	4 mg (N = 24)	6 mg (N = 23)	プラセボ (N = 26)	2 mg (N = 26)	4 mg (N = 27)	6 mg (N = 27)
体重	増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)
収縮期血圧	減少	0	0	0	0	0	2 (7.7)	0	0
収縮期血圧	増加	0	1 (4.2)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
拡張期血圧	減少	0	0	1 (4.2)	0	1 (3.8)	3 (11.5)	1 (3.7)	1 (3.7)
拡張期血圧	増加	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0
脈拍	減少	0	0	0	0	2 (7.7)	0	0	0
体温	減少	1 (4.3)	3 (12.5)	0	1 (4.3)	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (11.1)	1 (3.7)
体温	増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0

例数（%）
投与期間：6 週間
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-47，表 2.7.6.12-62

表 62 HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験の初期投与期のバイタルサイン異常値の発現例数（MBA3-2，MBA3-3）

項目	方向	HD 患者						
		MBA3-2 初期投与期			MBA3-3 初期投与期			
		2 mg (N = 24)	4 mg (N = 24)	6 mg (N = 23)	プラセボ (N = 22)	2 mg (N = 21)	4 mg (N = 20)	6 mg (N = 22)
収縮期血圧	増加	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (13.0)	0	1 (4.8)	4 (20.0)	5 (22.7)
拡張期血圧	減少	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (5.0)	0
拡張期血圧	増加	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.8)	0	3 (13.6)
脈拍数	増加	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0
体温	減少	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.3)	2 (9.1)	1 (4.8)	3 (15.0)	2 (9.1)

例数（%）
投与期間：6 週間
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.18-31，表 2.7.6.14-29

2.7.4.4.3 心電図

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で検討した結果，標準 12 誘導心電図に特筆すべき変動は認められなかった。

2.7.4.4.4 QT/QTc 評価

本剤の QT 間隔に対する影響は米国で健康成人男女を対象として実施した AZ951-U-[redacted]-011 試験の結果を用いて評価した。JTZ-951 を 20 mg 又は 150 mg の用量で単回経口投与した場合に，QTcI 間隔（被験者ごとに補正した QT 間隔）の延長は認められず，心室の再分極に問題となる兆候は認められなかった。結果の詳細は「CTD2.7.2.2.9 項」に示した。

2.7.4.4.5 胸部 X 線検査

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で胸部 X 線検査の異常がいずれの試験でも散見さ

れたものの，本剤の投与に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

2.7.4.4.6 眼底検査

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の全期間の眼底検査の結果を併合し，本剤の投与開始前と本剤の投与終了後の眼底検査の正異判定のシフトテーブルを作成した。第 III 相臨床試験の 24 週間投与時及び後期第 II 相臨床試験の眼底検査の正異判定のシフトテーブルを表 63 に示した。MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験の 52 週間投与時の眼底検査の正異判定のシフトテーブルを表 64 に示した。また，比較試験 2 試験（MBA4-4 試験，MBA4-5 試験）眼底検査の正異判定を本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群で比較したシフトテーブルを表 65 に示した。

眼底検査の判定が「正常から異常」に変動した被験者の割合は，9 試験併合で右眼が 3.4%（25/725 名），左眼が 3.0%（22/726 名），保存期 CKD 患者併合で右眼が 2.3%（8/355 名），左眼が 2.8%（10/354 名），PD 患者で右眼が 5.3%（2/38 名），左眼が 0%，HD 患者併合で右眼が 4.5%（15/332 名），左眼が 3.6%（12/334 名），52 週間投与時の併合（MBA4-1 試験，MBA4-3 試験，MBA4-2 試験）で右眼が 2.9%（7/242 名），左眼が 2.5%（6/242 名）であった。24 週間投与時の 9 試験併合と 52 週間投与時の併合で眼底検査の判定で「正常から異常」に変動した被験者の割合は同程度であった。

眼底検査の判定が「正常から異常」に変動した被験者の割合は，MBA4-4 試験の本剤投与群で右眼が 0%，左眼が 2.0%（2/99 名），ダルベポエチン アルファ投与群で右眼が 0%，左眼が 1.0%（1/97 名），MBA4-5 試験の本剤投与群で右眼が 1.3%（1/77 名），左眼が 2.5%（2/79 名），ダルベポエチン アルファ投与群で右眼が 1.3%（1/79 名），左眼が 0%であった。

比較試験 2 試験の本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群で眼底検査の判定で「正常から異常」に変動した被験者の割合は同程度であった。また，9 試験併合，保存期 CKD 患者併合，PD 患者，HD 患者併合の本剤投与群と比較試験 2 試験のダルベポエチン アルファ投与群で眼底検査の判定で「正常から異常」に変動した被験者の割合は同程度であった。

以上より，眼底検査の異常所見は散見されたものの，本剤の投与に伴う眼底検査の異常所見の明らかな増加は認められなかった。

表 63 24 週間投与時の眼底検査の正異判定のシフトテーブル（9 試験併合）

試験		ベースライン*1	24 週間投与時*2	
			正	異
9 試験併合	右眼 (N = 725)	正	387 (53.4)	25 (3.4)
		異	27 (3.7)	286 (39.4)
	左眼 (N = 726)	正	385 (53.0)	22 (3.0)
		異	26 (3.6)	293 (40.4)
保存期CKD 患者併合	右眼 (N = 355)	正	207 (58.3)	8 (2.3)
		異	15 (4.2)	125 (35.2)
	左眼 (N = 354)	正	200 (56.5)	10 (2.8)
		異	18 (5.1)	126 (35.6)
PD 患者	右眼 (N = 38)	正	20 (52.6)	2 (5.3)
		異	2 (5.3)	14 (36.8)
	左眼 (N = 38)	正	22 (57.9)	0
		異	0	16 (42.1)
HD 患者併合	右眼 (N = 332)	正	160 (48.2)	15 (4.5)
		異	10 (3.0)	147 (44.3)
	左眼 (N = 334)	正	163 (48.8)	12 (3.6)
		異	8 (2.4)	151 (45.2)

例数（%）
*1：Scr Visit 若しくは Scr Visit 1
*2：第 III 相臨床試験の Week 24，後期第 II 相臨床試験の Ext Week 24 を併合
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 31

表 64 52 週間投与時の眼底検査の正異判定のシフトテーブル
（MBA4-1 試験，MBA4-3 試験，MBA4-2 試験）

試験		Baseline	52 週間投与時	
			正	異
併合（MBA4-1 試験，MBA4-3 試験，MBA4-2 試験）	右眼（N＝242）	正	122 (50.4)	7 (2.9)
		異	7 (2.9)	106 (43.8)
	左眼（N＝242）	正	123 (50.8)	6 (2.5)
		異	9 (3.7)	104 (43.0)
保存期CKD患者（MBA4-1 試験）	右眼（N＝93）	正	53 (57.0)	3 (3.2)
		異	2 (2.2)	35 (37.6)
	左眼（N＝93）	正	55 (59.1)	3 (3.2)
		異	3 (3.2)	32 (34.4)
PD 患者（MBA4-3 試験）	右眼（N＝32）	正	19 (59.4)	0
		異	2 (6.3)	11 (34.4)
	左眼（N＝32）	正	19 (59.4)	0
		異	0	13 (40.6)
HD 患者（MBA4-2）	右眼（N＝117）	正	50 (42.7)	4 (3.4)
		異	3 (2.6)	60 (51.3)
	左眼（N＝117）	正	49 (41.9)	3 (2.6)
		異	6 (5.1)	59 (50.4)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 31

表 65 眼底検査の正異判定の度数集計（MBA4-4 試験，MBA4-5 試験）

試験	投与群		Baseline	24 週間投与時	
				正	異
MBA4-4	JTZ-951	右眼 (N＝99)	正	61 (61.6)	0
			異	3 (3.0)	35 (35.4)
		左眼 (N＝99)	正	56 (56.6)	2 (2.0)
			異	4 (4.0)	37 (37.4)
	DA	右眼 (N＝97)	正	53 (54.6)	0
			異	0	44 (45.4)
		左眼 (N＝97)	正	51 (52.6)	1 (1.0)
			異	1 (1.0)	44 (45.4)
MBA4-5	JTZ-951	右眼 (N＝77)	正	45 (58.4)	1 (1.3)
			異	2 (2.6)	29 (37.7)
		左眼 (N＝79)	正	48 (60.8)	2 (2.5)
			異	1 (1.3)	28 (35.4)
	DA	右眼 (N＝79)	正	44 (55.7)	1 (1.3)
			異	0	34 (43.0)
		左眼 (N＝80)	正	44 (55.0)	0
			異	0	36 (45.0)

例数（%）
DA：ダルベポエチンアルファ
Source：CTD5.3.5.1-2 表 12-15，5.3.5.1-4 表 12-17

2.7.4.4.7 臨床的に重要な個々のバイタルサイン異常

死亡，その他の重篤な副作用に関連するような臨床的に重要な異常を示す項目はなかった。

2.7.4.5 特別な被験者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 部分集団解析

2.7.4.5.1.1 内因性要因

内因性要因として表 66 に示した因子が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するために，臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の部分集団解析を行った。

表 66 安全性の解析で使用した内因性要因の層別因子

因子	カテゴリ	対象
性別	男，女	すべて
年齢（歳）	＜65，65≦	すべて
体重（kg）	＜55，55≦	すべて（HD 患者では透析前の体重）
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎，糖尿病性腎症，腎硬化症，その他	すべて
血液透析歴（年）	＜7，7≦	維持血液透析患者（MBA4-6 試験以外の HD 患者）
	＜1，1≦	MBA4-6 試験の HD 患者
腹膜透析歴（年）	＜3，3≦	PD 患者
eGFRcreat（mL/分/1.73 m^2）	＜15，15≦～＜30，30≦～＜60，60≦	保存期 CKD 患者
投与開始時 Hb 濃度（g/dL）	＜8，8≦～＜9，9≦～＜10，10≦～＜11，11≦～＜12，12≦	すべて
合併症*1	血栓塞栓及び梗塞，心臓疾患及び脳血管障害，糖尿病	すべて

*1：解析に使用した合併症名の内訳は「2.7.4.7.6 項，付表 17」に示した

2.7.4.5.1.1.1 性別

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象の男女それぞれの発現率を表 67 に示した。

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象の男女間の発現率を検討した結果, 男女いずれかで 5%以上に認められ, 男女間で発現率に 2 倍以上の差が認められた事象は悪心（男性 1.9%[10/530 名], 女性 5.1% [18/355 名]），背部痛（男性 5.5% [29/530 名]，女性 2.5% [9/355 名]）であった。副作用の発現率に明らかな偏りのある事象は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 16-4」参照）。

表 67 性別別の有害事象（9 試験併合の全体で 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (N = 885)	
性別	男	女
被験者数	530	355
眼障害	64 (12.1)	45 (12.7)
網膜出血	11 (2.1)	9 (2.5)
胃腸障害	152 (28.7)	102 (28.7)
便秘	30 (5.7)	17 (4.8)
下痢	37 (7.0)	22 (6.2)
悪心	10 (1.9)	18 (5.1)
嘔吐	20 (3.8)	24 (6.8)
感染症および寄生虫症	240 (45.3)	172 (48.5)
気管支炎	18 (3.4)	10 (2.8)
胃腸炎	17 (3.2)	7 (2.0)
インフルエンザ	19 (3.6)	11 (3.1)
上咽頭炎	150 (28.3)	115 (32.4)
咽頭炎	15 (2.8)	12 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	106 (20.0)	91 (25.6)
挫傷	28 (5.3)	30 (8.5)
シャント閉塞	11 (2.1)	10 (2.8)
シャント狭窄	18 (3.4)	18 (5.1)
皮膚擦過傷	16 (3.0)	10 (2.8)
臨床検査	65 (12.3)	41 (11.5)
フィブリン D ダイマー増加	13 (2.5)	6 (1.7)
代謝および栄養障害	54 (10.2)	41 (11.5)
高カリウム血症	10 (1.9)	13 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害	88 (16.6)	79 (22.3)
関節痛	8 (1.5)	13 (3.7)
背部痛	29 (5.5)	9 (2.5)
筋痙縮	10 (1.9)	17 (4.8)
神経系障害	52 (9.8)	34 (9.6)
浮動性めまい	9 (1.7)	13 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	60 (11.3)	43 (12.1)
上気道の炎症	17 (3.2)	14 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	94 (17.7)	61 (17.2)
湿疹	17 (3.2)	7 (2.0)
そう痒症	17 (3.2)	11 (3.1)
血管障害	47 (8.9)	30 (8.5)
高血圧	28 (5.3)	18 (5.1)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

2.7.4.5.1.1.2 年齢

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象について，年齢を 2 つに区分（「65 歳未満」，「65 歳以上」）した部分集団での有害事象を表 68 に示した。

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象を年齢区分別で検討した結果，いずれか区分で 5%以上に認められ，区分間で発現率に 2 倍以上の差が認められた事象はインフルエンザ(65 歳未満 5.2%［16/305 名］，65 歳以上 2.4%［14/580 名］），咽頭炎（65 歳未満 5.6%［17/305 名］，65 歳以上 1.7%［10/580 名］）であった。副作用の発現率に明らかな偏りのある事象は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 16-4」参照）。

表 68 年齢区分別の有害事象（9 試験併合の全体で 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (N = 885)	
年齢（歳）	＜65	65≦
被験者数	305	580
眼障害	39 (12.8)	70 (12.1)
網膜出血	9 (3.0)	11 (1.9)
胃腸障害	96 (31.5)	158 (27.2)
便秘	14 (4.6)	33 (5.7)
下痢	20 (6.6)	39 (6.7)
悪心	15 (4.9)	13 (2.2)
嘔吐	15 (4.9)	29 (5.0)
感染症および寄生虫症	153 (50.2)	259 (44.7)
気管支炎	9 (3.0)	19 (3.3)
胃腸炎	11 (3.6)	13 (2.2)
インフルエンザ	16 (5.2)	14 (2.4)
上咽頭炎	105 (34.4)	160 (27.6)
咽頭炎	17 (5.6)	10 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	74 (24.3)	123 (21.2)
挫傷	18 (5.9)	40 (6.9)
シャント閉塞	11 (3.6)	10 (1.7)
シャント狭窄	15 (4.9)	21 (3.6)
皮膚擦過傷	7 (2.3)	19 (3.3)
臨床検査	37 (12.1)	69 (11.9)
フィブリンＤダイマー増加	3 (1.0)	16 (2.8)
代謝および栄養障害	30 (9.8)	65 (11.2)
高カリウム血症	7 (2.3)	16 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	57 (18.7)	110 (19.0)
関節痛	7 (2.3)	14 (2.4)
背部痛	14 (4.6)	24 (4.1)
筋痙縮	9 (3.0)	18 (3.1)
神経系障害	28 (9.2)	58 (10.0)
浮動性めまい	10 (3.3)	12 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (11.8)	67 (11.6)
上気道の炎症	12 (3.9)	19 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	57 (18.7)	98 (16.9)
湿疹	6 (2.0)	18 (3.1)
そう痒症	10 (3.3)	18 (3.1)
血管障害	24 (7.9)	53 (9.1)
高血圧	15 (4.9)	31 (5.3)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

2.7.4.5.1.1.3 体重

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象について，体重を 2 つに区分（「55 kg 未満」，「55 kg 以上」）した部分集団での有害事象を表 69 に示した。

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象を体重区分別で検討した結果，いずれか区分で 5%以上に認められ，区分間で発現率に 2 倍以上の差が認められた事象はなかった。副作用の発現率に明らかな偏りのある事象は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 16-4」参照）。

表 69 体重区分別の有害事象（9 試験併合の全体で 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (N = 885)	
体重（kg）	＜55	55≦
被験者数	318	567
眼障害	38 (11.9)	71 (12.5)
網膜出血	6 (1.9)	14 (2.5)
胃腸障害	94 (29.6)	160 (28.2)
便秘	14 (4.4)	33 (5.8)
下痢	23 (7.2)	36 (6.3)
悪心	15 (4.7)	13 (2.3)
嘔吐	17 (5.3)	27 (4.8)
感染症および寄生虫症	141 (44.3)	271 (47.8)
気管支炎	14 (4.4)	14 (2.5)
胃腸炎	7 (2.2)	17 (3.0)
インフルエンザ	12 (3.8)	18 (3.2)
上咽頭炎	88 (27.7)	177 (31.2)
咽頭炎	6 (1.9)	21 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	75 (23.6)	122 (21.5)
挫傷	20 (6.3)	38 (6.7)
シャント閉塞	9 (2.8)	12 (2.1)
シャント狭窄	16 (5.0)	20 (3.5)
皮膚擦過傷	10 (3.1)	16 (2.8)
臨床検査	44 (13.8)	62 (10.9)
フィブリンＤダイマー増加	7 (2.2)	12 (2.1)
代謝および栄養障害	28 (8.8)	67 (11.8)
高カリウム血症	10 (3.1)	13 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	63 (19.8)	104 (18.3)
関節痛	6 (1.9)	15 (2.6)
背部痛	12 (3.8)	26 (4.6)
筋痙縮	13 (4.1)	14 (2.5)
神経系障害	31 (9.7)	55 (9.7)
浮動性めまい	10 (3.1)	12 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (13.5)	60 (10.6)
上気道の炎症	15 (4.7)	16 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	54 (17.0)	101 (17.8)
湿疹	9 (2.8)	15 (2.6)
そう痒症	9 (2.8)	19 (3.4)
血管障害	27 (8.5)	50 (8.8)
高血圧	14 (4.4)	32 (5.6)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

