2.7.6.20 HD 患者対象 長期投与試験［MBA4-2］

（評価資料：CTD5.3.5.2-5）

2.7.6.20.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 第 III 相臨床試験

－腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象とした長期投与時の安全性及び有効性の検討－

＜長期投与試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象に JTZ-951 の長期投与時（52 週間）の安全性及び有効性を，非盲検，非対照，個体内用量調節法により検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 32 施設

4) 治験期間

治験開始日（第 1 例目の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，非盲検，非対照試験（個体内用量調節法）

6) 被験者数

目標被験者数（計画時）：125 名

被験者数（解析時）：治験薬投与開始被験者数：136 名

有効性解析対象集団（FAS）：136 名

安全性解析対象集団：136 名

7) 対象被験者

腎性貧血を伴う維持血液透析患者

8) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

Scr Visit（観察開始日）の最初の調査を実施する前に治験参加予定者より同意を文書で取得する。Scr Visit より本登録前までの間に実施する調査で，以下の基準を満たす維持血液透析患者を対象とする。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- Scr Visit の 12 週以上前より，安定して週 3 回の血液透析（血液透析濾過を含む）を受けている患者
- Scr Visit[*1] の TSAT[*2] が 20%，又はフェリチンが 75 ng/mL を超えている患者

*1：Scr Visit で基準に合致しなかった場合，臨床検査受託機関にて再検査を実施し，本

登録までに上記基準に合致していることが確認できれば組入れを可能とする。

*2：血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱い，再検査を実施する（フェリチンが 75 ng/mL を超えている場合は，再検査を実施しなくてもよい）。

- Scr Visit の 4 週以上前より ESA の投与を受け，かつ，Scr Visit 前直近の ESA の投与間隔*1 が 4 週間以内の患者

*1：ESA の投与頻度が月 1 回の場合，ESA の投与間隔は 4 週間とみなす。

- Scr Visit より Week 0 前日までに Scr Visit 前直近と同一の ESA（エポエチン アルファ，エポエチン ベータ，エポエチン カッパは同じ種類の ESA とみなす）を用法用量の変更なく継続された患者*1, *2

*1：Scr Visit 前直近の ESA の投与間隔が 1 週間以内の場合，週あたりの総投与量及び週あたりの投与回数は変更しない。

*2：Scr Visit 前直近の ESA の投与間隔が 2 週間以上の場合，1 回あたりの投与量は変更しない。なお，Scr Visit から 6 日以内に ESA を投与し，その後 Week 0 前日までは ESA の投与は行わない。

- Scr Visit に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の患者

【主な除外基準】

- コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit の血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上，あるいは肝硬変を合併する患者，Scr Visit の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- うっ血性心不全（NYHA 分類［治験実施計画書 添付資料 1］で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- Scr Visit の 24 週前から本登録までに心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- Scr Visit から治験終了までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- Scr Visit の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，再生不良性貧血，異常ヘモグロビン症など）又は溶血性貧血を合併する患者，あるいは出血病変（消化管出血など）が原因となる貧血を有する患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいは Scr Visit の 5 年前から本登録までに既往がある患者
- 過去に JTZ-951 後期第 II 相臨床試験（MBA3-2 又は MBA3-3）に参加し，パート 2 移行後に治験薬の継続投与を受けた患者
- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visit の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

9) 被験薬，投与量及び投与方法及び使用製剤

被験薬	JTZ-951
投与量	初回用量（初期投与期，Week 4 まで）：4 mg/日 維持用量*1（維持投与期，Week 4～Week 52）：1，2，4，6，8 mg/日
投与方法	1 日 1 回　食前又は就寝前*2　経口投与*3
使用製剤	JTZ-951 錠 1 mg，JTZ-951 錠 2 mg，JTZ-951 錠 4 mg
使用錠数	1 回 1 錠又は 2 錠

*1：維持投与期では，Hb 濃度を 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満で維持するために，下表を参考に治験薬の用量を調節した。
*2：投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
*3：治験薬の投与は Week 0（治験薬投与開始日＝Day 1）から開始

【Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準】

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 （目標範囲）	用量維持 ただし，Hb 濃度の推移を勘案し，Hb 濃度を目標範囲内に維持するよう 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。

10) 投与期間

52 週間（364 日間）

11) 調査項目及び実施時期

観察期名称	前観察期	投与期						
Visit 名称	Scr Visit	Week						
		0	4	8	12	16	20	24
投与開始後（週）	−4／−2	0	4	8	12	16	20	24
基準日（Day）	−28／−14	1	29	57	85	113	141	169
Scr Visit 基準の許容範囲（Day）	—	±3	—	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲（Day）	—	—	±3	±8	±8	±8	±8	±8
文書同意取得	●							
登録センター連絡	●	●						
適格性の確認，被験者背景	●	●						
妊娠検査	●							
治験薬投与	←	←	←	←	←	←	←	←
治験薬用量調節			●	●	●	●	●	●
薬剤，療法の調査	←	←	←	←	←	←	←	←
安全性の調査								
有害事象の調査	←	←	←	←	←	←	←	←
自覚症状，他覚所見	←	←	←	←	←	←	←	←
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	●	●						●
胸部 X 線検査	●*1							●
眼底検査	●*1							●*4
血液学的検査	●	●	●	●		●		●
血液生化学的検査	●*2	●	●	●		●		●
血液凝固線溶系検査	●	●	●	●		●		●
有効性の調査								
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●	●	●	●	●	●	●	●
鉄関連検査	●	●*3	●	●	●	●	●	●*3
薬物濃度の調査								
JTZ-951 の血漿中濃度			●	●				●
その他の調査								
VEGF	●	●		●				●
FGF-23		●	●					●
服薬状況	←	←	←	←	←	←	←	←

*1：原則として Scr Visit から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部 X 線検査は Scr Visit 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*2：intact-PTH は Scr Visit のみ測定する。
*3：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 24，Week 52（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。
*4：眼底検査は Week 24 及び Week 52 を基点に±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

観察期名称	投与期							後観察期
Visit 名称	Week						Week 52 (中止時)	F-up Visit (中止後)
	28	32	36	40	44	48		
投与開始後（週）	28	32	36	40	44	48	52	54
基準日（Day）	197	225	253	281	309	337	365	379
Scr Visit 基準の許容範囲 (Day)	—	—	—	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲 (Day)	±8	±8	±8	±8	±8	±8	−3〜+8	−3〜+8
文書同意取得								
登録センター連絡								
適格性の確認，被験者背景								
妊娠検査								
治験薬投与	→	→	→	→	→	→		
治験薬用量調節	●	●	●	●	●	●		
薬剤，療法の調査	→	→	→	→	→	→	→	→
安全性の調査								
有害事象の調査	→	→	→	→	→	→	→	→
自覚症状，他覚所見	→	→	→	→	→	→	→	→
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図							●	
胸部 X 線検査								●
眼底検査							●*4	
血液学的検査	●		●		●		●	●
血液生化学的検査	●		●		●		●	●
血液凝固線溶系検査	●		●		●		●	●
有効性の調査								
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●	●	●	●	●	●	●	●
鉄関連検査	●	●	●	●	●	●	●*3	●*3
薬物濃度の調査								
JTZ-951 の血漿中濃度								
その他の調査								
VEGF							●	
FGF-23							●	
服薬状況	→	→	→	→	→	→		

*1：原則として Scr Visit から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部 X 線検査は Scr Visit 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*2：intact-PTH は Scr Visit のみ測定する。
*3：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 24，Week 52（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。
*4：眼底検査は Week 24 及び Week 52 を基点に±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

12) 評価項目

【安全性】

- 有害事象，副作用，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査及び臨床検査

【有効性】

(1) 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度
(2) 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率
(3) 各 Visit の Hb 濃度の検査値
(4) 各 Visit の Hb 濃度の変化量
(5) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量
(6) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数
(7) 治験期間中の鉄剤使用状況
(8) 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量
(9) 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