2.7.4.5.1.1.4 CKD 原疾患

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象について，CKD 原疾患別の有害事象を表 70 に示した。

9 試験併合で 2%以上の有害事象のうち，いずれかの CKD 原疾患（慢性糸球体腎炎，糖尿病性腎症，腎硬化症）で 5%以上に認められ，CKD 原疾患の間（その他は除く）で発現率に 2 倍以上の差が認められた事象はシャント狭窄（慢性糸球体腎炎 3.9% [11/279 名]，糖尿病性腎症で 5.3% [14/266 名]，腎硬化症で 2.3% [4/172 名]），上気道の炎症（慢性糸球体腎炎 3.6% [10/279 名]，糖尿病性腎症で 2.6% [7/266 名]，腎硬化症で 5.8% [10/172 名]）であった。HD 患者全期間併合ではシャント狭窄の発現率に CKD 原疾患間の差は認められなかった（慢性糸球体腎炎 7.9% [11/140 名]，糖尿病性腎症で 10.7% [14/131 名]，腎硬化症で 7.1% [4/56 名]，「CTD5.3.5.3-2 Table 16-1」参照）。シャント狭窄，上気道の炎症の他に，9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象に発現率の明らかな偏りのある事象は認められなかった。副作用の発現率に明らかな偏りのある事象は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 16-4」参照）。

表 70 CKD 原疾患別の有害事象（9 試験併合の全体で 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (N＝885)			
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	糖尿病性腎症	腎硬化症	その他
被験者数	279	266	172	168
眼障害	40 (14.3)	34 (12.8)	15 (8.7)	20 (11.9)
網膜出血	9 (3.2)	3 (1.1)	1 (0.6)	7 (4.2)
胃腸障害	89 (31.9)	73 (27.4)	50 (29.1)	42 (25.0)
便秘	20 (7.2)	11 (4.1)	10 (5.8)	6 (3.6)
下痢	19 (6.8)	20 (7.5)	8 (4.7)	12 (7.1)
悪心	11 (3.9)	7 (2.6)	7 (4.1)	3 (1.8)
嘔吐	12 (4.3)	16 (6.0)	7 (4.1)	9 (5.4)
感染症および寄生虫症	134 (48.0)	118 (44.4)	80 (46.5)	80 (47.6)
気管支炎	9 (3.2)	8 (3.0)	6 (3.5)	5 (3.0)
胃腸炎	9 (3.2)	10 (3.8)	2 (1.2)	3 (1.8)
インフルエンザ	11 (3.9)	6 (2.3)	7 (4.1)	6 (3.6)
上咽頭炎	87 (31.2)	76 (28.6)	51 (29.7)	51 (30.4)
咽頭炎	11 (3.9)	8 (3.0)	4 (2.3)	4 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	57 (20.4)	65 (24.4)	37 (21.5)	38 (22.6)
挫傷	15 (5.4)	18 (6.8)	12 (7.0)	13 (7.7)
シャント閉塞	6 (2.2)	7 (2.6)	4 (2.3)	4 (2.4)
シャント狭窄	11 (3.9)	14 (5.3)	4 (2.3)	7 (4.2)
皮膚擦過傷	10 (3.6)	3 (1.1)	6 (3.5)	7 (4.2)
臨床検査	34 (12.2)	33 (12.4)	18 (10.5)	21 (12.5)
フィブリン D ダイマー増加	9 (3.2)	4 (1.5)	4 (2.3)	2 (1.2)
代謝および栄養障害	21 (7.5)	38 (14.3)	16 (9.3)	20 (11.9)
高カリウム血症	11 (3.9)	8 (3.0)	3 (1.7)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	65 (23.3)	54 (20.3)	20 (11.6)	28 (16.7)
関節痛	7 (2.5)	7 (2.6)	2 (1.2)	5 (3.0)
背部痛	17 (6.1)	11 (4.1)	7 (4.1)	3 (1.8)
筋痙縮	13 (4.7)	6 (2.3)	2 (1.2)	6 (3.6)
神経系障害	30 (10.8)	29 (10.9)	17 (9.9)	10 (6.0)
浮動性めまい	9 (3.2)	9 (3.4)	2 (1.2)	2 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (12.2)	29 (10.9)	20 (11.6)	20 (11.9)
上気道の炎症	10 (3.6)	7 (2.6)	10 (5.8)	4 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	49 (17.6)	47 (17.7)	28 (16.3)	31 (18.5)
湿疹	4 (1.4)	8 (3.0)	6 (3.5)	6 (3.6)
そう痒症	8 (2.9)	8 (3.0)	4 (2.3)	8 (4.8)
血管障害	23 (8.2)	29 (10.9)	12 (7.0)	13 (7.7)
高血圧	15 (5.4)	15 (5.6)	8 (4.7)	8 (4.8)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

2.7.4.5.1.1.5 透析歴

PD 患者全期間（MBA4-3 試験）で 2 名以上に認められた有害事象について，腹膜透析歴を 2 つに区分（「3 年未満」，「3 年以上」）した部分集団での有害事象を表 71 に示した。HD 患者全期間併合での発現率が 2%以上の有害事象について，維持血液透析患者（MBA3-2 試験，MBA3-3 試験，MBA4-2 試験，MBA4-5 試験）で血液透析歴を 2 つに区分（「7 年未満」，「7 年以上」）した部分集団での有害事象を表 72 に示した。ESA 未治療の HD 患者（MBA4-6 試験）で 2 名以上に認められた有害事象について，血液透析歴を 2 つに区分（「1 年未満」，「1 年以上」）した部分集団での有害事象を表 73 に示した。

透析歴別で検討した結果，有害事象に発現率の明らかな偏りのある事象は認められなかった。副作用の発現率に明らかな偏りのある事象は認められなかった(「CTD5.3.5.3-2 Table 16-4」参照)。

表 71 PD 患者の透析歴区分別の有害事象（MBA4-3 試験，全期間，2 名以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	PD 患者全期間（MBA4-3） (N = 42)	
透析歴（年）	<3	3≦
被験者数	20	22
心臓障害	3 (15.0)	3 (13.6)
うっ血性心不全	2 (10.0)	0
冠動脈狭窄	1 (5.0)	1 (4.5)
眼障害	7 (35.0)	5 (22.7)
結膜出血	3 (15.0)	0
網膜出血	1 (5.0)	1 (4.5)
胃腸障害	8 (40.0)	9 (40.9)
便秘	2 (10.0)	4 (18.2)
下痢	4 (20.0)	0
腸炎	1 (5.0)	1 (4.5)
悪心	1 (5.0)	4 (18.2)
嘔吐	1 (5.0)	2 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	2 (9.1)
カテーテル留置部位皮膚剥脱	1 (5.0)	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	14 (70.0)	17 (77.3)
気管支炎	1 (5.0)	2 (9.1)
カテーテル留置部位感染	6 (30.0)	5 (22.7)
医療機器関連感染	4 (20.0)	2 (9.1)
胃腸炎	0	2 (9.1)
上咽頭炎	5 (25.0)	3 (13.6)
歯周炎	1 (5.0)	1 (4.5)
腹膜炎	4 (20.0)	3 (13.6)
咽頭炎	0	2 (9.1)
肺炎	2 (10.0)	0
足部白癬	0	2 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (15.0)	7 (31.8)
挫傷	1 (5.0)	4 (18.2)
臨床検査	7 (35.0)	4 (18.2)
血圧低下	1 (5.0)	1 (4.5)
好酸球数増加	1 (5.0)	1 (4.5)
代謝および栄養障害	4 (20.0)	3 (13.6)
脱水	0 (0.0)	2 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (30.0)	4 (18.2)
背部痛	3 (15.0)	3 (13.6)
筋痙縮	1 (5.0)	2 (9.1)
筋骨格痛	2 (10.0)	1 (4.5)
精神障害	2 (10.0)	2 (9.1)
不眠症	2 (10.0)	2 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.0)	2 (9.1)
アレルギー性鼻炎	1 (5.0)	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (40.0)	5 (22.7)
発疹	1 (5.0)	2 (9.1)
血管障害	1 (5.0)	7 (31.8)
高血圧	1 (5.0)	5 (22.7)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

表 72 維持血液透析患者の透析歴区分別の有害事象（MBA3-2 試験，MBA3-3 試験，MBA4-2 試験，MBA4-5 試験，HD 患者全期間併合での発現率が 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	維持血液透析患者 (N = 373)	
透析歴（年）	<7	7≦
被験者数	206	167
眼障害	27 (13.1)	28 (16.8)
結膜出血	8 (3.9)	1 (0.6)
ドライアイ	3 (1.5)	7 (4.2)
網膜出血	5 (2.4)	3 (1.8)
胃腸障害	75 (36.4)	63 (37.7)
便秘	13 (6.3)	8 (4.8)
齲歯	3 (1.5)	6 (3.6)
下痢	19 (9.2)	17 (10.2)
胃食道逆流性疾患	3 (1.5)	5 (3.0)
大腸ポリープ	4 (1.9)	4 (2.4)
悪心	5 (2.4)	8 (4.8)
嘔吐	15 (7.3)	16 (9.6)
感染症および寄生虫症	110 (53.4)	91 (54.5)
気管支炎	8 (3.9)	4 (2.4)
膀胱炎	3 (1.5)	5 (3.0)
胃腸炎	10 (4.9)	5 (3.0)
インフルエンザ	9 (4.4)	11 (6.6)
上咽頭炎	79 (38.3)	69 (41.3)
歯周炎	3 (1.5)	5 (3.0)
咽頭炎	8 (3.9)	10 (6.0)
肺炎	4 (1.9)	5 (3.0)
上気道感染	4 (1.9)	5 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	65 (31.6)	66 (39.5)
挫傷	21 (10.2)	17 (10.2)
処置による低血圧	5 (2.4)	4 (2.4)
シャント閉塞	10 (4.9)	9 (5.4)
シャント狭窄	15 (7.3)	15 (9.0)
皮膚擦過傷	10 (4.9)	13 (7.8)
創傷	5 (2.4)	7 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	53 (25.7)	47 (28.1)
関節痛	6 (2.9)	5 (3.0)
背部痛	12 (5.8)	10 (6.0)
筋痙縮	7 (3.4)	9 (5.4)
筋肉痛	7 (3.4)	3 (1.8)
四肢痛	7 (3.4)	5 (3.0)
神経系障害	25 (12.1)	25 (15.0)
浮動性めまい	3 (1.5)	7 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (15.5)	30 (18.0)
咳嗽	5 (2.4)	3 (1.8)
口腔咽頭痛	6 (2.9)	5 (3.0)
上気道の炎症	14 (6.8)	8 (4.8)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

表 72 維持血液透析患者の透析歴区分別の有害事象（MBA3-2 試験，MBA3-3 試験，MBA4-2 試験，MBA4-5 試験，HD 患者全期間併合での発現率が 2%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	維持血液透析患者 (N = 373)	
透析歴（年）	＜7	7≦
被験者数	206	167
皮膚および皮下組織障害	45 (21.8)	36 (21.6)
接触皮膚炎	5 (2.4)	6 (3.6)
湿疹	7 (3.4)	4 (2.4)
皮下出血	5 (2.4)	4 (2.4)
そう痒症	8 (3.9)	8 (4.8)
皮膚剥脱	6 (2.9)	6 (3.6)
血管障害	20 (9.7)	19 (11.4)
高血圧	8 (3.9)	8 (4.8)
内出血	4 (1.9)	4 (2.4)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

表 73 ESA 未治療の HD 患者の透析歴区分別の有害事象（MBA4-6 試験，全期間，2 名以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	ESA 未治療の HD 患者全期間（MBA4-6） (N = 34)	
透析歴（年）	<1	1≦
被験者数	15	19
眼障害	1 (6.7)	2 (10.5)
網膜出血	1 (6.7)	1 (5.3)
胃腸障害	8 (53.3)	4 (21.1)
腹部不快感	2 (13.3)	0
腹痛	1 (6.7)	1 (5.3)
下痢	1 (6.7)	1 (5.3)
胃食道逆流性疾患	1 (6.7)	1 (5.3)
嘔吐	2 (13.3)	0
感染症および寄生虫症	6 (40.0)	8 (42.1)
気管支炎	1 (6.7)	1 (5.3)
胃腸炎	1 (6.7)	2 (10.5)
上咽頭炎	2 (13.3)	3 (15.8)
歯周炎	2 (13.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (40.0)	5 (26.3)
シャント閉塞	2 (13.3)	0
シャント狭窄	2 (13.3)	3 (15.8)
臨床検査	4 (26.7)	2 (10.5)
血圧上昇	1 (6.7)	1 (5.3)
C-反応性蛋白増加	1 (6.7)	1 (5.3)
代謝および栄養障害	3 (20.0)	1 (5.3)
脱水	2 (13.3)	0
高リン酸塩血症	1 (6.7)	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (20.0)	2 (10.5)
四肢痛	1 (6.7)	1 (5.3)
関節周囲炎	2 (13.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (26.7)	4 (21.1)
鼻出血	0	2 (10.5)
胸膜炎	1 (6.7)	1 (5.3)
上気道の炎症	1 (6.7)	1 (5.3)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

2.7.4.5.1.1.6 eGFRcreat

保存期 CKD 患者全期間併合で発現率が 2%以上の有害事象について，eGFRcreat を 3 つに区分（「15 mL/min/1.73 m^2 未満」，「15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満」，「30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満」）した部分集団での有害事象を表 74 に示した。なお，解析計画時に設定した 60 mL/min/1.73 m^2 以上の区分に分類された被験者はいなかった。

eGFRcreat 区分別で検討した結果，保存期 CKD 患者全期間併合で発現率が 2%以上の有害事象のうち，慢性腎臓病を除いて eGFRcreat の低下に伴い発現率が明らかに増加した事象は認められなかった。副作用の発現率に明らかな偏りのある事象は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 16-4」参照）。

表 74 eGFR 区分別の有害事象（保存期 CKD 患者全期間併合での発現率が 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	保存期 CKD 患者全期間併合 (N = 436)		
eGFRcreat (mL/min/1.73 m²)	＜15	15≦～＜30	30≦～＜60
被験者数	206	190	40
胃腸障害	40 (19.4)	43 (22.6)	4 (10.0)
便秘	8 (3.9)	12 (6.3)	0
下痢	10 (4.9)	7 (3.7)	0
悪心	6 (2.9)	3 (1.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (9.2)	12 (6.3)	7 (17.5)
浮腫	8 (3.9)	3 (1.6)	2 (5.0)
感染症および寄生虫症	79 (38.3)	75 (39.5)	12 (30.0)
気管支炎	5 (2.4)	5 (2.6)	1 (2.5)
上咽頭炎	45 (21.8)	50 (26.3)	9 (22.5)
傷害、中毒および処置合併症	23 (11.2)	20 (10.5)	2 (5.0)
挫傷	7 (3.4)	8 (4.2)	0
臨床検査	31 (15.0)	24 (12.6)	5 (12.5)
血圧上昇	4 (1.9)	4 (2.1)	2 (5.0)
フィブリンＤダイマー増加	8 (3.9)	2 (1.1)	0
代謝および栄養障害	31 (15.0)	28 (14.7)	3 (7.5)
高カリウム血症	10 (4.9)	9 (4.7)	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	24 (11.7)	22 (11.6)	6 (15.0)
関節痛	5 (2.4)	3 (1.6)	2 (5.0)
背部痛	4 (1.9)	5 (2.6)	1 (2.5)
神経系障害	14 (6.8)	16 (8.4)	2 (5.0)
浮動性めまい	7 (3.4)	3 (1.6)	1 (2.5)
腎および尿路障害	18 (8.7)	11 (5.8)	0
慢性腎臓病	11 (5.3)	2 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	21 (10.2)	30 (15.8)	5 (12.5)
湿疹	5 (2.4)	5 (2.6)	1 (2.5)
そう痒症	6 (2.9)	3 (1.6)	1 (2.5)
血管障害	20 (9.7)	9 (4.7)	1 (2.5)
高血圧	15 (7.3)	8 (4.2)	1 (2.5)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

2.7.4.5.1.1.7 投与開始時 Hb 濃度

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象について，投与開始時（Week 0）の Hb 濃度を 6 つに区分（「8 g/dL 未満」，「8 g/dL 以上 9 g/dL 未満」，「9 g/dL 以上 10 g/dL 未満」，「10 g/dL 以上 11 g/dL 未満」，「11 g/dL 以上 12 g/dL 未満」，「12 g/dL 以上」）した部分集団での発現率を表 75 に示した。

投与開始時 Hb 濃度の区分別で検討した結果，有害事象に発現率の明らかな偏りのある事象は認められなかった。副作用の発現率に明らかな偏りのある事象は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 16-4」参照）。

表 75 投与開始時の Hb 濃度区分別の有害事象（9 試験併合の全体で 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (N = 885)					
投与開始時 Hb 濃度（g/dL）	＜8.0	8.0≦ ～＜9.0	9.0≦ ～＜10.0	10.0≦ ～＜11.0	11.0≦ ～＜12.0	12.0≦
被験者数	9	69	233	346	194	28
眼障害	0	7 (10.1)	24 (10.3)	46 (13.3)	24 (12.4)	8 (28.6)
網膜出血	0	2 (2.9)	5 (2.1)	10 (2.9)	3 (1.4)	0
胃腸障害	1 (11.1)	22 (31.9)	64 (27.5)	101 (29.2)	57 (29.4)	9 (32.1)
便秘	1 (11.1)	5 (7.2)	12 (5.2)	17 (4.9)	10 (5.2)	2 (7.1)
下痢	0	5 (7.2)	18 (7.7)	25 (7.2)	9 (4.6)	2 (7.1)
悪心	0	2 (2.9)	8 (3.4)	9 (2.6)	9 (4.6)	0
嘔吐	0	4 (5.8)	11 (4.7)	15 (4.3)	13 (6.7)	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	4 (44.4)	27 (39.1)	108 (46.4)	171 (49.4)	88 (45.4)	14 (50.0)
気管支炎	0	2 (2.9)	10 (4.3)	9 (2.6)	7 (3.6)	0
胃腸炎	0	3 (4.3)	2 (0.9)	13 (3.8)	6 (3.1)	0
インフルエンザ	0	1 (1.4)	8 (3.4)	9 (2.6)	9 (4.6)	3 (10.7)
上咽頭炎	2 (22.2)	15 (21.7)	75 (32.2)	112 (32.4)	53 (27.3)	8 (28.6)
咽頭炎	0	1 (1.4)	5 (2.1)	14 (4.0)	6 (3.1)	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1)	15 (21.7)	50 (21.5)	85 (24.6)	40 (20.6)	6 (21.4)
挫傷	0	4 (5.8)	21 (9.0)	20 (5.8)	10 (5.2)	3 (10.7)
シャント閉塞	0	3 (4.3)	5 (2.1)	7 (2.0)	5 (2.6)	1 (3.6)
シャント狭窄	1 (11.1)	4 (5.8)	5 (2.1)	17 (4.9)	8 (4.1)	1 (3.6)
皮膚擦過傷	0	3 (4.3)	5 (2.1)	9 (2.6)	8 (4.1)	1 (3.6)
臨床検査	1 (11.1)	7 (10.1)	38 (16.3)	35 (10.1)	16 (8.2)	8 (28.6)
フィブリン D ダイマー増加	0	2 (2.9)	10 (4.3)	4 (1.2)	3 (1.5)	0
代謝および栄養障害	1 (11.1)	10 (14.5)	26 (11.2)	30 (8.7)	23 (11.9)	5 (17.9)
高カリウム血症	0	2 (2.9)	3 (1.3)	13 (3.8)	3 (1.5)	2 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	9 (13.0)	39 (16.7)	63 (18.2)	50 (25.8)	6 (21.4)
関節痛	0	0	7 (3.0)	9 (2.6)	4 (2.1)	1 (3.6)
背部痛	0	2 (2.9)	8 (3.4)	13 (3.8)	12 (6.2)	3 (10.7)
筋痙縮	0	1 (1.4)	3 (1.3)	14 (4.0)	6 (3.1)	3 (10.7)
神経系障害	0	2 (2.9)	23 (9.9)	41 (11.8)	15 (7.7)	3 (10.7)
浮動性めまい	0	0	3 (1.3)	10 (2.9)	7 (3.6)	2 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	13 (18.8)	22 (9.4)	31 (9.0)	29 (14.9)	7 (25.0)
上気道の炎症	0	3 (4.3)	8 (3.4)	7 (2.0)	13 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (22.2)	7 (10.1)	48 (20.6)	60 (17.3)	31 (16.0)	7 (25.0)
湿疹	0	1 (1.4)	6 (2.6)	12 (3.5)	4 (2.1)	1 (3.6)
そう痒症	0	3 (4.3)	12 (5.2)	9 (2.6)	3 (1.5)	1 (3.6)
血管障害	0	6 (8.7)	18 (7.7)	30 (8.7)	19 (9.8)	4 (14.3)
高血圧	0	4 (5.8)	9 (3.9)	20 (5.8)	12 (6.2)	1 (3.6)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

2.7.4.5.1.1.8 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験では肝臓に高度な疾患を合併する患者は組み入れ対象外としており（表 9），肝臓に高度な疾患を合併する患者に対する本剤の投与経験はない。肝機能検査値が ALT で 3.0～75.0 IU/L, AST で 2.0～57.0 U/L, γ-GTP で 4.0～304.0 IU/L の範囲で, JTZ-951 の薬物動態に対する ALT, AST 及び γ-GTP の影響は認められなかった（「CTD2.7.2.3.2.6 項」参照）。

2.7.4.5.1.1.9 合併症

合併症のうち，血栓塞栓及び梗塞，心臓疾患及び脳血管障害，並びに糖尿病が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するために臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の部分集団解析を行った。解析に使用した合併症名は「2.7.4.7.6 項」に示した。

2.7.4.5.1.1.9.1 血栓塞栓及び梗塞

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象について，合併症「血栓塞栓及び梗塞」有無別での有害事象を表 76 に示した。

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象を合併症「血栓塞栓及び梗塞」の有無別で検討した結果，いずれか区分で 5%以上に認められ，区分間で発現率に 2 倍以上の差が認められた事象は，皮膚擦過傷（有 5.0%［16/317 名］，無 1.8%［10/568 名］）であった。副作用の発現率に明らかな偏りのある事象は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 16-4」参照）。

表 76 合併症「血栓塞栓及び梗塞」の有無別の有害事象（9 試験併合の全体で 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (N = 885)	
血栓塞栓及び梗塞	有	無
被験者数	318	567
眼障害	38 (11.9)	71 (12.5)
網膜出血	7 (2.2)	13 (2.3)
胃腸障害	89 (28.0)	165 (29.1)
便秘	12 (3.8)	35 (6.2)
下痢	14 (4.4)	45 (7.9)
悪心	7 (2.2)	21 (3.7)
嘔吐	12 (3.8)	32 (5.6)
感染症および寄生虫症	146 (45.9)	266 (46.9)
気管支炎	11 (3.5)	17 (3.0)
胃腸炎	15 (4.7)	9 (1.6)
インフルエンザ	10 (3.1)	20 (3.5)
上咽頭炎	92 (28.9)	173 (30.5)
咽頭炎	13 (4.1)	14 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	93 (29.2)	104 (18.3)
挫傷	24 (7.5)	34 (6.0)
シャント閉塞	15 (4.7)	6 (1.1)
シャント狭窄	15 (4.7)	21 (3.7)
皮膚擦過傷	16 (5.0)	10 (1.8)
臨床検査	41 (12.9)	65 (11.5)
フィブリン D ダイマー増加	6 (1.9)	13 (2.3)
代謝および栄養障害	36 (11.3)	59 (10.4)
高カリウム血症	8 (2.5)	15 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	69 (21.7)	98 (17.3)
関節痛	11 (3.5)	10 (1.8)
背部痛	17 (5.3)	21 (3.7)
筋痙縮	8 (2.5)	19 (3.4)
神経系障害	38 (11.9)	48 (8.5)
浮動性めまい	9 (2.8)	13 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (15.1)	55 (9.7)
上気道の炎症	16 (5.0)	15 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	62 (19.5)	93 (16.4)
湿疹	8 (2.5)	16 (2.8)
そう痒症	12 (3.8)	16 (2.8)
血管障害	34 (10.7)	43 (7.6)
高血圧	15 (4.7)	31 (5.5)

例数（%），Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

2.7.4.5.1.1.9.2 心臓疾患及び脳血管障害

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象について，合併症「心臓疾患及び脳血管障害」有無別での有害事象を表 77 に示した。

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象を合併症「心臓疾患及び脳血管障害」の有無別で検討した結果，いずれか区分で 5%以上に認められ，区分間で発現率に 2 倍以上の差が認められた事象はなかった。副作用の発現率に明らかな偏りのある事象は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 16-4」参照）。

表 77 合併症「心臓疾患及び脳血管障害」の有無別の有害事象（9 試験併合の全体で 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (N = 885)	
心臓疾患及び脳血管障害	有	無
被験者数	376	509
眼障害	45 (12.0)	64 (12.6)
網膜出血	10 (2.7)	10 (2.0)
胃腸障害	113 (30.1)	141 (27.7)
便秘	17 (4.5)	30 (5.9)
下痢	22 (5.9)	37 (7.3)
悪心	11 (2.9)	17 (3.3)
嘔吐	16 (4.3)	28 (5.5)
感染症および寄生虫症	194 (51.6)	218 (42.8)
気管支炎	15 (4.0)	13 (2.6)
胃腸炎	15 (4.0)	9 (1.8)
インフルエンザ	13 (3.5)	17 (3.3)
上咽頭炎	120 (31.9)	145 (28.5)
咽頭炎	10 (2.7)	17 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症	102 (27.1)	95 (18.7)
挫傷	33 (8.8)	25 (4.9)
シャント閉塞	13 (3.5)	8 (1.6)
シャント狭窄	17 (4.5)	19 (3.7)
皮膚擦過傷	15 (4.0)	11 (2.2)
臨床検査	46 (12.2)	60 (11.8)
フィブリン D ダイマー増加	9 (2.4)	10 (2.0)
代謝および栄養障害	44 (11.7)	51 (10.0)
高カリウム血症	9 (2.4)	14 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	76 (20.2)	91 (17.9)
関節痛	10 (2.7)	11 (2.2)
背部痛	20 (5.3)	18 (3.5)
筋痙縮	9 (2.4)	18 (3.5)
神経系障害	42 (11.2)	44 (8.6)
浮動性めまい	10 (2.7)	12 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	52 (13.8)	51 (10.0)
上気道の炎症	16 (4.3)	15 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	75 (19.9)	80 (15.7)
湿疹	11 (2.9)	13 (2.6)
そう痒症	15 (4.0)	13 (2.6)
血管障害	32 (8.5)	45 (8.8)
高血圧	19 (5.1)	27 (5.3)

例数（%），Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

2.7.4.5.1.1.9.3 糖尿病

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象について，合併症「糖尿病」有無別での有害事象を表 78 に示した。

9 試験併合で発現率が 2%以上の有害事象を合併症「糖尿病」の有無別で検討した結果，いずれか区分で 5%以上に認められ，区分間で発現率に 2 倍以上の差が認められた事象はなかった。副作用の発現率に明らかな偏りのある事象は認められなかった（「CTD5.3.5.3-2 Table 16-4」参照）。

表 78 合併症「糖尿病」の有無別の有害事象（9 試験併合の全体で 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	9 試験併合 (N = 885)	
糖尿病	有	無
被験者数	377	508
眼障害	51 (13.5)	58 (11.4)
網膜出血	6 (1.6)	14 (2.8)
胃腸障害	96 (25.5)	158 (31.1)
便秘	16 (4.2)	31 (6.1)
下痢	25 (6.6)	34 (6.7)
悪心	9 (2.4)	19 (3.7)
嘔吐	18 (4.8)	26 (5.1)
感染症および寄生虫症	169 (44.8)	243 (47.8)
気管支炎	15 (4.0)	13 (2.6)
胃腸炎	12 (3.2)	12 (2.4)
インフルエンザ	8 (2.1)	22 (4.3)
上咽頭炎	105 (27.9)	160 (31.5)
咽頭炎	11 (2.9)	16 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	86 (22.8)	111 (21.9)
挫傷	30 (8.0)	28 (5.5)
シャント閉塞	8 (2.1)	13 (2.6)
シャント狭窄	14 (3.7)	22 (4.3)
皮膚擦過傷	6 (1.6)	20 (3.9)
臨床検査	44 (11.7)	62 (12.2)
フィブリンＤダイマー増加	7 (1.9)	12 (2.4)
代謝および栄養障害	53 (14.1)	42 (8.3)
高カリウム血症	12 (3.2)	11 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	69 (18.3)	98 (19.3)
関節痛	11 (2.9)	10 (2.0)
背部痛	15 (4.0)	23 (4.5)
筋痙縮	7 (1.9)	20 (3.9)
神経系障害	37 (9.8)	49 (9.6)
浮動性めまい	10 (2.7)	12 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (11.1)	61 (12.0)
上気道の炎症	11 (2.9)	20 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	65 (17.2)	90 (17.7)
湿疹	10 (2.7)	14 (2.8)
そう痒症	11 (2.9)	17 (3.3)
血管障害	38 (10.1)	39 (7.7)
高血圧	20 (5.3)	26 (5.1)

例数（%），Source：CTD5.3.5.3-2 Table 16-1 抜粋

2.7.4.5.1.2 外因性要因

外因性要因の検討は行わなかった。

2.7.4.5.2 薬物相互作用

2.7.4.5.2.1 併用薬が JTZ-951 の安全性に与える影響

JTZ-951 の酸化的代謝には主に CYP2C8 及び 2C9 が寄与し, CYP3A4 も関与すると考えられた。しかしながら，JTZ-951 が投与された際の血漿中，尿中及び糞便中の主成分は未変化体であり，JTZ-951 の薬物動態に対する代謝の寄与は小さいと考えられた（「CTD2.7.2.3.3.3.1 項」参照）。したがって，CYP 酵素を阻害又は誘導する薬剤が本剤の安全性に及ぼす影響は小さいと考えられた。

JTZ-951 はヒト有機アニオントランスポーター1（hOAT1）の基質であると示唆されたが，CKD 患者では JTZ-951 の薬物動態に対する腎排泄の寄与は小さいため，hOAT1 を阻害する薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた（「CTD2.7.2.3.3.3.1 項」参照）。したがって，腎臓のトランスポーターを阻害する薬剤との併用が本剤の安全性に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。

非臨床試験の結果から，JTZ-951 は BCRP の基質であることが示唆されている（「2.7.2.3.3.3.1 項」参照）。このため, HD 患者を対象に, BCRP 阻害作用を有する薬剤であるラパチニブが JTZ-951 の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験を実施した（AZ951-U-15-009 試験）。ラパチニブを本剤と併用した場合，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 28.5%及び 32.1%上昇した。BCRP 阻害作用を有する薬剤を併用した場合，JTZ-951 の薬物動態に影響を与える可能性が示唆された。しかしながら，曝露量の増加の程度は軽度であり，さらに本剤を投与する際は，Hb 濃度を指標に用量を調節するため，BCRP 阻害作用を有する薬剤と本剤の併用に臨床上問題はないと考えられた（「CTD2.7.2.3.3.3.1 項」参照）。また，本剤の単独投与時とラパチニブとの併用投与時の安全性に明らかな違いは認められなかった。このため，BCRP を阻害する薬剤との併用が本剤の安全性に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。

本剤の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響を検討した結果（AZ951-U-[redacted]-002 試験），本剤の単独投与と比較して, 本剤とセベラマー炭酸塩を同時投与した場合, JTZ-951 の C_{max} が 53%, AUC_{inf} が 45%低下した。しかしながら，本剤の単独投与と比較して，セベラマー炭酸塩の投与 1 時間前又は 3 時間後に本剤を投与した場合，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は 0.80～0.94 であり，本剤とセベラマー炭酸塩の投与の間に適切な間隔を設けることによって，本剤の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響は回避又は大幅に軽減された（「CTD2.7.2.3.3.3.1 項」参照）。JTZ-951 の単独投与時と同様に，JTZ-951 とセベラマー炭酸塩の併用投与時の安全性が確認された。

2.7.4.5.2.2 JTZ-951 が併用薬の安全性に与える影響

JTZ-951 が CYP 酵素及びトランスポーターを介した薬物間相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（「CTD2.7.2.3.3.3.2 項」参照）。このため，本剤の併用がこれらの CYP 酵素及びトランスポーターの基質となる薬剤の安全性に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

非臨床試験の生殖発生毒性試験の結果から，本剤が催奇形性を誘発する可能性は低いものと考えられた。一方，親動物における本剤の薬理作用の過剰発現が二次的に影響を及ぼしたものと考えられる着床数及び着床率の減少，胚・胎児の死亡数及び死亡率の増加並びにそれに伴う生存胎児数の減少，胎児体重の減少傾向，発育遅延を示唆する変化等が認められた（「CTD2.6.6.6 項」参照）。授乳期のラットに投与したとき，本剤の乳汁中への移行が認められた（「CTD2.6.4.6.4 項」参照）。