【薬物動態】

- JTZ-951 の血漿中濃度

2.7.6.20.2 統計及び解析手法

2.7.6.20.2.1 有効性

2.7.6.20.2.1.1 有効性解析対象集団

治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS）及び最大の解析対象集団（FAS）を有効性評価項目の解析対象集団とした。

- FAS：治験薬が投与され，Week 4 の有効性に関する調査（Week 4 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者
- PPS：治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，Week 52 の有効性に関する調査（Week 52 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者

2.7.6.20.2.1.2 有効性評価項目

(1) 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度

評価期間の Hb 濃度は，Week 48 及び Week 52 若しくは Week 52 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値とし，評価期間の Hb 濃度の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

投与終了時期の Hb 濃度は以下の値とし，投与終了時期の Hb 濃度の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

- 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。
- Week 4 以降で有効性の評価が 1 回測定された場合，投与終了時期の Hb 濃度は EOT の Hb 濃度。

(2) 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率

評価期間若しくは投与終了時期の平均Hb濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL未満を達成した患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。

(3) 各 Visit の Hb 濃度の検査値

検査値の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，カテゴリー（8.0 g/dL 未満，8.0 g/dL 以上～10.0 g/dL 未満，10.0 g/dL 以上～12.0 g/dL 未満，12.0 g/dL 以上～13.0 g/dL 未満，13.0 g/dL 以上）を定めて度数集計を行った。

(4) 各 Visit の Hb 濃度の変化量

変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，カテゴリー（−2.0 g/dL 未満, −2.0 g/dL 以上～−1.0 g/dL 未満, −1.0 g/dL 以上～1.0 g/dL 以下, 1.0 g/dL 超～2.0 g/dL 以下, 2.0 g/dL 超）を定めて度数集計を行った。

(5) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

各 Visit 間及び治験を通じた投与期間で 1 日あたりの処方量の記述統計量を算出した。また，カテゴリー（0.5 mg 未満，0.5 mg 以上～1.5 mg 未満，1.5 mg 以上～3.0 mg 未満，3.0 mg 以上～5.0 mg 未満，5.0 mg 以上～7.0 mg 未満，7.0 mg 以上）を定めて度数集計を行った。

(6) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

各 Visit 間の用量調節した被験者数を度数集計した。また，投与期間中の用量調節回数を度数集計し，記述統計量を算出した。

(7) 治験期間中の鉄剤使用状況

治験期間中及び各 Visit 間の静注鉄剤の使用被験者数を度数集計し，静注鉄剤の使用量の記述統計量を算出した。また，治験期間中の経口鉄剤及び鉄を含有する高リン血症治療剤の使用被験者数を度数集計した。治験期間中の静注鉄剤の使用量を算出する際には，Week 0，中止後観察日及び F-up Visit で取得したデータを除いた。

(8) 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量

Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数（MCV，MCH，MCHC）及び RDW の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(9) 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジンの記述統計量，第 1 四分位及び第 3 四分位を算出した。

2.7.6.20.2.2 安全性

2.7.6.20.2.2.1 安全性解析対象集団

治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.20.2.2.2 安全性評価項目

(1) 有害事象及び副作用

治験薬投与開始時から F-up Visit(又は中止後)の調査終了時までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。

MedDRA 読み替え後の基本語（PT）と器官別大分類（SOC）を用いて有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を算出し，主な指標として安全性の評価を行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各 Visit における検査値の記述統計量を算出し，計数値は各 Visit における分類値を度数集計し，安全性の検討を行った。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性の検討を行った。

(3) 検査値の異常値の検討

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」に抵触する異常値について，発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.20.2.3 薬物動態

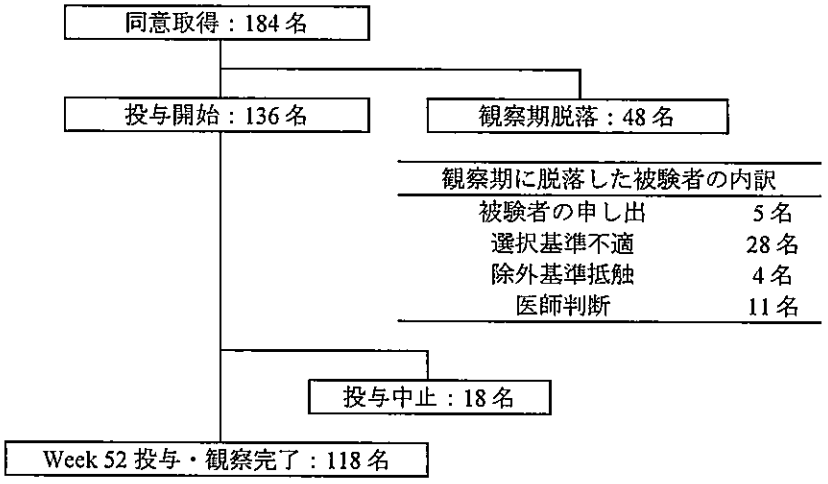
解析対象集団を FAS, 24 週間投与時 PPS 及び安全性解析対象集団として, 用量補正した JTZ-951 の血漿中濃度を採血前の最終服薬からの経過時間に対してプロットし, JTZ-951 の薬物動態を確認した。

2.7.6.20.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.20-1 に示した。

184 名の被験者から文書同意を取得し，136 名の被験者に対して治験薬が投与された。

Week 52（治験薬投与開始 52 週後）の観察を終了した被験者は 118 名であった。Week 52 までに中止となった被験者は 18 名であり，有害事象の発現のため中止となった被験者は 13 名であった。



投与を中止した被験者の内訳	
有害事象の発現	13名
被験者の申し出	2名
医師判断	3名
合計	18名

図 **2.7.6.20-1** 被験者の内訳（**MBA4-2**）

Source：CTD5.3.5.2-5 図 10-1

2.7.6.20.4 有効性の評価

2.7.6.20.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.20-1 に示した。

治験薬が投与された 136 名のうち，136 名を FAS，115 名を PPS として採用した。

表 **2.7.6.20-1** 有効性解析対象集団の被験者構成（**MBA4-2**）

治験薬投与被験者数	FAS		PPS	
	採用	不採用	採用	不採用
136	136	0 〔理由〕 ---	115	21 〔理由〕*1 Week 52 の有効性調査未実施：18 Week 52 又は中止時の Hb 濃度の調査終了までに ESA を投与：5 維持用量を超える服薬：1

例数

*1：重複あり

Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-1

2.7.6.20.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.20.4.2.1 被験者背景

FAS 及び PPS の主な被験者背景を表 2.7.6.20-2 に示した。

FAS 及び PPS の被験者背景に特筆すべき事項は認められなかった。

表 2.7.6.20-2　被験者背景（MBA4-2, FAS, PPS）

項目（単位）		FAS（N = 136）	PPS（N = 115）
年齢（歳）	平均値 標準偏差	64.3 10.3	64.1 10.1
性別	男性	82 (60.3)	67 (58.3)
	女性	54 (39.7)	48 (41.7)
閉経 [女性のみ]	閉経前	7 (13.0)	5 (10.4)
	閉経後	47 (87.0)	43 (89.6)
体重（kg）	平均値 標準偏差	61.14 12.73	61.21 12.95
ドライウエイト（kg）	平均値 標準偏差	58.26 12.31	58.31 12.47
BMI（kg/m^2）	平均値 標準偏差	22.40 3.40	22.39 3.36
収縮期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	154.2 20.6	155.1 20.6
拡張期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	82.5 11.4	83.7 11.2
脈拍数（回/min）	平均値 標準偏差	75.5 11.7	75.7 11.6
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	49 (36.0)	42 (36.5)
	糖尿病性腎症	43 (31.6)	34 (29.6)
	腎硬化症	17 (12.5)	14 (12.2)
	その他	27 (19.9)	25 (21.7)
血液透析歴（年）	平均値 標準偏差	7.76 7.62	7.61 7.64
	＜1 1≦～＜10 10≦	13 (9.6) 87 (64.0) 36 (26.5)	11 (9.6) 74 (64.3) 30 (26.1)