国内で実施した臨床試験では「妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者」を除外対象と規定し，妊娠中，授乳中の患者は臨床試験に組み入れないこととした。また，妊娠する可能性のある患者に対しては，同意取得時の説明を行い，治験期間中の適切な避妊を指導した。治験期間中に妊娠した被験者は認められなかった。

2.7.4.5.4 過量投与

臨床試験で本剤の意図的な過量投与は認められていない。臨床試験では誤用による偶発的な過量投与が発生したが，過量投与に応じた有害事象及び有害事象の重症化は認められなかった。

推奨用量を超えて本剤の投与を継続した場合，過剰な赤血球造血が生じるおそれがあるため，急激な Hb 濃度の上昇が認められた場合には，本剤を休薬する必要がある。臨床的に必要な場合は，瀉血を実施することにより過剰な Hb 濃度の上昇に対処可能である。本剤は血液透析によって除去されない。

2.7.4.5.5 薬物乱用

これまでに本剤の薬物依存性の報告はない。

既存の ESA と同様に，本剤を含む HIF プロリル水酸化酵素阻害剤は Hb 濃度の上昇作用を有することから，有酸素運動能力を向上させる可能性がある。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

これまでに本剤による離脱症状や反跳症状は報告されていない。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価した臨床試験は実施していない。しかし，本剤の作用機序及びこれまでの安全性の結果から，自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことはないものと考えられる。

2.7.4.5.8 海外における臨床試験成績

安全性評価の対象とした海外第 I 相臨床試験［AZ951-U-[redacted]-011］の安全性成績は CTD2.7.6.11 項に示した。安全性評価の参考とした海外第 I 相臨床試験［AZ951-U-[redacted]-001，AZ951-U-[redacted]-002，

AZ951-U-[redacted]-003，AZ951-U-12-004，AZ951-U-13-005，AZ951-U-15-009，AZ951-U-15-010］の安全性成績はCTD2.7.6.3，2.7.6.8，2.7.6.4，2.7.6.6，2.7.6.9，2.7.6.10，2.7.6.7項にそれぞれ示した。

なお，2016年10月にJW Pharmaceutical（以下，JW社）と本剤の共同開発契約を締結した。現在，韓国でJW社が第III相臨床試験として腎性貧血を伴うHD患者を対象としたダルベポエチンアルファとの比較試験を実施中である。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は国内外を問わず未承認の薬剤であることから，市販後のデータはない。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 被験者背景

付表 1　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の被験者背景及び合併症（9 試験併合，安全性解析対象集団）

項目（単位）		9 試験併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者併合 (N = 436)	PD 患者 (N = 42)	HD 患者併合 (N = 407)
性別	男性	530 (59.9)	239 (54.8)	31 (73.8)	260 (63.9)
	女性	355 (40.1)	197 (45.2)	11 (26.2)	147 (36.1)
年齢	平均値±標準偏差	66.8 ± 10.6	69.3 ± 10.4	66.1 ± 8.6	64.2 ± 10.5
体重[*1]	平均値±標準偏差	60.25 ± 12.20	59.06 ± 11.78	65.72 ± 12.97	60.95 ± 12.38
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	279 (31.5)	122 (28.0)	17 (40.5)	140 (34.4)
	糖尿病性腎症	266 (30.1)	119 (27.3)	16 (38.1)	131 (32.2)
	腎硬化症	172 (19.4)	109 (25.0)	7 (16.7)	56 (13.8)
	他	168 (19.0)	86 (19.7)	2 (4.8)	80 (19.7)
透析歴（年）	平均値±標準偏差	7.39 ± 6.94[*2]	--	4.01 ± 3.42	7.74 ± 7.11
eGFRcreat (mL/min/ 1.73 m^2)	平均値±標準偏差	17.54 ± 8.55[*3]	17.54 ± 8.55	--	--
投与開始時 Hb 濃度 (g/dL)	平均値±標準偏差	10.30 ± 0.98[*4]	10.32 ± 0.94[*5]	11.01 ± 0.81[*6]	10.21 ± 1.02[*7]
合併症	血栓塞栓及び梗塞	318 (35.9)	108 (24.8)	11 (26.2)	199 (48.9)
	心臓疾患及び脳血管障害	376 (42.5)	147 (33.7)	17 (40.5)	212 (52.1)
	糖尿病	377 (42.6)	190 (43.6)	18 (42.9)	169 (41.5)

例数（%）
--：該当なし
*1：HD 患者は透析施行前の体重
*2：n = 449（PD 患者及び HD 患者併合が対象），*3：n = 436（保存期 CKD 患者併合が対象），*4：n = 879，*5：n = 432，*6：n = 41，*7：n = 406
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 1-1

付表 2　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の主な被験者背景（各試験，安全性解析対象集団）

項目（単位）		保存期 CKD 患者													PD 患者
		MBA3-1										MBA4-1	MBA4-4		MBA4-3
		ESA 未治療患者					ESA 治療患者								
		初期投与期				継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群		プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	本剤	本剤	DA	本剤
例数		23	24	24	23	77	26	26	27	27	90	132	107	109	42
年齢	平均値±標準偏差	65.3 ± 14.7	71.6 ± 10.4	70.4 ± 8.1	63.6 ± 15.2	69.1 ± 12.3	65.9 ± 11.5	67.8 ± 9.3	67.5 ± 11.8	69.2 ± 11.1	68.1 ± 10.5	70.6 ± 8.9	70.7 ± 9.0	69.3 ± 9.9	66.1 ± 8.6
性別	男性	9 (39.1)	11 (45.8)	12 (50.0)	16 (69.6)	34 (44.2)	15 (57.7)	15 (57.7)	14 (51.9)	13 (48.1)	49 (54.4)	68 (51.5)	68 (63.6)	57 (52.3)	31 (73.8)
	女性	14 (60.9)	13 (54.2)	12 (50.0)	7 (30.4)	43 (55.8)	11 (42.3)	11 (42.3)	13 (48.1)	14 (51.9)	41 (45.6)	64 (48.5)	39 (36.4)	52 (47.7)	11 (26.2)
閉経[女性のみ]	閉経前	2 (14.3)	1 (7.7)	0	2 (28.6)	5 (11.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (15.4)	1 (7.1)	3 (7.3)	3 (4.7)	3 (7.7)	2 (3.8)	1 (9.1)
	閉経後	12 (85.7)	12 (92.3)	12 (100.0)	5 (71.4)	38 (88.4)	10 (90.9)	10 (90.9)	11 (84.6)	13 (92.9)	38 (92.7)	61 (95.3)	36 (92.3)	50 (96.2)	10 (90.9)
体重	平均値±標準偏差	61.00 ± 16.02	57.31 ± 11.81	58.73 ± 12.35	60.18 ± 9.42	58.52 ± 13.12	58.37 ± 13.06	62.82 ± 10.54	56.99 ± 11.55	53.01 ± 10.03	57.49 ± 11.38	59.16 ± 12.74	60.16 ± 10.40	60.69 ± 12.39	65.72 ± 12.97
収縮期血圧(mmHg)	平均値±標準偏差	131.3 ± 15.1	137.0 ± 11.8	135.7 ± 14.7	140.8 ± 17.0	136.2 ± 14.1	132.5 ± 18.8	138.6 ± 14.9	139.9 ± 15.8	134.0 ± 14.9	135.1 ± 15.8	137.7 ± 18.6	134.2 ± 16.3	135.7 ± 18.2	139.8 ± 19.3
拡張期血圧(mmHg)	平均値±標準偏差	71.1 ± 13.3	72.7 ± 13.9	72.8 ± 9.9	71.9 ± 10.2	72.1 ± 12.5	72.0 ± 9.8	74.5 ± 11.3	75.5 ± 11.5	69.1 ± 13.2	72.4 ± 11.7	73.1 ± 11.6	70.6 ± 11.9	70.2 ± 10.2	77.2 ± 11.1
eGFRcreat (mL/min/1.73 m²)	平均値±標準偏差	16.0 ± 6.4	18.5 ± 11.0	17.2 ± 7.4	18.7 ± 7.5	17.2 ± 8.1	15.8 ± 8.0	14.9 ± 5.8	14.3 ± 5.9	17.1 ± 7.2	16.2 ± 7.0	18.15 ± 8.65	18.48 ± 9.97	17.33 ± 8.50	--
	＜15	11 (47.8)	13 (54.2)	9 (37.5)	7 (30.4)	34 (44.2)	17 (65.4)	13 (50.0)	17 (63.0)	13 (48.1)	48 (53.3)	56 (42.4)	53 (49.5)	55 (50.5)	--
	15≦～＜30	11 (47.8)	8 (33.3)	13 (54.2)	14 (60.9)	37 (48.1)	5 (19.2)	13 (50.0)	9 (33.3)	11 (40.7)	34 (37.8)	66 (50.0)	40 (37.4)	46 (42.2)	--
	30≦	1 (4.3)	3 (12.5)	2 (8.3)	2 (8.7)	6 (7.8)	4 (15.4)	0	1 (3.7)	3 (11.1)	8 (8.9)	--	--	--	--
	30≦～＜45	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	8 (6.1)	12 (11.2)	5 (4.6)	--
	45≦～＜60	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2 (1.5)	2 (1.9)	3 (2.8)	--
	60≦	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0	0	0	--
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	8 (34.8)	10 (41.7)	6 (25.0)	6 (26.1)	27 (35.1)	11 (42.3)	10 (38.5)	4 (14.8)	11 (40.7)	31 (34.4)	28 (21.2)	29 (27.1)	23 (21.1)	17 (40.5)
	糖尿病性腎症	3 (13.0)	7 (29.2)	6 (25.0)	10 (43.5)	16 (20.8)	7 (26.9)	6 (23.1)	7 (25.9)	3 (11.1)	18 (20.0)	37 (28.0)	35 (32.7)	37 (33.9)	16 (38.1)
	腎硬化症	6 (26.1)	4 (16.7)	5 (20.8)	3 (13.0)	18 (23.4)	2 (7.7)	7 (26.9)	11 (40.7)	7 (25.9)	23 (25.6)	32 (24.2)	32 (29.9)	33 (30.3)	7 (16.7)
	他	6 (26.1)	3 (12.5)	7 (29.2)	4 (17.4)	16 (20.8)	6 (23.1)	3 (11.5)	5 (18.5)	6 (22.2)	18 (20.0)	35 (26.5)	11 (10.3)	16 (14.7)	2 (4.8)

例数（%），DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし
*1：本剤が投与されたすべての被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の本剤投与被験者）を含む。
Source：CTD5.3.5.1-1 14.1.1，14.5.1，14.9.1，14.13.1，CTD5.3.5.1-2 14.1.4，CTD5.3.5.2-6 14.1.4，CTD5.3.5.2-7 14.2.2

付表 2　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の主な被験者背景（各試験，安全性解析対象集団）　（続き）

項目（単位）		PD 患者
		MBA4-3
投与群		JTZ-951
例数		42
腹膜透析歴（年）	平均値±標準偏差	4.01 ± 3.42
	＜1	2 (4.8)
	1≦～＜3	18 (42.9)
	3≦	22 (52.4)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-7 14.2.2

付表 2　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の主な被験者背景（各試験，安全性解析対象集団）　（続き）

項目（単位）		HD 患者												
		MBA3-2				MBA3-3					MBA4-2	MBA4-5		MBA4-6
		初期投与期			継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群		2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	本剤	本剤	DA	本剤
例数		24	24	23	50	22	21	20	22	63	136	87	86	34
年齢	平均値±標準偏差	68.8 ± 8.4	66.9 ± 11.0	62.7 ± 10.6	65.9 ± 10.5	60.7 ± 13.0	61.4 ± 8.6	66.1 ± 9.3	61.8 ± 13.4	62.8 ± 11.0	64.3 ± 10.3	63.3 ± 10.8	64.8 ± 10.3	64.7 ± 10.0
性別	男性	9 (37.5)	11 (45.8)	13 (56.5)	25 (50.0)	15 (68.2)	16 (76.2)	14 (70.0)	17 (77.3)	47 (74.6)	82 (60.3)	62 (71.3)	61 (70.9)	25 (73.5)
	女性	15 (62.5)	13 (54.2)	10 (43.5)	25 (50.0)	7 (31.8)	5 (23.8)	6 (30.0)	5 (22.7)	16 (25.4)	54 (39.7)	25 (28.7)	25 (29.1)	9 (26.5)
閉経[女性のみ]	閉経前	1 (6.7)	0	0	0	2 (28.6)	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (12.5)	7 (13.0)	3 (12.0)	0	2 (22.2)
	閉経後	14 (93.3)	13 (100.0)	10 (100.0)	25 (100.0)	5 (71.4)	4 (80.0)	6 (100.0)	4 (80.0)	14 (87.5)	47 (87.0)	22 (88.0)	25 (100.0)	7 (77.8)
体重[*2]	平均値±標準偏差	55.87 ± 10.46	56.45 ± 14.95	59.33 ± 8.18	58.17 ± 12.39	58.15 ± 11.62	64.47 ± 12.87	58.76 ± 11.12	61.51 ± 11.66	61.50 ± 11.99	61.14 ± 12.73	63.04 ± 11.44	62.47 ± 12.90	63.46 ± 15.05
収縮期血圧(mmHg)	平均値±標準偏差	146.5 ± 21.3	150.7 ± 16.4	149.3 ± 16.2	147.0 ± 17.6	147.0 ± 13.5	152.4 ± 26.7	144.4 ± 23.0	152.4 ± 21.2	151.7 ± 22.2	154.2 ± 20.6	149.7 ± 21.3	145.8 ± 21.4	146.7 ± 19.1
拡張期血圧(mmHg)	平均値±標準偏差	76.0 ± 11.1	79.8 ± 9.5	81.3 ± 12.5	78.2 ± 11.4	81.6 ± 11.4	85.5 ± 14.3	77.9 ± 12.1	81.5 ± 12.2	83.0 ± 12.5	82.5 ± 11.4	80.1 ± 12.8	77.3 ± 11.1	78.3 ± 8.8
CKD原疾患	慢性糸球体腎炎	7 (29.2)	9 (37.5)	5 (21.7)	12 (24.0)	6 (27.3)	12 (57.1)	12 (60.0)	8 (36.4)	26 (41.3)	49 (36.0)	29 (33.3)	27 (31.4)	6 (17.6)
	糖尿病性腎症	7 (29.2)	6 (25.0)	10 (43.5)	21 (42.0)	2 (9.1)	4 (19.0)	6 (30.0)	8 (36.4)	14 (22.2)	43 (31.6)	32 (36.8)	36 (41.9)	14 (41.2)
	腎硬化症	5 (20.8)	4 (16.7)	4 (17.4)	7 (14.0)	6 (27.3)	2 (9.5)	0	4 (18.2)	11 (17.5)	17 (12.5)	7 (8.0)	10 (11.6)	8 (23.5)
	他	5 (20.8)	5 (20.8)	4 (17.4)	10 (20.0)	8 (36.4)	3 (14.3)	2 (10.0)	2 (9.1)	12 (19.0)	27 (19.9)	19 (21.8)	13 (15.1)	6 (17.6)
血液透析歴(年)	平均値±標準偏差	8.39 ± 7.07	8.62 ± 4.40	7.30 ± 7.61	7.88 ± 6.04	8.72 ± 6.60	6.69 ± 5.40	10.06 ± 7.50	9.74 ± 7.50	9.16 ± 6.81	7.76 ± 7.62	8.55 ± 7.41	7.56 ± 6.91	2.093 ± 2.531
	＜1	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.3)	3 (6.0)	0	1 (4.8)	0	0	1 (1.6)	13 (9.6)	2 (2.3)	8 (9.3)	15 (44.1)
	1≦～＜10	14 (58.3)	13 (54.2)	19 (82.6)	32 (64.0)	14 (63.6)	14 (66.7)	12 (60.0)	13 (59.1)	38 (60.3)	87 (64.0)	56 (64.4)	56 (65.1)	19 (55.9)
	10≦	8 (33.3)	10 (41.7)	3 (13.0)	15 (30.0)	8 (36.4)	6 (28.6)	8 (40.0)	9 (40.9)	24 (38.1)	36 (26.5)	29 (33.3)	22 (25.6)	0

例数（%）
*1：本剤が投与されたすべての被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の JTZ-951 投与被験者）を含む。
*2：透析施行前の体重
Source：CTD5.3.5.2-3 14.1.1，14.5.1，CTD5.3.5.1-3 14.1.1，14.5.1，CTD5.3.5.1-4 14.1.2，CTD5.3.5.2-4 14.1.2，CTD5.3.5.2-5 14.1.2