度数集計は例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-2

表 2.7.6.20-2　被験者背景（MBA4-2，FAS，PPS）（続き）

項目（単位）			FAS（N＝136）	PPS（N＝115）
前観察期の静注鉄剤の投与		有	33 (24.3)	30 (26.1)
		無	103 (75.7)	85 (73.9)
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	両剤投与		1 (0.7)	1 (0.9)
	経口鉄剤のみ投与		7 (5.1)	6 (5.2)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		40 (29.4)	30 (26.1)
	無		88 (64.7)	78 (67.8)
rHuEPO*1	前観察期の投与	有	65 (47.8)	61 (53.0)
		無	71 (52.2)	54 (47.0)
	投与量（IU/週）	平均値 標準偏差	3403.8 2154.5	3491.8 2164.6
		＜4500 4500≦	41 (63.1) 24 (36.9)	38 (62.3) 23 (37.7)
ダルベポエチンアルファ*1	前観察期の投与	有	48 (35.3)	35 (30.4)
		無	88 (64.7)	80 (69.6)
	投与量（μg/週）	平均値 標準偏差	16.20 13.41	14.50 12.70
		＜20 20≦	31 (64.6) 17 (35.4)	25 (71.4) 10 (28.6)
エポエチンベータペゴル*1	前観察期の投与	有	23 (16.9)	19 (16.5)
		無	113 (83.1)	96 (83.5)
	投与量（μg/4 週）	平均値 標準偏差	105.4 65.3	103.9 67.3
		＜150 150≦	17 (73.9) 6 (26.1)	14 (73.7) 5 (26.3)

度数集計は例数（%）
*1：投与量の度数集計では，投与「有」を分母としてそれぞれ算出した。
Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-2

2.7.6.20.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

FAS 及び PPS の主な有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.6.20-3 に示した。

FAS 及び PPS のベースライン値に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.6.20-3　主な有効性調査項目のベースライン値（MBA4-2，FAS，PPS）

項目（単位）		FAS（N＝136）	PPS（N＝115）
Hb 濃度（g/dL）	平均値	10.61	10.63
	標準偏差	0.80	0.77
	＜10.0	29 (21.3)	24 (20.9)
	10.0≦～＜11.0	63 (46.3)	54 (47.0)
	11.0≦～＜12.0	39 (28.7)	33 (28.7)
	12.0≦	5 (3.7)	4 (3.5)
Ret 数（10^6/μL）	平均値	0.0471	0.0474
	標準偏差	0.0192	0.0195
血清鉄（μg/dL）	Q1	51.0	51.0
	中央値	64.0	64.0
	Q3	81.5	84.0
TIBC（μg/dL）	Q1	217.5	218.0
	中央値	240.0	240.0
	Q3	266.0	266.0
TSAT（%）	Q1	20.5	20.0
	中央値	27.0	27.0
	Q3	33.5	34.0
	≦10.0	1 (0.7)	0
	10.0＜～≦20.0	32 (23.5)	30 (26.1)
	20.0＜～≦40.0	76 (55.9)	60 (52.2)
	40.0＜	23 (16.9)	21 (18.3)
フェリチン（ng/mL）	Q1	84.85	90.00
	中央値	131.50	140.00
	Q3	199.00	205.00
	≦75	26 (19.1)	22 (19.1)
	75＜～≦100	17 (12.5)	12 (10.4)
	100＜～≦300	78 (57.4)	68 (59.1)
	300＜	15 (11.0)	13 (11.3)
sTfR（nmol/L）	Q1	13.55	13.30
	中央値	17.20	17.10
	Q3	21.80	21.70
ヘプシジン（ng/mL）	Q1	45.800	47.800
	中央値	71.200	71.500
	Q3	117.000	118.000

度数集計は例数（%）
Q1：第 1 四分位，Q3：第 3 四分位
Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-3

2.7.6.20.4.3 有効性評価項目

2.7.6.20.4.3.1 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度

(1) 投与終了時期の平均 Hb 濃度（FAS）

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.20-4 に示した。

平均 Hb 濃度は，ベースラインで 10.63 g/dL（95% CI：10.51～10.74 g/dL），投与終了時期で 10.72 g/dL（95% CI：10.56～10.88 g/dL）であった。投与終了時期の平均 Hb 濃度は，Hb 濃度の管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）にコントロールされていた。

表 2.7.6.20-4　投与終了時期の平均 Hb 濃度の記述統計量（MBA4-2，FAS）

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
ベースライン	136	10.63	0.69	9.0	10.63	12.7	[10.51, 10.74]
投与終了時期	136	10.72	0.96	7.3	10.78	13.5	[10.56, 10.88]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
投与終了時期の平均 Hb 濃度：
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
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
Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-5

(2) 評価期間の平均 Hb 濃度（PPS）

PPS の評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.20-5 に示した。

平均 Hb 濃度は，ベースラインで 10.65 g/dL（95% CI：10.53～10.77 g/dL），評価期間で 10.87 g/dL（95% CI：10.73～11.02 g/dL）であった。評価期間の平均 Hb 濃度は，Hb 濃度の管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）にコントロールされていた。

表 2.7.6.20-5　評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量（MBA4-2，PPS）

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
ベースライン	115	10.65	0.66	9.3	10.60	12.7	[10.53, 10.77]
評価期間	115	10.87	0.79	8.6	10.85	13.5	[10.73, 11.02]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
評価期間の平均 Hb 濃度：
Week 48 及び Week 52 若しくは Week 52 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-6

2.7.6.20.4.3.2 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率

(1) 投与終了時期の平均 Hb 濃度の達成率（FAS）

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率を表 2.7.6.20-6 に示した。

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度 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。

表 2.7.6.20-6　投与終了時期の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率（MBA4-2，FAS）

	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
投与終了時期の平均 Hb 濃度	136	104	76.5%	[68.4, 83.3]

投与終了時期の平均 Hb 濃度：
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
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
Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-7

(2) 評価期間の平均 Hb 濃度の達成率（PPS）

PPS の評価期間の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率を表 2.7.6.20-7 に示した。

PPS の評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は 81.7%（95% CI：73.5%～88.3%）であった。PPS の評価期間の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は，FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率と同程度であった。

表 2.7.6.20-7　評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率（MBA4-2, PPS）

	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
評価期間の平均 Hb 濃度	115	94	81.7%	[73.5, 88.3]

Week 48 及び Week 52 若しくは Week 52 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-8

2.7.6.20.4.3.3 各 Visit の Hb 濃度の検査値

FAS の各観察日の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.20-8，その推移図を図 2.7.6.20-2，各観察日の Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.20-9，その分布図を図 2.7.6.20-3 に示した。

FAS のベースラインの Hb 濃度は 10.61 g/dL であった。治験薬投与開始後，Hb 濃度は Week 52 まで 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の範囲を推移した。Hb 濃度は Week 4 で 10.95 g/dL，Week 24 で 10.89 g/dL，Week 52 で 10.79 g/dL であった。

FAS のベースラインの Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 21.3%（29 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の被験者の割合は 75.0%（102 名），12.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 2.2%（3 名），13.0 g/dL 以上の被験者の割合は 1.5%（2 名）であった。Week 24 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 15.7%（19 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の被験者の割合は 73.6%（89 名），12.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 9.9%（12 名），13.0 g/dL 以上の被験者の割合は 0.8%（1 名）であった。Week 52 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 19.5%（23 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の被験者の割合は 71.2%（84 名），12.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 8.5%（10 名），13.0 g/dL 以上の被験者の割合は 0.8%（1 名）であった。