付表 3　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験での前治療（各試験，安全性解析対象集団）

項目（単位）			保存期 CKD 患者													PD 患者
			MBA3-1										MBA4-1	MBA4-4		MBA4-3
			ESA 未治療患者					ESA 治療患者								
			初期投与期				継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群			プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	JTZ-951[*1]	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	JTZ-951[*1]	JTZ-951	JTZ-951	DA	JTZ-951
例数			23	24	24	23	77	26	26	27	27	90	132	107	109	42
前観察期の静注鉄剤の投与	有		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0	--	--	--
	無		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	132 (100.0)	--	--	--
前観察期の経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与[*2]	両剤投与		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0	0	0	1 (2.4)
	経口鉄剤のみ投与		5 (21.7)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.3)	10 (13.0)	3 (11.5)	3 (11.5)	2 (7.4)	4 (14.8)	9 (10.0)	27 (20.5)	16 (15.0)	20 (18.3)	4 (9.5)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2 (1.5)	1 (0.9)	0	11 (26.2)
	無		18 (78.3)	22 (91.7)	22 (91.7)	22 (95.7)	67 (87.0)	23 (88.5)	23 (88.5)	25 (92.6)	23 (85.2)	81 (90.0)	103 (78.0)	90 (84.1)	89 (81.7)	26 (61.9)
前観察期の ESA の投与	有		--	--	--	--	--	治療	治療	治療	治療	治療	90 (68.2)	57 (53.3)	57 (52.3)	41 (97.6)
	無		未治療	未治療	未治療	未治療	未治療	--	--	--	--	--	42 (31.8)	50 (46.7)	52 (47.7)	1 (2.4)
	種類別 rHuEPO	有	--	--	--	--	--	1 (3.8)	2 (7.7)	2 (7.4)	3 (11.1)	7 (7.8)	3 (2.3)	0	1 (0.9)	0
		無	--	--	--	--	--	25 (96.2)	24 (92.3)	25 (92.6)	24 (88.9)	83 (92.2)	129 (97.7)	107 (100.0)	108 (99.1)	42 (100.0)
	ダルベポエチンアルファ	有	--	--	--	--	--	13 (50.0)	9 (34.6)	14 (51.9)	11 (40.7)	43 (47.8)	43 (32.6)	27 (25.2)	34 (31.2)	14 (33.3)
		無	--	--	--	--	--	13 (50.0)	17 (65.4)	13 (48.1)	16 (59.3)	47 (52.2)	89 (67.4)	80 (74.8)	75 (68.8)	28 (66.7)
	エポエチンベータペゴル	有	--	--	--	--	--	12 (46.2)	15 (57.7)	11 (40.7)	13 (48.1)	40 (44.4)	44 (33.3)	30 (28.0)	22 (20.2)	27 (64.3)
		無	--	--	--	--	--	14 (53.8)	11 (42.3)	16 (59.3)	14 (51.9)	50 (55.6)	88 (66.7)	77 (72.0)	87 (79.8)	15 (35.7)

例数（%）
DA：ダルベポエチンアルファ，－：該当なし
*1：本剤が投与されたすべての被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の本剤投与被験者）を含む。
*2：MBA3-1 試験では鉄含有高リン血症治療剤の投与有無を集計していない
Source：CTD5.3.5.1-1 14.1.1，14.5.1，14.9.1，14.13.1，CTD5.3.5.1-2 14.1.4，CTD5.3.5.2-6 14.1.4，CTD5.3.5.2-7 14.2.2

付表 3　臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験での前治療（各試験，安全性解析対象集団）（続き）

項目（単位）			HD 患者												
			MBA3-2				MBA3-3					MBA4-2	MBA4-5		MBA4-6
			初期投与期			継続投与期移行被験者	初期投与期				継続投与期移行被験者				
投与群			2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	プラセボ	2 mg	4 mg	6 mg	本剤[*1]	本剤	本剤	DA	本剤
例数			24	24	23	50	22	21	20	22	63	136	87	86	34
前観察期の静注鉄剤の投与	有		--	--	--	--	--	--	--	--	--	33 (24.3)	0	0	--
	無		--	--	--	--	--	--	--	--	--	103 (75.7)	87 (100.0)	86 (100.0)	--
前観察期の経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与[*2]	両剤投与		--	--	--	--	--	--	--	--	--	1 (0.7)	0	2 (2.3)	0
	経口鉄剤のみ投与		2 (8.3)	0	1 (4.3)	1 (2.0)	2 (9.1)	1 (4.8)	0	0	3 (4.8)	7 (5.1)	3 (3.4)	2 (2.3)	3 (8.8)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		--	--	--	--	--	--	--	--	--	40 (29.4)	36 (41.4)	25 (29.1)	9 (26.5)
	無		22 (91.7)	24 (100.0)	22 (95.7)	49 (98.0)	20 (90.9)	20 (95.2)	20 (100.0)	22 (100.0)	60 (95.2)	88 (64.7)	48 (55.2)	57 (66.3)	22 (64.7)
前観察期のESAの投与	有		休薬[*3]	休薬[*3]	休薬[*3]	休薬[*3]	治療	治療	治療	治療	治療	治療	治療	治療	--
	無		--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	未治療
	種類別 rHuEPO	有	13 (54.2)	13 (54.2)	15 (65.2)	30 (60.0)	10 (45.5)	11 (52.4)	9 (45.0)	10 (45.5)	30 (47.6)	65 (47.8)	45 (51.7)	40 (46.5)	--
		無	11 (45.8)	11 (45.8)	8 (34.8)	20 (40.0)	12 (54.5)	10 (47.6)	11 (55.0)	12 (54.5)	33 (52.4)	71 (52.2)	42 (48.3)	46 (53.5)	--
	ダルベポエチンアルファ	有	7 (29.2)	9 (37.5)	5 (21.7)	16 (32.0)	10 (45.5)	10 (47.6)	10 (50.0)	9 (40.9)	29 (46.0)	48 (35.3)	42 (48.3)	46 (53.5)	--
		無	17 (70.8)	15 (62.5)	18 (78.3)	34 (68.0)	12 (54.5)	11 (52.4)	10 (50.0)	13 (59.1)	34 (54.0)	88 (64.7)	45 (51.7)	40 (46.5)	–
	エポエチンベータペゴル	有	4 (16.7)	3 (12.5)	3 (13.0)	5 (10.0)	2 (9.1)	0	1 (5.0)	3 (13.6)	4 (6.3)	23 (16.9)	--	--	--
		無	20 (83.3)	21 (87.5)	20 (87.0)	45 (90.0)	20 (90.9)	21 (100.0)	19 (95.0)	19 (86.4)	59 (93.7)	113 (83.1)	--	--	--

例数（%）
DA：ダルベポエチンアルファ，--：該当なし
*1：本剤が投与されたすべての被験者。プラセボ開始群（プラセボ投与終了後の本剤投与被験者）を含む。
*2：MBA3-2 試験，MBA3-3 試験では鉄含有高リン血症治療剤の投与有無を集計していない
*3：投与開始前に ESA を 7 日間以上休薬
Source：CTD5.3.5.2-3 14.1.1，14.5.1，CTD5.3.5.1-3 14.1.1，14.5.1，CTD5.3.5.1-4 14.1.2，CTD5.3.5.2-4 14.1.2，CTD5.3.5.2-5 14.1.2

2.7.4.7.2 保存期 CKD 患者全期間併合及び HD 患者全期間併合の発現時期別の有害事象

付表 4 保存期 CKD 患者全期間併合での発現時期別の有害事象（全期間での発現率が 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	発現時期*1					
	0～4 週 (N = 436)	4～12 週 (N = 435)	12～24 週 (N = 402)	24 週～36 週 (N = 373)	36～48 週 (N = 136)	48 週～ (N = 99)
合計	87 (20.0)	166 (38.2)	176 (43.8)	120 (32.2)	52 (38.2)	21 (21.2)
胃腸障害	18 (4.1)	23 (5.3)	31 (7.7)	20 (5.4)	6 (4.4)	1 (1.0)
便秘	2 (0.5)	6 (1.4)	7 (1.7)	3 (0.8)	2 (1.5)	0
下痢	3 (0.7)	5 (1.1)	5 (1.2)	4 (1.1)	1 (0.7)	0
悪心	4 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.9)	13 (3.0)	9 (2.2)	6 (1.6)	5 (3.7)	2 (2.0)
浮腫	1 (0.2)	4 (0.9)	5 (1.2)	0	1 (0.7)	2 (2.0)
感染症および寄生虫症	23 (5.3)	63 (14.5)	69 (17.2)	34 (9.1)	19 (14.0)	6 (6.1)
気管支炎	0	4 (0.9)	6 (1.5)	0	1 (0.7)	0
上咽頭炎	15 (3.4)	35 (8.0)	36 (9.0)	25 (6.7)	12 (8.8)	2 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)	12 (2.8)	15 (3.7)	10 (2.7)	7 (5.1)	4 (4.0)
挫傷	0	4 (0.9)	6 (1.5)	3 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.0)
臨床検査	7 (1.6)	20 (4.6)	21 (5.2)	14 (3.8)	6 (4.4)	0
血圧上昇	1 (0.2)	7 (1.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.7)	0
フィブリン D ダイマー増加	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.7)	0
代謝および栄養障害	9 (2.1)	14 (3.2)	20 (5.0)	15 (4.0)	7 (5.1)	2 (2.0)
高カリウム血症	2 (0.5)	6 (1.4)	5 (1.2)	3 (0.8)	2 (1.5)	2 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (1.8)	14 (3.2)	21 (5.2)	4 (1.1)	9 (6.6)	1 (1.0)
関節痛	3 (0.7)	2 (0.5)	4 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (1.0)
背部痛	0	4 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.5)	0
神経系障害	5 (1.1)	8 (1.8)	13 (3.2)	6 (1.6)	1 (0.7)	0
浮動性めまい	3 (0.7)	4 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.7)	0
腎および尿路障害	4 (0.9)	5 (1.1)	7 (1.7)	6 (1.6)	6 (4.4)	4 (4.0)
慢性腎臓病	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	0	5 (3.7)	3 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	10 (2.3)	18 (4.1)	12 (3.0)	14 (3.8)	4 (2.9)	2 (2.0)
湿疹	3 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.7)	4 (1.1)	1 (0.7)	0
そう痒症	1 (0.2)	5 (1.1)	0	3 (0.8)	1 (0.7)	0
血管障害	4 (0.9)	11 (2.5)	10 (2.5)	3 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.0)
高血圧	2 (0.5)	9 (2.1)	10 (2.5)	3 (0.8)	1 (0.7)	0

例数（%）
0～4 週：Day 1～28，4～12 週：Day 29～84，12～24 週：Day 85～168，24～36 週：Day 169～252
*1：異なる発現時期に同一被験者で同一の基本語（PT）の有害事象が発現した場合，初回発現以外の有害事象もすべて集計した。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-1 抜粋

付表 5　HD 患者全期間併合での発現時期別の有害事象（全期間での発現率が 2%以上）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	発現時期*1					
	0～4 週 (N = 407)	4～12 週 (N = 403)	12～24 週 (N = 370)	24～36 週 (N = 344)	36～48 週 (N = 128)	48 週～ (N = 118)
合計	146 (35.9)	231 (57.3)	232 (62.7)	166 (48.3)	75 (58.6)	53 (44.9)
眼障害	3 (0.7)	17 (4.2)	17 (4.6)	21 (6.1)	7 (5.5)	5 (4.2)
結膜出血	2 (0.5)	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
ドライアイ	0	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.6)	3 (2.3)	0
網膜出血	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	6 (1.7)	0	0
胃腸障害	37 (9.1)	61 (15.1)	60 (16.2)	30 (8.7)	19 (14.8)	10 (8.5)
便秘	4 (1.0)	7 (1.7)	5 (1.4)	5 (1.5)	1 (0.8)	0
齲歯	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
下痢	8 (2.0)	18 (4.5)	12 (3.2)	5 (1.5)	5 (3.9)	4 (3.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (1.1)	3 (0.9)	1 (0.8)	0
大腸ポリープ	3 (0.7)	0	3 (0.8)	2 (0.6)	0	0
悪心	4 (1.0)	3 (0.7)	5 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.8)	0
嘔吐	7 (1.7)	10 (2.5)	11 (3.0)	3 (0.9)	6 (4.7)	3 (2.5)
感染症および寄生虫症	34 (8.4)	85 (21.1)	104 (28.1)	59 (17.2)	37 (28.9)	24 (20.3)
気管支炎	0	4 (1.0)	5 (1.4)	5 (1.5)	0	2 (1.7)
膀胱炎	1 (0.2)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.8)	2 (1.7)
胃腸炎	2 (0.5)	5 (1.2)	9 (2.4)	3 (0.9)	2 (1.6)	0
インフルエンザ	2 (0.5)	2 (0.5)	9 (2.4)	3 (0.9)	1 (0.8)	4 (3.4)
上咽頭炎	26 (6.4)	56 (13.9)	66 (17.8)	27 (7.8)	22 (17.2)	14 (11.9)
歯周炎	1 (0.2)	3 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.9)	0	0
咽頭炎	1 (0.2)	4 (1.0)	9 (2.4)	1 (0.3)	5 (3.9)	2 (1.7)
肺炎	1 (0.2)	2 (0.5)	4 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
上気道感染	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (1.1)	6 (1.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	27 (6.6)	52 (12.9)	61 (16.5)	43 (12.5)	16 (12.5)	15 (12.7)
挫傷	6 (1.5)	11 (2.7)	12 (3.2)	10 (2.9)	3 (2.3)	6 (5.1)
処置による低血圧	1 (0.2)	0	7 (1.9)	3 (0.9)	0	0
シャント閉塞	5 (1.2)	7 (1.7)	4 (1.1)	7 (2.0)	0	0
シャント狭窄	5 (1.2)	12 (3.0)	18 (4.9)	10 (2.9)	9 (7.0)	6 (5.1)
皮膚擦過傷	1 (0.2)	8 (2.0)	6 (1.6)	6 (1.7)	2 (1.6)	3 (2.5)
創傷	3 (0.7)	5 (1.2)	4 (1.1)	0	0	1 (0.8)
臨床検査	3 (0.7)	8 (2.0)	13 (3.5)	14 (4.1)	1 (0.8)	1 (0.8)
フィブリン D ダイマー増加	0	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.2)	0	0
代謝および栄養障害	3 (0.7)	8 (2.0)	10 (2.7)	5 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.7)
高リン酸塩血症	0	3 (0.7)	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (3.2)	33 (8.2)	40 (10.8)	25 (7.3)	14 (10.9)	5 (4.2)
関節痛	1 (0.2)	4 (1.0)	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (1.6)	0
背部痛	2 (0.5)	7 (1.7)	9 (2.4)	1 (0.3)	2 (1.6)	2 (1.7)
筋痙縮	3 (0.7)	7 (1.7)	3 (0.8)	2 (0.6)	2 (1.6)	1 (0.8)
筋肉痛	0	2 (0.5)	2 (0.5)	5 (1.5)	1 (0.8)	0
四肢痛	3 (0.7)	3 (0.7)	4 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.8)

例数（%）
0～4 週：Day 1～28，4～12 週：Day 29～84，12～24 週：Day 85～168，24～36 週：Day 169～252，36～48 週：Day 253～336，48～：Day 337～
*1：異なる発現時期に同一被験者で同一の基本語（PT）の有害事象が発現した場合，初回発現以外の有害事象もすべて集計した。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-1 抜粋

付表 5　HD 患者全期間併合での発現時期別の有害事象（全期間での発現率が 2%以上）（続き）

有害事象名 SOC／PT (MedDRA/J V.22.0)	発現時期*1					
	0～4 週 (N = 407)	4～12 週 (N = 403)	12～24 週 (N = 370)	24～36 週 (N = 344)	36～48 週 (N = 128)	48 週～ (N = 118)
神経系障害	7 (1.7)	17 (4.2)	15 (4.1)	8 (2.3)	6 (4.7)	3 (2.5)
浮動性めまい	1 (0.2)	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (2.7)	20 (5.0)	20 (5.4)	18 (5.2)	8 (6.3)	7 (5.9)
咳嗽	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0
口腔咽頭痛	3 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.6)	0	1 (0.8)
上気道の炎症	5 (1.2)	3 (0.7)	8 (2.2)	6 (1.7)	8 (6.3)	2 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	15 (3.7)	23 (5.7)	32 (8.6)	18 (5.2)	10 (7.8)	7 (5.9)
接触皮膚炎	0	3 (0.7)	5 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
湿疹	2 (0.5)	4 (1.0)	4 (1.1)	2 (0.6)	0	1 (0.8)
皮下出血	4 (1.0)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.8)	0
そう痒症	2 (0.5)	2 (0.5)	10 (2.7)	1 (0.3)	3 (2.3)	0
皮膚剥脱	0	1 (0.2)	2 (0.5)	4 (1.2)	3 (2.3)	3 (2.5)
血管障害	7 (1.7)	14 (3.5)	12 (3.2)	5 (1.5)	2 (1.6)	2 (1.7)
高血圧	4 (1.0)	6 (1.5)	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.8)
内出血	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.8)

例数（%）
0～4 週：Day 1～28，4～12 週：Day 29～84，12～24 週：Day 85～168，24～36 週：Day 169～252，36～48 週：Day 253～336，48～：Day 337～
*1：異なる発現時期に同一被験者で同一の基本語（PT）の有害事象が発現した場合，初回発現以外の有害事象もすべて集計した。
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 23-1 抜粋

2.7.4.7.3 保存期 CKD 患者全期間併合及び HD 患者全期間併合の発現時用量別の有害事象

付表 6　保存期 CKD 患者全期間併合での発現時用量別の有害事象
（全期間での発現率が 2%以上）

有害事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	用量*1					
	休薬中 (N = 49)	1 mg (N = 71)	2 mg (N = 343)	4 mg (N = 302)	6 mg (N = 128)	8 mg (N = 26)
上咽頭炎	2 (4.1)	7 (9.9)	45 (13.1)	43 (14.2)	11 (8.6)	3 (11.5)
高血圧	1 (2.0)	1 (1.4)	10 (2.9)	9 (3.0)	3 (2.3)	0
便秘	1 (2.0)	0	5 (1.5)	9 (3.0)	5 (3.9)	0
高カリウム血症	0	0	8 (2.3)	5 (1.7)	4 (3.1)	1 (3.8)
下痢	0	1 (1.4)	7 (2.0)	6 (2.0)	2 (1.6)	1 (3.8)
挫傷	0	2 (2.8)	7 (2.0)	5 (1.7)	1 (0.8)	0
浮腫	0	0	5 (1.5)	6 (2.0)	1 (0.8)	1 (3.8)
慢性腎臓病	2 (4.1)	2 (2.8)	6 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.8)	0
気管支炎	0	2 (2.8)	4 (1.2)	4 (1.3)	1 (0.8)	0
湿疹	0	1 (1.4)	6 (1.7)	4 (1.3)	0	0
浮動性めまい	0	1 (1.4)	8 (2.3)	2 (0.7)	0	0
背部痛	0	1 (1.4)	4 (1.2)	5 (1.7)	0	0
そう痒症	0	1 (1.4)	4 (1.2)	3 (1.0)	1 (0.8)	0
関節痛	0	0	4 (1.2)	4 (1.3)	1 (0.8)	0
フィブリン D ダイマー増加	1 (2.0)	0	4 (1.2)	3 (1.0)	2 (1.6)	0
血圧上昇	0	2 (2.8)	6 (1.7)	2 (0.7)	0	0
悪心	0	1 (1.4)	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (3.1)	0

例数（%）
*1：各発現時用量の例数は，一度でも該当用量を処方された被験者とした
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 24-1 抜粋

付表 7　HD 患者全期間併合での発現時用量別の有害事象（全期間での発現率が 2%以上）

有害事象名 PT (MedDRA/J V.22.0)	用量					
	休薬中 (N = 55)	1 mg (N = 71)	2 mg (N = 216)	4 mg (N = 373)	6 mg (N = 189)	8 mg (N = 86)
上咽頭炎	5 (9.1)	14 (19.7)	35 (16.2)	75 (20.1)	30 (15.9)	18 (20.9)
下痢	1 (1.8)	5 (7.0)	5 (2.3)	20 (5.4)	9 (4.8)	3 (3.5)
挫傷	2 (3.6)	2 (2.8)	5 (2.3)	19 (5.1)	10 (5.3)	5 (5.8)
シャント狭窄	2 (3.6)	5 (7.0)	10 (4.6)	21 (5.6)	7 (3.7)	3 (3.5)
嘔吐	2 (3.6)	4 (5.6)	5 (2.3)	14 (3.8)	6 (3.2)	3 (3.5)
上気道の炎症	2 (3.6)	3 (4.2)	11 (5.1)	7 (1.9)	5 (2.6)	0
皮膚擦過傷	2 (3.6)	0	5 (2.3)	9 (2.4)	4 (2.1)	2 (2.3)
背部痛	2 (3.6)	2 (2.8)	9 (4.2)	8 (2.1)	1 (0.5)	0
便秘	1 (1.8)	0	7 (3.2)	5 (1.3)	3 (1.6)	3 (3.5)
インフルエンザ	0	4 (5.6)	3 (1.4)	8 (2.1)	2 (1.1)	2 (2.3)
シャント閉塞	0	2 (2.8)	2 (0.9)	9 (2.4)	4 (2.1)	3 (3.5)
咽頭炎	1 (1.8)	3 (4.2)	3 (1.4)	7 (1.9)	4 (2.1)	2 (2.3)
胃腸炎	1 (1.8)	2 (2.8)	3 (1.4)	6 (1.6)	1 (0.5)	5 (5.8)
そう痒症	1 (1.8)	3 (4.2)	6 (2.8)	5 (1.3)	2 (1.1)	0
筋痙縮	0	0	7 (3.2)	7 (1.9)	2 (1.1)	1 (1.2)
高血圧	0	0	2 (0.9)	9 (2.4)	2 (1.1)	2 (2.3)
気管支炎	0	0	4 (1.9)	5 (1.3)	4 (2.1)	2 (2.3)
悪心	2 (3.6)	1 (1.4)	3 (1.4)	3 (0.8)	4 (2.1)	1 (1.2)
四肢痛	0	2 (2.8)	3 (1.4)	6 (1.6)	2 (1.1)	1 (1.2)
創傷	0	0	1 (0.5)	8 (2.1)	2 (1.1)	1 (1.2)
皮膚剥脱	0	1 (1.4)	2 (0.9)	6 (1.6)	3 (1.6)	1 (1.2)
湿疹	0	4 (5.6)	1 (0.5)	7 (1.9)	1 (0.5)	0
関節痛	0	3 (4.2)	3 (1.4)	5 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.2)
接触皮膚炎	0	1 (1.4)	5 (2.3)	4 (1.1)	1 (0.5)	0
口腔咽頭痛	0	0	4 (1.9)	4 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)
浮動性めまい	0	1 (1.4)	2 (0.9)	3 (0.8)	1 (0.5)	2 (2.3)
網膜出血	0	0	2 (0.9)	2 (0.5)	0	1 (1.2)
齲歯	0	0	4 (1.9)	4 (1.1)	1 (0.5)	0
歯周炎	0	1 (1.4)	6 (2.8)	3 (0.8)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.4)	3 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.5)	1 (1.2)
皮下出血	2 (3.6)	0	2 (0.9)	6 (1.6)	0	0
ドライアイ	1 (1.8)	0	1 (0.5)	5 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.2)
筋肉痛	1 (1.8)	1 (1.4)	1 (0.5)	6 (1.6)	1 (0.5)	0
処置による低血圧	0	2 (2.8)	1 (0.5)	5 (1.3)	1 (0.5)	2 (2.3)
結膜出血	0	1 (1.4)	3 (1.4)	4 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.2)
肺炎	1 (1.8)	0	3 (1.4)	6 (1.6)	1 (0.5)	0
上気道感染	0	0	1 (0.5)	4 (1.1)	3 (1.6)	2 (2.3)
フィブリン D ダイマー増加	0	0	0	1 (0.3)	4 (2.1)	2 (2.3)
膀胱炎	0	0	2 (0.9)	4 (1.1)	0	1 (1.2)
高リン酸塩血症	0	0	3 (1.4)	4 (1.1)	0	1 (1.2)
大腸ポリープ	0	1 (1.4)	0	5 (1.3)	0	1 (1.2)
咳嗽	0	0	4 (1.9)	0	2 (1.1)	1 (1.2)
内出血	1 (1.8)	0	1 (0.5)	3 (0.8)	0	3 (3.5)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.3-2 Table 24-1 抜粋

2.7.4.7.4 重篤な有害事象の一覧

付表 8　安全性評価の対象とした保存期 CKD 患者対象試験での重篤な有害事象の一覧

前期第 II 相 貧血改善試験［MBA2-2］

被験者識別コード（性別/年齢）	用量	有害事象名 PT（MedDRA/J V.16.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/72 歳）	3 mg*1	間質性肺疾患	25	中等度	関連あるかもしれない	投与中止	回復したが後遺症あり	62
[redacted]（男性/74 歳）	1 mg*1	うっ血性心不全	14	中等度	関連なし	投与中止	軽快	-
[redacted]（男性/70 歳）	5 mg*2	心不全	49	中等度	関連なし	非該当*2	回復	18
[redacted]（女性/62 歳）	1 mg*1	嘔吐	1	中等度	関連あるかもしれない	投与中止	回復	3

*1：発現時用量
*2：治験薬投与終了後の発現
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.16-15
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-1 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

後期第 II 相 貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1，ESA 未治療患者，初期投与期］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/68 歳）	4 mg 投与群	末梢動脈閉塞性疾患	22	中等度	関連なし	変更せず	有	軽快	–*1

*1：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-44
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-1 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

後期第 II 相 貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1，ESA 未治療患者，継続投与期］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	JTZ-951 投与開始後日数（Day）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/68 歳）	4 mg 開始群	末梢動脈閉塞性疾患*1	22	22	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*4
[redacted]（男性/79 歳）	4 mg 開始群	鼠径ヘルニア	127	127	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*4
[redacted]（女性/81 歳）	2 mg 開始群	大動脈解離	74	74	休薬中	高度	関連なし	投与中止	有	軽快	–*4
[redacted]（男性/82 歳）	2 mg 開始群	大腸ポリープ *1,*2	21	21	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*4
		結腸癌	126	126	–*3	軽度	関連なし	非該当*3	有	回復	90
[redacted]（女性/67 歳）	4 mg 開始群	うっ血性心不全	58	58	4 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	–*4

*1：初期投与期で発現
*2：初期投与期では非重篤とされていたが，継続投与期に重篤に変更
*3：治験薬投与中止後の発現
*4：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-53
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-1 14.12.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

後期第 II 相 貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1，ESA 治療患者，初期投与期］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/78 歳）	4 mg 投与群	網膜剥離	28	中等度	関連なし	変更せず	有	未回復	–*2
[redacted]（男性/63 歳）	プラセボ投与群	洞停止	5	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	4
		腎不全	7	中等度	関連なし	非該当*1	有	未回復	–*2
		心不全	7	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	5
[redacted]（女性/70 歳）	2 mg 投与群	気管支炎	40	中等度	関連なし	変更せず	有	未回復	–*2
[redacted]（男性/53 歳）	4 mg 投与群	腎嚢胞感染	56	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	23

*1：治験薬投与中止後又は終了後の発現
*2：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-60
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-1 14.8.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

後期第 II 相 貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1，ESA 治療患者，継続投与期］

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.18.0)	JTZ-951 投与開始後日数 (Day)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/78 歳)	4 mg 開始群	網膜剥離*1	28	28	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復*1	56
[redacted](女性/76 歳)	6 mg 開始群	半月板損傷	135	135	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*2
[redacted](男性/70 歳)	2 mg 開始群	骨癌	208	208	2 mg	中等度	関連あり	投与量変更せず	有	未回復	–*2
[redacted](女性/70 歳)	2 mg 開始群	細菌性気管支炎*3	40	40	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復*3	18
[redacted](女性/73 歳)	2 mg 開始群	末梢性浮腫	142	142	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	20
[redacted](女性/60 歳)	6 mg 開始群	急性膵炎	142	142	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*2
[redacted](女性/81 歳)	プラセボ開始群	腎盂腎炎	61	104	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	27
		敗血症	148	191	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	39
		腎後性腎不全	112	155	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	130
[redacted](男性/67 歳)	2 mg 開始群	意識消失	155	155	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	4
[redacted](男性/74 歳)	プラセボ開始群	深部静脈血栓症	14	57	4 mg	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	106
[redacted](男性/83 歳)	6 mg 開始群	完全房室ブロック	195	195	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	12
		サルコイドーシス	196	196	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*2
[redacted](女性/57 歳)	4 mg 開始群	腸炎	131	131	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	60

*1：初期投与期に発現，継続投与期に回復
*2：調査期間以降も継続
*3：初期投与期に発現，初期投与期の事象名は気管支炎，継続投与期に回復
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-68
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-1 14.16.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 比較試験（貧血改善／切替え／維持） [MBA4-4]

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日(Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/74 歳)	JTZ-951	細菌性肺炎	142	1 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	14
[redacted](男性/78 歳)	DA	慢性腎臓病	155	180 μg /4 週	高度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted](男性/83 歳)	DA	胃癌	90	120 μg /2 週	高度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted](男性/78 歳)	DA	骨折	3	15 μg /4 週	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	--
		低体温	3	15 μg /4 週	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	2
[redacted](男性/68 歳)	JTZ-951	坐骨神経痛	60	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	無	回復	14
[redacted](男性/82 歳)	DA	心筋虚血	155	60 μg /4 週	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	--
[redacted](女性/70 歳)	DA	骨髄異形成症候群	88	60 μg /4 週	軽度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted](男性/74 歳)	JTZ-951	大腸ポリープ	7	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	194
[redacted](男性/67 歳)	JTZ-951	細菌性前立腺炎	115	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	23
[redacted](男性/75 歳)	DA	腎盂の悪性新生物	85	60 μg /4 週	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	81
[redacted](男性/78 歳)	JTZ-951	肺炎	76	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	11
[redacted](男性/55 歳)	DA	レジオネラ菌性肺炎	68	15 μg /2 週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	20
		蜂巣炎	173	--[*1]	高度	関連なし	非該当	有	軽快	--
[redacted](男性/63 歳)	JTZ-951	体液貯留	15	2 mg	中等度	関連あり	投与中止	有	軽快	--
[redacted](女性/69 歳)	JTZ-951	高カリウム血症	134	2 mg	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	43
[redacted](男性/77 歳)	JTZ-951	意識消失	122	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	2
[redacted](男性/75 歳)	DA	慢性腎臓病	141	120 μg /4 週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted](男性/59 歳)	JTZ-951	浮腫	57	2 mg	中等度	関連あり	投与量変更せず	有	回復	29
[redacted](男性/86 歳)	JTZ-951	肺炎	57	2 mg	中等度	関連あり	休薬	有	回復	18

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：治験薬投与終了後の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.13-41
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-2 14.3.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 比較試験（貧血改善／切替え／維持） [MBA4-4] （続き）

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted] (女性/79 歳)	DA	胃腸炎	6	30 μg /2 週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	8
[redacted] (男性/85 歳)	JTZ-951	低血糖	118	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	2
		心不全	118	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	18
		窒息	119	2 mg	高度	関連なし	休薬	有	回復	10
[redacted] (女性/70 歳)	DA	慢性腎臓病	134	60 μg /4 週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted] (男性/62 歳)	JTZ-951	慢性腎臓病	28	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted] (男性/83 歳)	DA	慢性腎臓病	53	15 μg /4 週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
		肺炎	79	--[*1]	中等度	関連なし	非該当	有	回復	17
[redacted] (男性/82 歳)	JTZ-951	胃潰瘍	126	6 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	51

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：治験薬投与終了後の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.13-41
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-2 14.3.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 長期投与試験［MBA4-1］

被験者識別コード(性別/年齢)	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日(Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](女性/71 歳)	咽頭炎	260	4 mg	軽度	関連なし	休薬	有	回復	24
[redacted](男性/76 歳)	十二指腸炎	182	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted](男性/75 歳)	慢性腎臓病	330	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	10
[redacted](女性/81 歳)	慢性心不全	225	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	20
[redacted](男性/80 歳)	高カリウム血症	337	2 mg	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	43
[redacted](女性/79 歳)	脊椎圧迫骨折	319	2 mg	中等度	関連なし	休薬	有	軽快	--
[redacted](女性/76 歳)	尿管狭窄	134	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted](男性/68 歳)	網膜剥離	246	0 mg*2	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復したが後遺症あり	141
[redacted](女性/70 歳)	大腿骨頚部骨折	269	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
	腰部脊柱管狭窄症	323	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted]*1(女性/8[redacted]歳)	慢性腎臓病	312	0 mg*2	中等度	関連なし	休薬	無	回復	52
[redacted](男性/73 歳)	大腸ポリープ	70	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	2
[redacted](女性/74 歳)	イレウス	108	2 mg	高度	関連なし	投与中止	有	回復	12
[redacted](男性/81 歳)	腎機能障害	29	2 mg	軽度	関連あり	投与中止	有	軽快	--
[redacted](男性/78 歳)	心房細動	18	--*3	中等度	関連なし	非該当	有	軽快	--
[redacted](男性/64 歳)	上部消化管出血	189	1 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	75
[redacted](男性/66 歳)	抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	106	2 mg	中等度	関連あり	投与中止	有	未回復	--
[redacted](男性/82 歳)	うっ血性心不全	359	8 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	19
[redacted](女性/68 歳)	低ナトリウム血症	82	1 mg	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	28

安全性解析対象集団
*1：死亡した被験者，*2：休薬中の発現，*3：治験薬投与終了後の発現
Source：2.7.6 表 2.7.6.21-26
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-6 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 長期投与試験［MBA4-1］（続き）