表 2.7.6.20-8　　Hb 濃度の記述統計量（MBA4-2，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	136	136	136	132	127	126
	平均値	10.64	10.61	10.95	11.01	11.08	11.03
	標準偏差	0.67	0.80	1.09	1.29	1.09	0.94
	[95% CI]	[10.52, 10.75]	[10.48, 10.75]	[10.77, 11.14]	[10.79, 11.24]	[10.89, 11.28]	[10.86, 11.19]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	124	121	121	120	120	118
	平均値	10.89	10.89	10.92	11.03	11.12	11.04
	標準偏差	0.90	0.92	0.93	0.83	0.82	0.91
	[95% CI]	[10.73, 11.05]	[10.73, 11.06]	[10.75, 11.09]	[10.88, 11.18]	[10.97, 11.27]	[10.87, 11.21]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	118	118	118	136	118
	平均値	10.97	10.95	10.79	10.63	10.38
	標準偏差	0.85	0.80	0.91	1.08	0.99
	[95% CI]	[10.82, 11.13]	[10.81, 11.10]	[10.62, 10.95]	[10.45, 10.82]	[10.20, 10.56]

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：CTD5.3.5.2-5 表 11-9

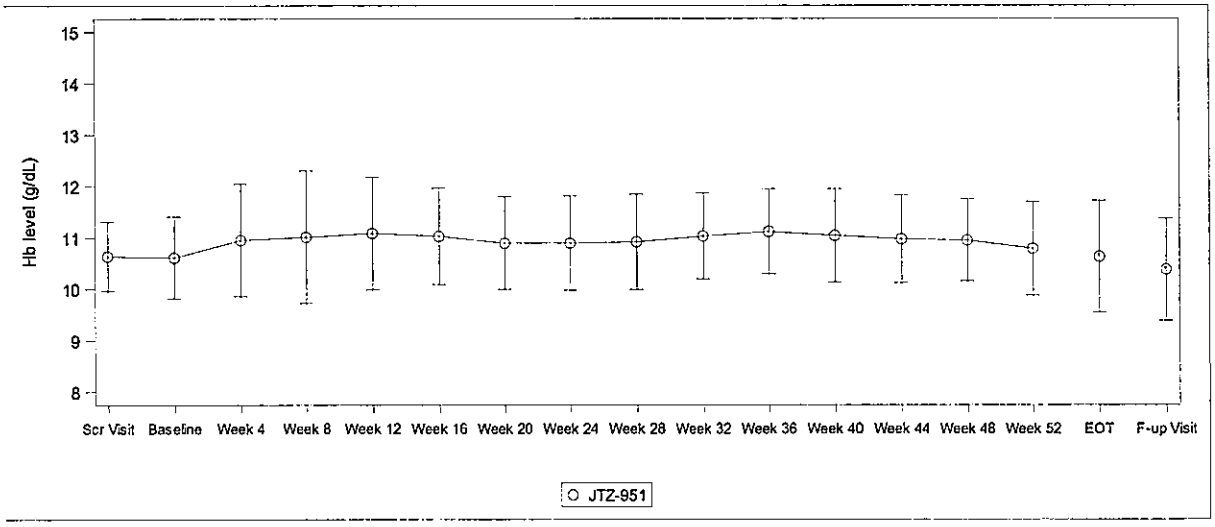


図 2.7.6.20-2　　Hb 濃度の推移図（MBA4-2，FAS）

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
例数は表 2.7.6.20-8 参照
Source：CTD5.3.5.2-5 図 11-1

表 2.7.6.20-9　　Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-2，FAS）

Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	136	136	136	132	127	126
	＜8.0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0
	8.0≦～＜10.0	23 (16.9)	29 (21.3)	24 (17.6)	31 (23.5)	20 (15.7)	15 (11.9)
	10.0≦～＜12.0	113 (83.1)	102 (75.0)	88 (64.7)	67 (50.8)	78 (61.4)	89 (70.6)
	12.0≦～＜13.0	0	3 (2.2)	21 (15.4)	28 (21.2)	25 (19.7)	20 (15.9)
	13.0≦	0	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (3.8)	4 (3.1)	2 (1.6)

Hb 濃度（g/dL）		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	124	121	121	120	120	118
	＜8.0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	18 (14.5)	19 (15.7)	17 (14.0)	11 (9.2)	12 (10.0)	13 (11.0)
	10.0≦～＜12.0	94 (75.8)	89 (73.6)	85 (70.2)	91 (75.8)	92 (76.7)	85 (72.0)
	12.0≦～＜13.0	10 (8.1)	12 (9.9)	16 (13.2)	17 (14.2)	15 (12.5)	19 (16.1)
	13.0≦	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)

Hb 濃度（g/dL）		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	118	118	118	136	118
	＜8.0	0	0	0	4 (2.9)	1 (0.8)
	8.0≦～＜10.0	12 (10.2)	11 (9.3)	23 (19.5)	28 (20.6)	42 (35.6)
	10.0≦～＜12.0	88 (74.6)	97 (82.2)	84 (71.2)	93 (68.4)	68 (57.6)
	12.0≦～＜13.0	18 (15.3)	10 (8.5)	10 (8.5)	10 (7.4)	7 (5.9)
	13.0≦	0	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0

例数（%）
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：CTD5.3.5.2-5 表 11-10

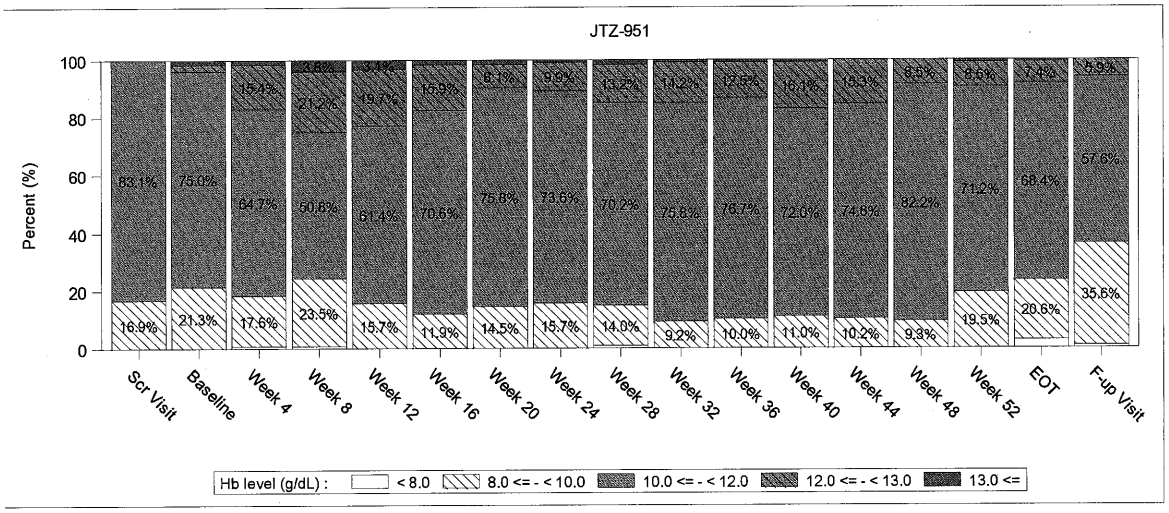


図 2.7.6.20-3　　Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-2, FAS）

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
例数は表 2.7.6.20-9 参照
Source：CTD5.3.5.2-5 図 11-2

2.7.6.20.4.3.4 各 Visit の Hb 濃度の変化量

FAS の各観察日の Hb 濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.20-10, 各観察日の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計を表 2.7.6.20-11 に示した。

FAS の Hb 濃度の変化量は Week 4 で 0.34 g/dL, Week 24 で 0.27 g/dL, Week 52 で 0.16 g/dL であった。

FAS の Week 4 の Hb 濃度の変化量が−2.0 g/dL 未満の被験者の割合は 0.7%（1 名），−2.0 g/dL 以上−1.0 g/dL 未満の被験者の割合は 6.6%（9 名），−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 70.6%（96 名），1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の被験者の割合は 18.4%（25 名），2.0 g/dL 超の被験者の割合は 3.7%（5 名）であった。