被験者識別コード（性別/年齢）	有害事象名 PT（MedDRA/J V.20.0）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/66 歳）	蜂巣炎	120	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	35
[redacted]（男性/76 歳）	胆管炎	150	0 mg*2	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	19
	敗血症性ショック	151	0 mg*2	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	4
[redacted]（女性/75 歳）	腎機能障害	31	2 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	未回復	--
[redacted]（女性/70 歳）	薬疹	30	4 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	--
	白血球数減少	148	0 mg*2	高度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
	関節リウマチ	148	0 mg*2	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted]（女性/73 歳）	うっ血性心不全	281	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	29
[redacted]（男性/73 歳）	脱水	117	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	53
	栄養障害	117	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	53
[redacted]（男性/87 歳）	慢性腎臓病	306	2 mg	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	26
[redacted]（男性/71 歳）	慢性腎臓病	260	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	44
[redacted]（男性/69 歳）	慢性腎臓病	365	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	20
[redacted]（女性/70 歳）	心房細動	169	1 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
	洞結節機能不全	250	1 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted]（女性/77 歳）	腎機能障害	230	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted]（男性/70 歳）	てんかん	144	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	8
[redacted]*1（男性/6[redacted]歳）	腎盂腎炎	225	0 mg*2	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted]（男性/80 歳）	脊髄症	85	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
	心筋虚血	93	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	17

安全性解析対象集団
*1：死亡した被験者，*2：休薬中の発現
Source：2.7.6 表 2.7.6.21-26
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-6 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 長期投与試験［MBA4-1］（続き）

被験者識別コード（性別/年齢）	有害事象名 PT（MedDRA/J V.20.0）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/69 歳）	慢性腎臓病	51	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	9
[redacted]（男性/91 歳）	単径ヘルニア	249	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	97
[redacted]（女性/80 歳）	慢性腎臓病	33	2 mg	軽度	関連なし	投与中止	有	未回復	--
[redacted]（女性/60 歳）	心膜炎	108	6 mg	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	21
	急性心不全	190	8 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	3

安全性解析対象集団
Source：2.7.6 表 2.7.6.21-26
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-6 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

付表 9　安全性評価の対象とした PD 患者対象試験での重篤な有害事象の一覧

第 III 相 一般臨床試験［MBA4-3］

被験者識別コード(性別/年齢)	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/68 歳)	脊椎圧迫骨折	57	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
	腹膜炎	134	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	31
	脳梗塞	358	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
	末梢動脈閉塞性疾患	405	--[*2]	中等度	関連なし	非該当	有	未回復	--
[redacted](男性/77 歳)	肺炎	252	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	10
	体液貯留	252	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	10
	大動脈弁狭窄	309	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	32
	冠動脈狭窄	309	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	32
[redacted](男性/57 歳)	カテーテル留置部位感染	263	1 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	103
[redacted](男性/64 歳)	カテーテル留置部位感染	185	6 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	32
	腹膜炎	224	6 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	22
[redacted](男性/67 歳)	腹膜炎	22	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	86
	腎細胞癌	34	4 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	--
[redacted][*1](女性/5[redacted]歳)	悪心	236	8 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	15
[redacted][*1](女性/6[redacted]歳)	うっ血性心不全	312	2 mg	高度	関連なし	投与中止	有	未回復	--
[redacted](男性/76 歳)	挫傷	259	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	44
[redacted](男性/76 歳)	腎癌	260	0 mg[*3]	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	85
[redacted](男性/70 歳)	心不全	13	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	16
	黄斑円孔	141	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	26
	白内障	141	6 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	26

安全性解析対象集団
*1：死亡した被験者，*2：治験薬投与終了後の発現，*3：休薬中の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-37
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-7 14.6.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 一般臨床試験［MBA4-3］（続き）

被験者識別コード（性別/年齢）	有害事象名 PT（MedDRA/J V.20.0）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/59 歳）	冠動脈狭窄	71	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted]（男性/64 歳）	腹膜炎	60	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	31
	脱水	78	2 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	7
	発熱	76	2 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	16
[redacted]（男性/71 歳）	腹膜炎	72	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	43
[redacted]（男性/73 歳）	腹膜炎	48	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	16
	カテーテル留置部位感染	224	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	91
	肺炎	294	1 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	16
	うっ血性心不全	299	1 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	10
	医療機器関連感染	370	--[*1]	中等度	関連なし	非該当	有	軽快	--
[redacted]（男性/80 歳）	ウイルス性上気道感染	346	6 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	5
[redacted]（男性/52 歳）	高カリウム血症	255	2 mg	高度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	26
[redacted]（男性/68 歳）	腹膜炎	272	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	11
[redacted]（女性/50 歳）	慢性心不全	351	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	14

安全性解析対象集団
*1：治験薬投与終了後の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.22-37
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-7 14.6.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

付表 10 安全性評価の対象とした HD 患者対象試験での重篤な有害事象の一覧

後期第 II 相 貧血改善／維持試験［MBA3-2，初期投与期］

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.18.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（女性/74歳）	2 mg 投与群	胃癌	28	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	117

*1：治験薬投与中止後の発現
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.18-29
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-3 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

後期第 II 相 貧血改善／維持試験［MBA3-2，継続投与期］

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.18.0)	JTZ-951 投与開始後日数 (Day)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（女性/60歳）	4 mg 開始群	腰部脊柱管狭窄症	166	166	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*2
		変形性関節症	183	183	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	–*2
		足骨折	210	210	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	–*2
[redacted]（男性/80歳）	4 mg 開始群	心不全	176	176	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	無	回復	29
[redacted]（男性/67歳）	2 mg 開始群	大腸ポリープ	124	124	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1
		直腸 S 状結腸癌	124	124	4 mg	軽度	関連なし	投与中止	有	回復	1
[redacted]（男性/49歳）	6 mg 開始群	喘息	87	87	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	7
[redacted]（女性/74歳）	6 mg 開始群	末梢動脈閉塞性疾患	56	56	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	153
		冠動脈狭窄	196	196	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	27
		急性心筋梗塞	224	224	–*1	高度	関連なし	非該当*1	有	回復	13
[redacted]（女性/59歳）	6 mg 開始群	脳梗塞	199	199	6 mg	軽度	関連なし	投与中止	有	回復	13
[redacted]（女性/75歳）	6 mg 開始群	完全房室ブロック	94	94	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	20

*1：治験薬投与終了後の発現
*2：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.18-37
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-3 14.8.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

後期第 II 相 切替え／維持試験［MBA3-3，初期投与期］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/72 歳）	6 mg 投与群	大脳基底核梗塞	34	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	16
		網膜動脈閉塞	55	中等度	関連なし	非該当*1	有	未回復	–*2

*1：治験薬投与中止後の発現
*2：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.14-26
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-3 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

後期第 II 相 切替え／維持試験［MBA3-3，継続投与期］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	JTZ-951 投与開始後日数（Day）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（女性/79 歳）	プラセボ開始群	処置による高血圧	101	143	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	63
[redacted]（男性/64 歳）	JTZ-951 開始群（2 mg 開始群）	肺炎	88	88	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	13
		扁桃炎	224	224	–*1	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	16
[redacted]（男性/72 歳）	JTZ-951 開始群（4 mg 開始群）	結腸癌	150	150	8 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	2
[redacted]（男性/74 歳）	プラセボ開始群	冠動脈狭窄	28	70	4 mg	中等度	関連あり	投与量変更せず	有	回復	3
		心室性頻脈	50	92	2 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	18
[redacted]（男性/78 歳）	JTZ-951 開始群（6 mg 開始群）	脊髄症	65	65	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	88
		肺炎	50	50	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	32
[redacted]（女性/72 歳）	プラセボ開始群	頭位性回転性めまい	68	111	6 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	5
		硬膜下血腫	141	184	6 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	133
		頚椎部脊髄損傷	141	184	6 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	133
		脳血腫	141	184	6 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	133

*1：治験薬投与終了後の発現
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.14-35
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-3 14.8.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 比較試験（切替え／維持） [MBA4-5]

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日(Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/65 歳)	JTZ-951	シャント閉塞	80	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	57
[redacted](女性/62 歳)	DA	白内障	18	10 μg/週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	114
[redacted](男性/70 歳)	DA	糖尿病性壊疽	89	15 μg/週	中等度	関連なし	投与中止	有	後遺症あり*1	25
[redacted](男性/69 歳)	DA	シャント狭窄	8	15 μg/週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	9
[redacted](男性/67 歳)	DA	狭心症	51	15 μg/週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1
[redacted](男性/59 歳)	DA	回転性めまい	5	15 μg/週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	14
[redacted](男性/72 歳)	JTZ-951	シャント狭窄	71	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	39
[redacted](男性/34 歳)	JTZ-951	熱性痙攣	57	6 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	6
[redacted](男性/55 歳)	DA	虫垂炎	177	--*2	中等度	関連なし	非該当	有	回復	28
[redacted](男性/71 歳)	DA	うっ血性心不全	91	30 μg/週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	9
		シャント狭窄	117	20 μg/週	中等度	関連なし	休薬	有	回復	8
[redacted](男性/70 歳)	DA	不整脈	101	15 μg/週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted](男性/74 歳)	JTZ-951	脳出血	27	4 mg	高度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted](男性/63 歳)	JTZ-951	大腸炎	64	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	13
		僧帽弁閉鎖不全症	101	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted](男性/63 歳)	JTZ-951	シャント閉塞	134	8 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	5
[redacted](女性/62 歳)	JTZ-951	急性心筋梗塞	108	0 mg*3	中等度	関連なし	休薬	有	回復	18
[redacted](男性/67 歳)	JTZ-951	シャント閉塞	141	1 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	8
		肺塞栓症	141	1 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	4

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：回復したが後遺症あり
*2：治験薬投与終了後の発現
*3：休薬中の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.15-29
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-4 14.3.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 比較試験（切替え／維持）［MBA4-5］（続き）

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日(Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](女性/66 歳)	JTZ-951	大腸ポリープ	11	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	2
		シャント狭窄	57	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	23
		偽膜性大腸炎	95	4 mg	中等度	関連なし	休薬	有	軽快	--
[redacted](女性/60 歳)	JTZ-951	硝子体出血	144	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	31
[redacted](男性/69 歳)	DA	シャント閉塞	18	10 μg/週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1
[redacted](男性/69 歳)	JTZ-951	脳出血	70	2 mg	高度	関連なし	投与中止	無	軽快	--
[redacted](男性/73 歳)	DA	無水晶体眼	29	15 μg/週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	35
[redacted](女性/57 歳)	JTZ-951	腎盂腎炎	72	8 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	22
[redacted](男性/69 歳)	DA	腎盂の悪性新生物	104	30 μg/週	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted](女性/75 歳)	DA	シャント閉塞	66	10 μg/週	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	13
		大腿骨骨折	152	15 μg/週	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	64
[redacted](女性/71 歳)	JTZ-951	変形性脊椎症	134	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
		脊椎すべり症	134	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：回復したが後遺症あり
*2：治験薬投与終了後の発現
*3：休薬中の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.15-29
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.1-4 14.3.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 貧血改善／維持試験［MBA4-6］

被験者識別コード(性別/年齢)	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間 (日)
[redacted] (男性/69 歳)	白内障	81	8 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	26
[redacted] (男性/48 歳)	シャント感染	39	6 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	40
[redacted] (女性/63 歳)	シャント閉塞	43	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	3
	シャント狭窄	106	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	3
[redacted] (男性/74 歳)	房室ブロック	140	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	9
	医療機器関連合併症	155	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1
	脱水	172	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	4
	心膜炎	178	--[*1]	中等度	関連なし	非該当	有	軽快	--
	胸膜炎	227	--[*1]	中等度	関連なし	非該当	有	軽快	--
[redacted] (男性/71 歳)	冠動脈狭窄	164	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	52
[redacted] (男性/60 歳)	肺うっ血	57	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	5
[redacted] (男性/63 歳)	回転性めまい	58	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted] (女性/53 歳)	シャント狭窄	33	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	13

安全性解析対象集団
*1：治験薬投与終了後の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.19-21
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-4 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 長期投与試験［MBA4-2］

被験者識別コード(性別/年齢)	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/68 歳)	前立腺炎	115	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	18
[redacted](男性/50 歳)	皮下血腫	40	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	67
[redacted](男性/77 歳)	結腸癌	18	4 mg	軽度	関連なし	投与中止	有	回復	58
[redacted](男性/52 歳)	シャント閉塞	62	4 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	91
[redacted](男性/58 歳)	声門癌	74	--[*1]	中等度	関連なし	非該当	無	未回復	--
[redacted](女性/62 歳)	シャント閉塞	6	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	43
[redacted](女性/61 歳)	シャント閉塞	209	8 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	18
[redacted](女性/65 歳)	末梢動脈閉塞性疾患	66	1 mg	中等度	関連あり	投与量変更せず	有	回復	8
[redacted](女性/69 歳)	シャント閉塞	240	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	未回復	--
[redacted](男性/66 歳)	脳幹梗塞	39	4 mg	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	8
	脳梗塞	65	--[*1]	中等度	関連なし	非該当	有	軽快	--
[redacted](男性/58 歳)	狭心症	42	4 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	38
	血腫	50	4 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	3
	狭心症	113	8 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	18
	狭心症	232	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	60
[redacted](男性/74 歳)	肺炎	360	4 mg	高度	関連なし	休薬	有	回復	45
	胃腸出血	360	0 mg[*2]	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	35
[redacted](男性/67 歳)	大腸ポリープ	154	1 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	1
[redacted](男性/70 歳)	上腕骨骨折	98	8 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	184
[redacted](男性/59 歳)	低血糖	68	0 mg[*2]	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	16
	肺炎	66	0 mg[*2]	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	18

安全性解析対象集団
*1：治験薬投与終了後の発現
*2：休薬中の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-20
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-5 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 長期投与試験［MBA4-2］（続き）

被験者識別コード(性別/年齢)	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/70 歳)	肺炎	128	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	71
	心内膜炎	151	2 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	142
	肺炎	288	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	29
[redacted](男性/60 歳)	レジオネラ菌性肺炎	266	1 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	23
[redacted](男性/67 歳)	胆管炎	327	2 mg	中等度	関連なし	休薬	有	未回復	--
[redacted](男性/69 歳)	肺炎	103	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	8
	胆管炎	331	6 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	8
[redacted](男性/74 歳)	白内障	109	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	40
[redacted](男性/68 歳)	胃癌	229	4 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	102
[redacted](女性/69 歳)	胃潰瘍	162	8 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	--
[redacted](女性/65 歳)	黄斑円孔	158	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	41
[redacted](男性/70 歳)	シャント機能不全	128	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	71
[redacted](女性/57 歳)	手根管症候群	288	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
	弾発指	239	2 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	軽快	--
[redacted](男性/69 歳)	心筋虚血	86	1 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	31
[redacted](男性/68 歳)	医療機器位置異常	44	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	92
	硝子体混濁	44	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	92
[redacted](女性/77 歳)	鎖骨骨折	122	4 mg	中等度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	57
	大腿骨頚部骨折	266	4 mg	高度	関連なし	投与中止	有	軽快	--
[redacted](男性/66 歳)	シャント閉塞	8	4 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	15

安全性解析対象集団
*1：治験薬投与終了後の発現
*2：休薬中の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-20
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-5 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

第 III 相 長期投与試験［MBA4-2］（続き）

被験者識別コード（性別/年齢）	有害事象名 PT（MedDRA/J V.20.0）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/41 歳）	シャント閉塞	99	8 mg	軽度	関連なし	投与量変更せず	有	回復	18
[redacted]（女性/68 歳）	胆管炎	154	2 mg	中等度	関連なし	休薬	有	回復	79

安全性解析対象集団
*1：治験薬投与終了後の発現
*2：休薬中の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-20
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.5.2-5 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」に示した

付表 11 安全性評価の参考とした海外実施第 I 相臨床試験の重篤な有害事象の一覧

健康成人対象 反復投与及び薬物相互作用試験 [AZ951-U-[redacted]-003]

被験者識別コード (性別/年齢)	JTZ-951 用量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日 (Day)
[redacted] (女性/32 歳)	100 mg	肺塞栓症	12	中等度	関連あり	非該当*1	有	回復*2	--*2
[redacted] (男性/41 歳)	100 mg	肺塞栓症	10	高度	関連あり	非該当*1	有	回復したが後遺症あり*3	--*3
		深部静脈血栓症	10	中等度	関連あり	非該当*1	有	回復*2	--*2

*1：治験薬投与中止後の発現
*2：治験終了時に未回復であったが，その後回復
*3：治験終了時に未回復，その後回復したが後遺症あり
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.4-5
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.3.1-3 12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events」に示した

HD 患者対象 反復投与試験 [AZ951-U-12-004]

被験者識別コード (性別/年齢)	JTZ-951 用量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日 (Day)
[redacted] (女性，52 歳)	プラセボ	失神	17	高度	関連なし	非該当*1	有	回復	17
		貧血	17	中等度	関連なし	非該当*1	有	軽快	–*2
[redacted] (女性，26 歳)	5 mg	肺水腫	9	高度	関連なし	休薬	有	回復	9
		水分過負荷	21	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	22
		高血圧クリーゼ	21	高度	関連なし	非該当*1	有	回復	21
		発熱	22	中等度	関連なし	非該当*1	有	回復	24