表 2.7.6.20-10　Hb 濃度の変化量の記述統計量（MBA4-2，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）					
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	136	136	136	132	127	126
	平均値	0.03	--	0.34	0.39	0.46	0.41
	標準偏差	0.54	--	0.94	1.36	1.34	1.28
	[95% CI]	[−0.06, 0.12]	[--, --]	[0.18, 0.50]	[0.16, 0.63]	[0.23, 0.70]	[0.19, 0.64]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）					
		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	124	121	121	120	120	118
	平均値	0.28	0.27	0.30	0.41	0.50	0.41
	標準偏差	1.24	1.16	1.12	1.05	1.11	1.19
	[95% CI]	[0.06, 0.50]	[0.06, 0.47]	[0.09, 0.50]	[0.22, 0.60]	[0.30, 0.70]	[0.19, 0.63]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）				
		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	118	118	118	136	118
	平均値	0.35	0.32	0.16	0.02	−0.25
	標準偏差	1.17	1.03	1.03	1.17	1.15
	[95% CI]	[0.13, 0.56]	[0.14, 0.51]	[−0.03, 0.35]	[−0.18, 0.22]	[−0.46, −0.04]

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：CTD5.3.5.2-5 表 11-11

表 2.7.6.20-11　Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計（MBA4-2，FAS）

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	136	136	136	132	127	126
	<−2.0	0	--	1 (0.7)	6 (4.5)	4 (3.1)	4 (3.2)
	−2.0≦～<−1.0	6 (4.4)	--	9 (6.6)	14 (10.6)	16 (12.6)	13 (10.3)
	−1.0≦～≦1.0	124 (91.2)	--	96 (70.6)	68 (51.5)	61 (48.0)	68 (54.0)
	1.0<～≦2.0	6 (4.4)	--	25 (18.4)	29 (22.0)	32 (25.2)	28 (22.2)
	2.0<	0	--	5 (3.7)	15 (11.4)	14 (11.0)	13 (10.3)

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	124	121	121	120	120	118
	<−2.0	5 (4.0)	3 (2.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)	3 (2.5)
	−2.0≦～<−1.0	15 (12.1)	14 (11.6)	15 (12.4)	12 (10.0)	7 (5.8)	14 (11.9)
	−1.0≦～≦1.0	73 (58.9)	67 (55.4)	72 (59.5)	68 (56.7)	73 (60.8)	64 (54.2)
	1.0<～≦2.0	24 (19.4)	32 (26.4)	29 (24.0)	34 (28.3)	26 (21.7)	30 (25.4)
	2.0<	7 (5.6)	5 (4.1)	4 (3.3)	4 (3.3)	12 (10.0)	7 (5.9)

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	118	118	118	136	118
	<−2.0	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.7)	6 (4.4)	8 (6.8)
	−2.0≦～<−1.0	15 (12.7)	11 (9.3)	13 (11.0)	16 (11.8)	20 (16.9)
	−1.0≦～≦1.0	67 (56.8)	78 (66.1)	81 (68.6)	90 (66.2)	75 (63.6)
	1.0<～≦2.0	26 (22.0)	23 (19.5)	19 (16.1)	21 (15.4)	11 (9.3)
	2.0<	8 (6.8)	5 (4.2)	3 (2.5)	3 (2.2)	4 (3.4)

例数（%）
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：CTD5.3.5.2-5 表 11-12

2.7.6.20.4.3.5 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

FAS の各 Visit 間及び投与期間を通しての 1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計を表 2.7.6.20-12，その分布図を図 2.7.6.20-4 に示した。

Week 0～Week 4（初期投与期）での処方量は原則 4 mg/日とし，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。

いずれの被験者でも，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 3.73 mg/日，Week 48～Week 52 の平均処方量は 3.29 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。Week 48～Week 52 で処方量が 0.5 mg/日未満の被験者の割合は 2.5%（3 名），0.5 mg/日以上 1.5 mg/日未満の被験者の割合は 24.6%（29 名），1.5 mg/日以上 3.0 mg/日未満の被験者の割合は 28.0%（33 名），3.0 mg/日以上 5.0 mg/日未満の被験者の割合は 23.7%（28 名），5.0 mg/日以上 7.0 mg/日未満の被験者の割合は 8.5%（10 名），7.0 mg/日以上の被験者の割合は 12.7%（15 名）であった。

また，FAS の投与期間を通しての平均処方量は 3.68 mg/日であった。投与期間を通しての処方

量が 0.5 mg/日未満の被験者はなく，0.5 mg/日以上 1.5 mg/日未満の被験者の割合は 8.8%（12 名），1.5 mg/日以上 3.0 mg/日未満の被験者の割合は 34.6%（47 名），3.0 mg/日以上 5.0 mg/日未満の被験者の割合は 35.3%（48 名），5.0 mg/日以上 7.0 mg/日未満の被験者の割合は 14.7%（20 名），7.0 mg/日以上の被験者の割合は 6.6%（9 名）であった。

表 2.7.6.20-12　1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計（MBA4-2，FAS）

処方量（mg/日）		Week 0～Week 4	Week 4～Week 8	Week 8～Week 12	Week 12～Week 16	Week 16～Week 20
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	136	136	132	127	126
	平均値	3.98	3.79	3.92	3.77	3.64
	標準偏差	0.19	1.23	2.00	2.41	2.48
	＜0.5	0	4 (2.9)	5 (3.8)	8 (6.3)	6 (4.8)
	0.5≦～＜1.5	0	0	11 (8.3)	19 (15.0)	22 (17.5)
	1.5≦～＜3.0	1 (0.7)	27 (19.9)	27 (20.5)	27 (21.3)	32 (25.4)
	3.0≦～＜5.0	135 (99.3)	86 (63.2)	52 (39.4)	36 (28.3)	30 (23.8)
	5.0≦～＜7.0	0	19 (14.0)	24 (18.2)	17 (13.4)	17 (13.5)
	7.0≦	0	0	13 (9.8)	20 (15.7)	19 (15.1)

処方量（mg/日）		Week 20～Week 24	Week 24～Week 28	Week 28～Week 32	Week 32～Week 36	Week 36～Week 40
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	124	121	121	120	120
	平均値	3.73	3.73	3.60	3.52	3.39
	標準偏差	2.46	2.33	2.22	2.24	2.25
	＜0.5	5 (4.0)	4 (3.3)	5 (4.1)	5 (4.2)	4 (3.3)
	0.5≦～＜1.5	20 (16.1)	17 (14.0)	16 (13.2)	17 (14.2)	24 (20.0)
	1.5≦～＜3.0	31 (25.0)	29 (24.0)	32 (26.4)	34 (28.3)	31 (25.8)
	3.0≦～＜5.0	30 (24.2)	39 (32.2)	36 (29.8)	37 (30.8)	38 (31.7)
	5.0≦～＜7.0	19 (15.3)	16 (13.2)	21 (17.4)	14 (11.7)	9 (7.5)
	7.0≦	19 (15.3)	16 (13.2)	11 (9.1)	13 (10.8)	14 (11.7)

処方量（mg/日）		Week 40～Week 44	Week 44～Week 48	Week 48～Week 52	Week 0～EOT
JTZ-951 投与群 (N = 136)	例数	118	118	118	136
	平均値	3.29	3.24	3.29	3.68
	標準偏差	2.30	2.34	2.36	1.76
	＜0.5	4 (3.4)	5 (4.2)	3 (2.5)	0
	0.5≦～＜1.5	27 (22.9)	27 (22.9)	29 (24.6)	12 (8.8)
	1.5≦～＜3.0	33 (28.0)	32 (27.1)	33 (28.0)	47 (34.6)
	3.0≦～＜5.0	30 (25.4)	32 (27.1)	28 (23.7)	48 (35.3)
	5.0≦～＜7.0	10 (8.5)	7 (5.9)	10 (8.5)	20 (14.7)
	7.0≦	14 (11.9)	15 (12.7)	15 (12.7)	9 (6.6)

例数（%）
投与完了例の EOT：Week 52
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-13

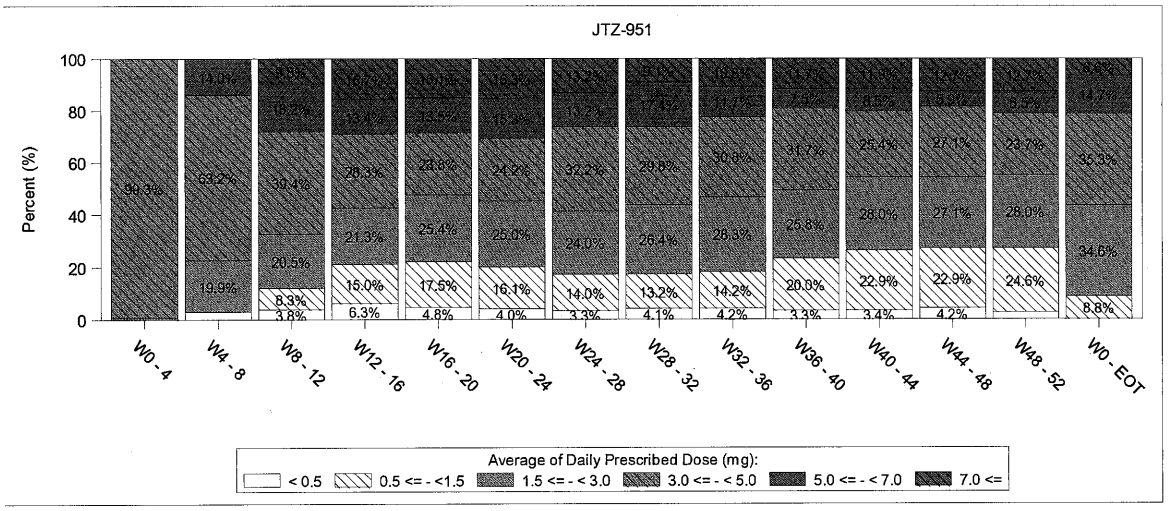


図 2.7.6.20-4　　1 日あたりの処方量のカテゴリー集計（MBA4-2，FAS）

W0 - 4：Week 0～Week 4
W4 - 8：Week 4～Week 8
W8 - 12：Week 8～Week 12
W12 - 16：Week 12～Week 16
W16 - 20：Week 16～Week 20
W20 - 24：Week 20～Week 24
W24 - 28：Week 24～Week 28
W28 - 32：Week 28～Week 32
例数は表 2.7.6.20-12 参照
Source：CTD5.3.5.2-5 図 11-5

W32 - 36：Week 32～Week 36
W36 - 40：Week 36～Week 40
W40 - 44：Week 40～Week 44
W44 - 48：Week 44～Week 48
W48- 52：Week 48～Week 52
W0 - EOT：Week 0～投与終了時評価
投与完了例の EOT：Week 52
投与未完了例の EOT：中止日

2.7.6.20.4.3.6 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

FAS の治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計を表 2.7.6.20-13 に示した。

FAS の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 で，用量調節を実施しなかった被験者の割合は 15.4%（21 名），用量調節回数が 1 回の被験者の割合は 29.4%（40 名），用量調節回数が 2 回の被験者の割合は 32.4%（44 名）であった。また，Week 24～Week 52 で，用量調節を実施しなかった被験者の割合は 27.3%（33 名），用量調節回数が 1 回の被験者の割合は 30.6%（37 名），用量調節回数が 2 回の被験者の割合は 24.0%（29 名）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。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。

なお，投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 3.1 回，用量調節を実施しなかった被験者の割合は 7.4%（10 名），用量調節回数が 1 回の被験者の割合は 13.2%（18 名），用量調節回数が 2 回の被験者の割合は 26.5%（36 名）であった。

表 2.7.6.20-13　治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計（MBA4-2，FAS）

用量調節回数（回）	Week 0～Week 24	Week 24～Week 52	Week 0～EOT
例数	136	121	136
平均値±標準偏差	1.7 ± 1.2	1.5 ± 1.5	3.1 ± 2.0
0	21 (15.4)	33 (27.3)	10 (7.4)
1	40 (29.4)	37 (30.6)	18 (13.2)
2	44 (32.4)	29 (24.0)	36 (26.5)
3	23 (16.9)	10 (8.3)	20 (14.7)
4	5 (3.7)	5 (4.1)	24 (17.6)
5	3 (2.2)	4 (3.3)	14 (10.3)
6≦	0	3 (2.5)	14 (10.3)

度数集計は例数（%）
投与完了例の EOT：Week 52
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-14，表 11-15

2.7.6.20.4.3.7 治験期間中の鉄剤使用状況

FAS の治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計を表 2.7.6.20-14，各 Visit 間の静注鉄剤使用量の記述統計量を表 2.7.6.20-15 に示した。

FAS で JTZ-951 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 2.9%（4 名），経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 5.9%（8 名），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%（46 名），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%（78 名）であった。また，静注鉄剤を使用した被験者数は，Week 0 で 33 名，Week 24 で 26 名，Week 52 で 25 名であり，静注鉄剤使用量の平均値は，Week 0 で 81.2 mg，Week 24 で 133.8 mg，Week 52 で 124.8 mg であった。治験薬投与開始後，静注鉄剤を使用した被験者数及び静注鉄剤使用量の平均値は同程度の値を推移した。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 2.7.6.20-14　治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計（MBA4-2，FAS）

項目			JTZ-951 投与群（N = 136）
経口鉄剤及び鉄含有高リン血症治療剤の投与	両剤投与		4 (2.9)
	経口鉄剤のみ投与		8 (5.9)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		46 (33.8)
	無		78 (57.4)
静注鉄剤の投与		有*1	81 (59.6)
		無	55 (40.4)

例数（%）
*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：CTD5.3.5.2-5 表 11-16

表 2.7.6.20-15　静注鉄剤使用量の記述統計量（MBA4-2，FAS）

記述統計量		静注鉄剤　使用量（mg）					
		Week 0	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20
JTZ-951 投与群 (N = 136)	静注鉄剤使用被験者数	33	29	31	35	37	28
	平均値	81.2	131.0	129.0	136.0	128.6	128.6
	標準偏差	48.5	96.2	93.4	60.0	70.6	76.5

記述統計量		静注鉄剤　使用量（mg）					
		Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40	Week 44
JTZ-951 投与群 (N = 136)	静注鉄剤使用被験者数	26	29	35	28	29	33
	平均値	133.8	139.3	107.4	108.6	122.8	107.9
	標準偏差	88.3	82.5	68.4	50.9	57.5	62.8

記述統計量		静注鉄剤　使用量（mg）			
		Week 48	Week 52	F-up Visit	治験期間全体*1
JTZ-951 投与群 (N = 136)	静注鉄剤使用被験者数	25	25	18	77
	平均値	115.2	124.8	77.8	630.6
	標準偏差	62.5	52.1	29.0	482.4

*1：Week 0，中止後観察日及び F-up Visit の使用量を除く。
Source：CTD5.3.5.2-5 表 11-17

2.7.6.20.4.3.8 赤血球関連パラメータ

治験薬投与開始後，Ret 数は Week 4 で上昇傾向を示し，その後，同程度の値で推移した。Ht 値及び RBC 数は Week 12 まで上昇傾向を示し，その後，同程度の値で推移した。MCV，MCH，MCHC 及び RDW に明らかな変動は認められなかった（「CTD5.3.5.2-5，11.4.1.8 項」参照）。

2.7.6.20.4.3.9 鉄関連検査

治験薬投与開始後，血清鉄は Week 16 まで上昇傾向を示し，その後，ベースラインより高い値を推移した。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 に明らかな変動は認められなかった。フェリチンは Week 36 まで低下傾向を示し，その後，上昇傾向を示したが，治験薬投与期間を通じてベースラインよりも低い値を推移した。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（「CTD5.3.5.2-5，11.4.1.9 項」参照）。

2.7.6.20.5 薬物動態の評価

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）。

2.7.6.20.6 安全性の評価

2.7.6.20.6.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

治験薬が投与された136名すべての被験者は，安全性に関する調査が少なくとも1回実施され，安全性解析対象集団として採用された。

安全性解析対象集団の治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.20-16 に示した。

Week 0～Week 4（初期投与期）での1日あたりの処方量は原則4 mg/日とし，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。