*1：治験薬投与終了後又は投与中止後の発現
*2：調査期間以降も継続
安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.6-3
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.3.2-2 12.3.2 Analysis and Discussion of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events」に示した

HD 患者対象 薬物相互作用試験 [AZ951-U-15-009]

被験者識別コード (性別/年齢)	JTZ-951 用量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日 (Day)
[redacted] 男性/41 歳	5 mg	ウイルス性胃腸炎	2	高度	関連なし	投与中止	有	回復	7

Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.10-6
重篤な有害事象の詳細は「CTD5.3.3.4-3 12.3.1.2 Other Serious Adverse Events」に示した

2.7.4.7.5 他の重要な有害事象の一覧

付表 12 安全性評価の対象とした保存期 CKD 患者対象試験での他の重要な有害事象の一覧

後期第 II 相 貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1，ESA 未治療患者，初期投与期］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	有害事象発現日（Day）	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/68 歳）	2 mg 投与群	発疹	26	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	49
		顔面浮腫	26	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	49

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-45

後期第 II 相 貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1，ESA 治療患者，継続投与期］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.18.0）	JTZ-951 投与開始後日数（Day）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（女性/51 歳）	4 mg 開始群	黄斑浮腫	127	127	2 mg	軽度	関連なし	投与中止	無	回復	29
[redacted]（女性/82 歳）	6 mg 開始群	末梢性浮腫	57	57	4 mg	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	16
[redacted]（女性/80 歳）	プラセボ開始群	新生血管加齢黄斑変性	22	66	4 mg	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	141

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.12-69

第 III 相 比較試験（貧血改善／切替え／維持）［MBA4-4］

被験者識別コード（性別/年齢）	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.20.0）	有害事象発現日（Day）	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間（日）
[redacted]（男性/78 歳）	DA	挫傷	3	15 μg /4 週	中等度	関連なし	投与中止	無	軽快	--
[redacted]（男性/79 歳）	DA	認知症	92	120 μg /2 週	軽度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted]（女性/79 歳）	JTZ-951	胸痛	2	2 mg	軽度	関連なし	投与中止	無	軽快	--
[redacted]（男性/73 歳）	JTZ-951	呼吸困難	8	2 mg	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	39

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.13-42

第 III 相 長期投与試験［MBA4-1］

被験者識別コード(性別/年齢)	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/79 歳)	肺腫瘤	29	2 mg	中等度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted](男性/78 歳)	うっ血性心不全	11	2 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	39
	肝機能異常	11	2 mg	中等度	関連なし	投与中止	無	回復	20
[redacted](男性/37 歳)	慢性腎臓病	85	4 mg	軽度	関連なし	投与中止	有	未回復	--
[redacted](男性/74 歳)	E 型肝炎	29	2 mg	中等度	関連なし	投与中止	無	回復	29
[redacted](男性/76 歳)	慢性腎臓病	152	0 mg[*1]	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	7
[redacted](男性/80 歳)	糖尿病網膜症	169	2 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	軽快	--
[redacted](男性/65 歳)	糖尿病網膜症	42	2 mg	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	107
[redacted](女性/67 歳)	うつ病	85	2 mg	軽度	関連なし	投与中止	有	回復	103

安全性解析対象集団
*1：休薬中の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.21-27

付表 13 安全性評価の対象とした PD 患者対象試験での他の重要な有害事象の一覧

第 III 相 一般臨床試験 [MBA4-3]

被験者識別コード(性別/年齢)	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/77 歳)	発疹	91	4 mg	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	107

安全性解析対象集団
Source : CTD2.7.6 表 2.7.6.22-38

付表 14 安全性評価の対象とした HD 患者対象試験での他の重要な有害事象の一覧

前期第 II 相 貧血改善試験［MBA2-1］

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.16.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治療の有無	治験薬の処方変更	転帰	持続期間(日)	発現時用量
[redacted](女性/70 歳)	1 mg 投与群	挫傷	20	軽度	関連なし	有	投与中止	回復	12	1 mg
		貧血	26	中等度	関連なし	有	投与中止	回復	6	1 mg

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.17-19

後期第 II 相 切替え／維持試験［MBA3-3，初期投与期］

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.18.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/55 歳)	2 mg 投与群	悪心	4	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	14
[redacted](男性/46 歳)	プラセボ投与群	脳梗塞	40	軽度	関連あり	投与中止	有	回復	8

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.14-27

後期第 II 相 切替え／維持試験［MBA3-3，継続投与期］

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.18.0)	JTZ-951 投与開始後日数 (Day)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/71 歳)	プラセボ開始群	異常感覚	9	58	4 mg	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	35
[redacted](女性/44 歳)	プラセボ開始群	不正子宮出血	13	55	4 mg	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	46

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.14-36

第 III 相 比較試験（切替え／維持） [MBA4-5]

被験者識別コード(性別/年齢)	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/67 歳)	JTZ-951	腎癌	137	4 mg	中等度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted](男性/74 歳)	JTZ-951	肝硬変	99	0 mg*1	軽度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted](男性/65 歳)	DA	高血圧	3	30 μg /週	軽度	関連なし	投与中止	有	軽快	--

安全性解析対象集団
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：休薬中の発現
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.15-30

第 III 相 長期投与試験 [MBA4-2]

被験者識別コード(性別/年齢)	有害事象名 PT (MedDRA/J V.20.0)	有害事象発現日 (Day)	発現時用量	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	持続期間(日)
[redacted](男性/56 歳)	浮動性めまい	59	4 mg	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	19
[redacted](男性/87 歳)	嗅覚錯誤	5	4 mg	中等度	関連なし	投与中止	無	未回復	--
[redacted](男性/66 歳)	注意力障害	113	6 mg	軽度	関連なし	投与中止	無	回復	45
[redacted](女性/78 歳)	一過性脳虚血発作	27	4 mg	中等度	関連なし	投与中止	無	回復	1
[redacted](女性/50 歳)	身体症状症	60	8 mg	軽度	関連なし	投与中止	無	回復	3
[redacted](女性/47 歳)	無排卵性周期	152	8 mg	中等度	関連なし	投与中止	有	未回復	--
[redacted](男性/41 歳)	糖尿病性ニューロパチー	165	8 mg	軽度	関連なし	投与中止	有	回復	14
[redacted](男性/63 歳)	湿疹	31	4 mg	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	3

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.20-21

付表 15 安全性評価の対象とした第 I 相臨床試験での重要な有害事象の一覧

第 I 相 単回及び反復投与試験［MBX1-1，第 2 部，反復投与］

被験者コード	投与群	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日	持続期間（日）
[redacted]	反復 50 mg	頭痛	Day 6	軽度	関連あるかもしれない	投与中止	有	回復	Day 7	2
		異常感	Day 6	軽度	関連あるかもしれない	投与中止	有	回復	Day 6	1
[redacted]	反復 100 mg	意識消失	Day 7	高度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 7	1
		傾眠	Day 7	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 7	1
		異常感	Day 7	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 7	1
[redacted]	反復 100 mg	頭痛	Day 6	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	Day 9	4
		嘔吐	Day 6	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 7	2
[redacted]	反復 100 mg	食欲減退	Day 2	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 5	4
		動悸	Day 2	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 3	2
		熱感	Day 2	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 3	2
		頻脈	Day 2	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 4	3
		白血球数増加	Day 3	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 4	2
		体温上昇	Day 3	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	Day 3	1

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.2-7

第 I 相 QT/QTc 評価試験 [AZ951-U-[redacted]-011]

被験者コード	発現時用量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.19.0)	有害事象発現日	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日 (Day)
[redacted]	プラセボ	頭痛	Day 18	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	22
[redacted]	150 mg	起立性低血圧	Day 1	軽度	関連あるかもしれない	投与中止	無	回復	2
[redacted]	プラセボ	蕁麻疹	Day 2	軽度	関連あるかもしれない	投与中止	有	回復	11

安全性解析対象集団
Source：CTD2.7.6 表 2.7.6.11-11

付表 16 安全性評価の参考とした海外実施第 I 相臨床試験での重要な有害事象の一覧

第 I 相臨床試験 反復投与試験 [AZ951-U-[redacted]-003]

被験者識別コード (性別/年齢)	JTZ-951 用量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日 (Day)
[redacted] (女性/46 歳)	25 mg	悪心	4	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	6
		嘔吐	6	軽度	関連あり	投与中止	無	回復	6
[redacted] (男性/30 歳)	50 mg	蕁麻疹	10	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	17
[redacted] (女性/32 歳)	100 mg	嘔吐	7	中等度	関連あり	投与中止	無	回復	8
[redacted] (女性/50 歳)	100 mg	頭痛	4	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	11
[redacted] (男性/41 歳)	100 mg	頭痛	5	中等度	関連あり	投与中止	有	回復	9

安全性解析対象集団
Source : CTD2.7.6 表 2.7.6.4-6

第 I 相臨床試験 反復投与試験 [AZ951-U-12-004]

被験者識別コード (性別/年齢)	JTZ-951 用量	有害事象名 PT (MedDRA/J V.14.0)	有害事象発現日 (Day)	重症度	因果関係	治験薬の処方変更	治療の有無	転帰	転帰日 (Day)
女性 71 歳	15 mg	動静脈瘻部位合併症	12	中等度	関連なし	投与中止	有	回復	13

安全性解析対象集団
Source : CTD2.7.6 表 2.7.6.6-4

2.7.4.7.6 部分集団解析に使用した合併症

付表 17 部分集団解析に使用した合併症

合併症のカテゴリ	合併症名*1		MedDRA/J Version*2
	SOC	PT	
血栓塞栓及び梗塞	血液およびリンパ系障害	抗リン脂質抗体症候群	20.0
		凝血異常	20.0
	心臓障害	狭心症	18.0，20.0
		冠動脈硬化症	18.0，20.0
		冠動脈狭窄	20.0
		心筋梗塞	18.0，20.0
		心筋虚血	18.0，20.0
		プリンツメタル狭心症	18.0，20.0
	眼障害	虚血性視神経症	20.0
		網膜動脈塞栓症	18.0
		網膜動脈閉塞	18.0
		網膜動脈狭窄	18.0
		網膜血管障害	18.0
		網膜静脈閉塞	18.0，20.0
		眼血管障害	18.0
		動脈硬化性網膜症	18.0，20.0
	傷害、中毒および処置合併症	シャント閉塞	18.0，20.0
		シャント狭窄	18.0，20.0
		シャント血栓症	20.0
	臨床検査	網膜血管造影異常	20.0
	神経系障害	脳幹梗塞	18.0
		頚動脈狭窄	18.0，20.0
		小脳梗塞	20.0
		脳循環不全	18.0
		脳虚血	18.0
		脳梗塞	18.0，20.0
		脳血管障害	18.0
		椎骨動脈狭窄	20.0
		椎骨脳底動脈不全	20.0
		頚動脈閉塞	18.0
		ラクナ梗塞	18.0，20.0
		虚血性脳梗塞	20.0
		大脳動脈狭窄	20.0
		視床梗塞	20.0
		脳動脈硬化症	18.0，20.0
		頚動脈硬化症	18.0，20.0
		血栓性脳梗塞	20.0
		白質病変	18.0，20.0
		頚動脈石灰化	20.0

*1：後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験に組み入れられた被験者に認められた合併症
*2：後期第 II 相臨床試験は Version 18.0，第 III 相臨床試験は Version 20.0

合併症のカテゴリ	合併症名*1		MedDRA/J Version*2
	SOC	PT	
血栓塞栓及び梗塞（続き）	腎および尿路障害	腎動脈狭窄症	20.0
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	20.0
	血管障害	動脈硬化症	18.0，20.0
		末梢循環不全	18.0
		末梢血管障害	20.0
		静脈狭窄	20.0
		鎖骨下動脈狭窄	18.0
		深部静脈血栓症	18.0，20.0
		血管石灰化	20.0
		大動脈石灰化	20.0
		末梢動脈閉塞	20.0
		静脈閉塞	20.0
		四肢静脈血栓症	18.0，20.0
		糖尿病性血管障害	18.0
		末梢動脈閉塞性疾患	18.0，20.0
		動脈閉塞性疾患	20.0
		腸骨動脈閉塞	20.0
		大動脈硬化症	20.0
		末梢動脈狭窄	18.0
心臓疾患及び脳血管障害	心臓障害	狭心症	18.0，20.0
		混合性大動脈弁疾患	20.0
		大動脈弁閉鎖不全症	18.0，20.0
		大動脈弁狭窄	18.0，20.0
		不整脈	18.0，20.0
		上室性不整脈	20.0
		冠動脈硬化症	18.0，20.0
		心房細動	18.0，20.0
		心房粗動	18.0，20.0
		房室ブロック	18.0
		完全房室ブロック	20.0
		第一度房室ブロック	18.0，20.0
		第二度房室ブロック	20.0
		徐脈	18.0，20.0
		左脚ブロック	18.0，20.0
		右脚ブロック	18.0，20.0
		心臓瘤	20.0
		心不全	18.0，20.0
		慢性心不全	18.0，20.0
		うっ血性心不全	18.0，20.0
		心肥大	18.0，20.0
		心拡大	18.0，20.0
		心筋症	18.0

*1：後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験に組み入れられた被験者に認められた合併症
*2：後期第 II 相臨床試験は Version 18.0，第 III 相臨床試験は Version 20.0

合併症のカテゴリ	合併症名*1		MedDRA/J Version*2
	SOC	PT	
心臓疾患及び脳血管障害（続き）	心臓障害（続き）	冠動脈狭窄	20.0
		心房拡張	18.0
		心室拡張	18.0
		期外収縮	18.0，20.0
		高血圧性心疾患	20.0
		僧帽弁閉鎖不全症	18.0，20.0
		僧帽弁逸脱	20.0
		心筋梗塞	18.0，20.0
		心筋虚血	18.0，20.0
		結節性調律	20.0
		心嚢液貯留	18.0，20.0
		プリンツメタル狭心症	18.0，20.0
		肺動脈弁閉鎖不全症	20.0
		洞性不整脈	18.0
		洞性徐脈	18.0，20.0
		洞性頻脈	18.0，20.0
		上室性期外収縮	18.0，20.0
		上室性頻脈	18.0，20.0
		頻脈	18.0，20.0
		三尖弁閉鎖不全症	18.0，20.0
		心室性期外収縮	18.0，20.0
		心室性頻脈	20.0
		頻脈性不整脈	18.0，20.0
		左室機能不全	20.0
		徐脈性不整脈	20.0
		左室肥大	18.0，20.0
		心室壁運動低下	20.0
		僧帽弁石灰化	18.0，20.0
		大動脈弁石灰化	18.0，20.0
		僧帽弁硬化症	20.0
		左房拡大	20.0
		拡張機能障害	20.0
		うっ血性心筋症	20.0
		心臓弁膜疾患	18.0，20.0
		左房拡張	18.0
		頻脈誘発性心筋症	20.0
		洞結節機能不全	18.0，20.0
	先天性、家族性および遺伝性障害	肥大型心筋症	18.0，20.0
	傷害、中毒および処置合併症	硬膜下血腫	18.0，20.0

*1：後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験に組み入れられた被験者に認められた合併症
*2：後期第 II 相臨床試験は Version 18.0，第 III 相臨床試験は Version 20.0

合併症のカテゴリ	合併症名[*1]		MedDRA/J Version[*2]
	SOC	PT	
心臓疾患及び脳血管障害（続き）	臨床検査	心電図異常 QRS 群	18.0，20.0
		心電図 QT 延長	20.0
		心電図 ST 部分下降	18.0
		心電図 T 波振幅減少	20.0
		心電図 T 波増高	20.0
		心室肥大の心電図所見	20.0
	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）	血管腫	18.0
		脳血管腫	20.0
	神経系障害	脳幹梗塞	18.0
		小脳梗塞	20.0
		脳循環不全	18.0
		脳梗塞	18.0，20.0
		脳虚血	18.0
		脳血管発作	20.0
		脳血管障害	18.0
		頭蓋内動脈瘤	18.0，20.0
		椎骨動脈狭窄	20.0
		椎骨脳底動脈不全	20.0
		ラクナ梗塞	18.0，20.0
		虚血性脳梗塞	20.0
		大脳動脈狭窄	20.0
		視床梗塞	20.0
		脳動脈硬化症	18.0，20.0
		血栓性脳梗塞	20.0
		白質病変	18.0，20.0
	外科および内科処置	冠動脈バイパス	18.0
		冠動脈ステント挿入	20.0
糖尿病	代謝および栄養障害	糖尿病	18.0，20.0
		耐糖能障害	18.0，20.0
		代謝障害	18.0
		成人潜在性自己免疫性糖尿病	20.0
		1 型糖尿病	18.0，20.0
		2 型糖尿病	18.0，20.0

*1：後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験に組み入れられた被験者に認められた合併症
*2：後期第 II 相臨床試験は Version 18.0，第 III 相臨床試験は Version 20.0