曝露期間が337日以上365日未満の被験者は63名(46.3%)，365日以上の被験者は37名(27.2%)であった。

なお，本治験では治験薬の服薬不遵守（維持用量を超える服薬）が1名（被験者識別コード[redacted]）に認められ，1日最大服薬量は14 mg（2日間）であった。

表 2.7.6.20-16　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA4-2）

投与群	曝露期間（日）						
	＜29	**29≦～＜57**	**57≦～＜85**	**85≦～＜113**	**113≦～＜141**	**141≦～＜169**	**169≦～＜197**
JTZ-951 (N = 136)	1 (0.7)	3 (2.2)	4 (2.9)	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (3.7)	1 (0.7)

投与群	曝露期間（日）						
	197≦～＜225	**225≦～＜253**	**253≦～＜281**	**281≦～＜309**	**309≦～＜337**	**337≦～＜365**	**365≦**
JTZ-951 (N = 136)	3 (2.2)	0	3 (2.2)	3 (2.2)	8 (5.9)	63 (46.3)	37 (27.2)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 表 12-1

2.7.6.20.6.2 有害事象

2.7.6.20.6.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.20-17 に示した。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は31名（22.8%）に認められ，治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象（重篤な副作用）は2名（1.5%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は7名（5.1%）に認められた。

有害事象は133名（97.8%）に，副作用は12名（8.8%）に認められた。重症度が高度の有害事象は2名（1.5%）に認められた。

表 2.7.6.20-17　有害事象の要約（MBA4-2）

項目	JTZ-951 投与群（N＝136）
全有害事象	133 (97.8)
高度な有害事象	2 (1.5)
副作用	12 (8.8)
死亡	0
重篤な有害事象	31 (22.8)
重篤な副作用	2 (1.5)
有害事象による中止*1	7 (5.1)

例数（%）
安全性解析対象集団
*1：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
Source：CTD5.3.5.2-5 表 12-4

2.7.6.20.6.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象の発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-25 に示した。

有害事象は 136 名中 133 名（97.8%）に 855 件発現した。

10%以上に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 91 名（66.9%）に 201 件，「胃腸障害」が 67 名（49.3%）に 124 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 64 名（47.1%）に 144 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 51 名（37.5%）に 82 件，「皮膚および皮下組織障害」が 44 名（32.4%）に 65 件，「眼障害」が 32 名（23.5%）に 48 件，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 30 名（22.1%）に 42 件，「神経系障害」が 25 名（18.4%）に 32 件，「血管障害」が 24 名（17.6%）に 28 件であった。

2.7.6.20.6.2.3 有害事象の重症度

重症度別有害事象発現例数は高度が 2 名（1.5%），中等度が 35 名（25.7%）であった。

高度の有害事象は，肺炎及び大腿骨頚部骨折が各 1 名に 1 件認められた。中等度の有害事象は 55 件であった。2 名以上に認められた中等度の有害事象は，胆管炎，インフルエンザ，肺炎及びシャント閉塞が各 3 名（2.2%），胸水が 2 名（1.5%）であった。

2.7.6.20.6.2.4 発現頻度順の有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（発現率 5%以上）を表 2.7.6.20-18 に示した。

10%以上に発現した有害事象は，ウイルス性上気道感染が 67 名（49.3%），挫傷及び下痢が各 23 名（16.9%），シャント狭窄が 20 名（14.7%），上気道の炎症が 17 名（12.5%）であった。

表 2.7.6.20-18　発現頻度順の有害事象（MBA4-2，発現率 5%以上）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) PT	JTZ-951 投与群（N＝136）
ウイルス性上気道感染	67 (49.3)
挫傷	23 (16.9)
下痢	23 (16.9)
シャント狭窄	20 (14.7)
上気道の炎症	17 (12.5)
擦過傷	12 (8.8)
嘔吐	12 (8.8)
筋痙縮	11 (8.1)
背部痛	10 (7.4)
湿疹	10 (7.4)
シャント閉塞	10 (7.4)
インフルエンザ	9 (6.6)
咽頭炎	9 (6.6)
皮膚剥脱	9 (6.6)
胃腸炎	8 (5.9)
便秘	7 (5.1)
接触皮膚炎	7 (5.1)
眼乾燥	7 (5.1)
高血圧	7 (5.1)
筋肉痛	7 (5.1)
四肢痛	7 (5.1)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 表 12-6

2.7.6.20.6.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.20-19 に示した。

副作用は 12 名（8.8%）に 15 件認められた。

高度の副作用はなかった。中等度の副作用は，脳幹梗塞，浮動性めまい及び末梢動脈閉塞性疾患が各 1 名に 1 件認められた。

2 名以上に発現した副作用は高血圧が 4 名（2.9%），湿疹が 2 名（1.5%）であった。

表 2.7.6.20-19　副作用の発現例数及び発現件数（MBA4-2）

副作用名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N＝136）	
	件数	例数(%)
合計	15	12 (8.8)
心臓障害	1	1 (0.7)
動悸	1	1 (0.7)
眼障害	2	1 (0.7)
結膜出血	1	1 (0.7)
点状角膜炎	1	1 (0.7)
胃腸障害	2	2 (1.5)
びらん性胃炎	1	1 (0.7)
胃腸出血	1	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (0.7)
腎疾患による浮腫	1	1 (0.7)
神経系障害	2	2 (1.5)
脳幹梗塞	1	1 (0.7)
浮動性めまい	1	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	2	2 (1.5)
湿疹	2	2 (1.5)
血管障害	5	5 (3.7)
高血圧	4	4 (2.9)
末梢動脈閉塞性疾患	1	1 (0.7)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 表 12-7

2.7.6.20.6.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.20-20，その他の重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.2-5 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」，他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.20-21 に示した。

重篤な有害事象が 136 名中 31 名（22.8%）に 43 件認められた。重篤な有害事象は，シャント閉塞が 6 件，肺炎が 5 件，狭心症及び胆管炎が各 3 件，前立腺炎，皮下血腫，結腸癌，声門癌，末梢動脈閉塞性疾患，脳幹梗塞，脳梗塞，血腫，胃腸出血，大腸ポリープ，上腕骨骨折，低血糖，心内膜炎，レジオネラ菌性肺炎，白内障，胃癌，胃潰瘍，黄斑円孔，シャント機能不全，手根管症候群，弾発指，心筋虚血，医療機器位置異常，硝子体混濁，鎖骨骨折及び大腿骨頚部骨折が各 1 件であった。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，結腸癌，脳幹梗塞，胃癌，胃潰瘍及び大腿骨頚部骨折の各 1 件であった。重篤な副作用は，末梢動脈閉塞性疾患及び脳幹梗塞の各 1 件であった。その他の重篤な副作用の叙述を 2.7.6.24.2 に添付した。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象及び投与終了後の観察中止の原因となった有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象が 136 名中 8 名（5.9%）に 8 件認められた。他の重要な有害事象は，浮動性めまい，嗅覚錯誤，注意力障害，一過性脳虚血発作，身体症状症，無排卵性周期，糖尿病性ニューロパチー及び湿疹が各 1 件であった。他の重要な有害事象のうち，浮動性めまい及び湿疹の各 1 件が副作用と

判断された。

表 2.7.6.20-20　その他の重篤な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-5 表 12-10

表 2.7.6.20-20　その他の重篤な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-5 表 12-10

表 2.7.6.20-20　その他の重篤な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-5 表 12-10

表 2.7.6.20-21　他の重要な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-5 表 12-11

2.7.6.20.6.3 臨床検査値

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の発現例数を表 2.7.6.20-22 に示した。

5%以上の被験者に異常値を認めた臨床検査項目は，CRP 定量増加が 36 名（26.5%），リンパ球減少が 31 名（22.8%），無機リン増加が 29 名（21.3%），D ダイマー増加が 23 名（16.9%），K 増加が 21 名（15.4%），Ca 減少が 14 名（10.3%），好酸球増加が 12 名（8.8%），尿素窒素増加が 10 名（7.4%），クレアチニン増加及び APTT 増加が各 9 名（6.6%），血糖増加及び中性脂肪増加が各 8 名（5.9%）であった。

血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値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。

表 2.7.6.20-22　臨床検査異常値の発現例数（MBA4-2）

項目	JTZ-951 投与群（N = 136）	
	方向	例数（%）
血小板数	減少	4 (2.9)
血小板数	増加	1 (0.7)
白血球数	減少	2 (1.5)
白血球数	増加	5 (3.7)
リンパ球	減少	31 (22.8)
単球	増加	2 (1.5)
好酸球	増加	12 (8.8)
血糖	増加	8 (5.9)
non-HDL コレステロール	増加	1 (0.7)
LDL コレステロール	増加	1 (0.7)
中性脂肪	増加	8 (5.9)
アルブミン	減少	4 (2.9)
直接ビリルビン	増加	1 (0.7)
γ-GTP	増加	4 (2.9)
LDH	増加	1 (0.7)
ALP	増加	2 (1.5)
尿素窒素	増加	10 (7.4)
クレアチニン	増加	9 (6.6)
尿酸	増加	2 (1.5)
Ca	減少	14 (10.3)
無機リン	減少	1 (0.7)
無機リン	増加	29 (21.3)
Na	減少	1 (0.7)
K	減少	3 (2.2)
K	増加	21 (15.4)
CRP 定量	増加	36 (26.5)
プロトロンビン時間	増加	3 (2.2)
APTT	増加	9 (6.6)
フィブリノゲン	増加	1 (0.7)
D ダイマー	増加	23 (16.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 表 12-12

2.7.6.20.6.4 バイタルサイン

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の発現例数を表 2.7.6.20-23 に示した。

5%以上の被験者に異常値を認めたバイタルサイン項目は，収縮期血圧増加が 38 名（27.9%），拡張期血圧増加が 19 名（14.0%），体温減少が 17 名（12.5%）であった。

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化は認められなかった。

表 2.7.6.20-23　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA4-2）

項目	JTZ-951 投与群（N = 136）	
	方向	例数（%）
収縮期血圧	増加	38 (27.9)
拡張期血圧	減少	2 (1.5)
拡張期血圧	増加	19 (14.0)
脈拍数	増加	1 (0.7)
体温	減少	17 (12.5)
体温	増加	1 (0.7)
体重	減少	5 (3.7)
体重	増加	2 (1.5)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 表 12-13

2.7.6.20.6.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

標準 12 誘導心電図の異常は散見されたものの，臨床上問題となる変動は認められなかった。

胸部 X 線検査での肺野所見の異常は Scr Visit で 136 名中 1 名（0.7%），Week 52 で 118 名中 4 名（3.4%）に認められた。胸部 X 線検査に JTZ-951 の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

眼底検査の異常は散見されたものの，JTZ-951 の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

2.7.6.20.7 その他の調査

2.7.6.20.7.1 VEGF 及び FGF-23

治験薬投与開始後，VEGF は Week 24 まで上昇傾向を示し，その後，同程度の値を推移した（「CTD5.3.5.2-5 表 12-16」参照）。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（「CTD5.3.5.2-5 表 12-17，表 12-18」参照）。

2.7.6.20.8 考察と全般的結論

本治験では，腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象に，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。

初期投与期に初回用量 4 mg を 1 日 1 回 4 週間投与し，維持投与期に Hb 濃度に基づき JTZ-951 を 1 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 48 週間投与した結果，JTZ-951 の 52 週間投与時の安全性に問題はないことが確認された。

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），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率は 76.5%（95% CI：68.4%～83.3%）であり，Hb 濃度は適切に管理された。また，処方量の増加，用量調節頻度の増加を伴わずに，52 週間にわたって Hb 濃度は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の範囲を推移した。したがって，JTZ-951 を 52 週間投与した場合，有効性は維持されることが確認された。

2.7.6.21 保存期 CKD 患者対象 長期投与試験［MBA4-1］

（評価資料：CTD5.3.5.2-6，5.3.5.4-1）

2.7.6.21.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 第 III 相臨床試験

－腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期投与時の安全性及び有効性の検討－

＜長期投与試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象に JTZ-951 の長期投与時（52 週間）の安全性及び有効性を，非盲検，非対照，個体内用量調節法により検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 40 施設

4) 治験期間

治験開始日（第 1 例目の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

5) 治験デザイン

多施設共同，非盲検，非対照試験（個体内用量調節法）

6) 被験者数

目標被験者数（計画時）：125 名

被験者数（解析時）：治験薬投与開始被験者数：132 名

有効性解析対象集団（FAS）：130 名

安全性解析対象集団：132 名

7) 対象被験者

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病（CKD）患者

8) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

Scr Visit（観察開始日）の最初の調査を実施する前に治験参加予定者より同意を文書で取得する。Scr Visit より本登録前までの間に実施する調査で，以下の基準を満たす保存期 CKD 患者を対象とする。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- Scr Visit から治験終了まで，透析導入あるいは腎移植の必要がないと考えられる患者
- Scr Visit の eGFRcreat[*1] が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者

*1：参考値と判断されたクレアチニンを用いて算出した eGFRcreat は，被験者の適格性判断に用いることはできない。

- Scr Visit の TSAT[*1] が 20%，又はフェリチン[*1] が 50 ng/mL を超えている患者

  *1：参考値と判断された検査値は，被験者の適格性判断に用いることはできない。また，血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱う。
- Scr Visit 前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者（ESA 未治療患者）の場合，以下の a)，b)を満たす患者
  a) Scr Visit より本登録までに ESA の投与を受けていない患者
  b) Scr Visit の Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下の患者
- Scr Visit 前 8 週以内に ESA の投与を受けている患者（ESA 治療患者）の場合，以下の a)，b)，c)，d)を満たす患者
  a) Scr Visit 前直近の ESA の投与から Scr Visit までに 2 週以上経過した患者
  b) Scr Visit に Scr Visit 前直近と同一の ESA（エポエチン アルファ，エポエチン ベータは同じ種類の ESA とみなす）を 1 回投与量の変更なく投与された患者
  c) Scr Visit 翌日より本登録までに ESA の投与を受けていない患者[*1]

  *1：Scr Visit 前直近の ESA の投与から Scr Visit までの間隔が 3 週間未満（14 日間以上 21 日間未満）で，前観察期を 4 週間とする場合に限り，Scr Visit の 2 週後を目安に Scr Visit と同一の ESA（1 回投与量の変更なし）を 1 回投与する。
  d) Scr Visit の Hb 濃度が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者

【主な除外基準】

- コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit の血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上，あるいは肝硬変を合併する患者，Scr Visit の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- Scr Visit の 12 週前から本登録までに急性腎障害を罹患した患者
- うっ血性心不全（NYHA 分類［治験実施計画書 添付資料 1］で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- Scr Visit の 24 週前から本登録までに心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- Scr Visit から治験終了までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- Scr Visit の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，再生不良性貧血，異常ヘモグロビン症など）又は溶血性貧血を合併する患者，あるいは出血病変（消化管出血など）が原因となる貧血を有する患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいは Scr Visit の 5 年前から本登録までに既往がある患者
- 過去に JTZ-951 後期第 II 相臨床試験（MBA3-1）に参加し，パート 2 移行後に治験薬の継続投与を受けた患者

- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visit の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

9) 被験薬，投与量及び投与方法及び使用製剤

被験薬	JTZ-951
投与量	初回用量（初期投与期，Week 4 まで）：2 mg/日 維持用量*1（維持投与期，Week 4～Week 52）：1，2，4，6，8 mg/日
投与方法	1 日 1 回　食前又は就寝前*2　経口投与*3
使用製剤	JTZ-951 錠 1 mg，JTZ-951 錠 2 mg，JTZ-951 錠 4 mg
使用錠数	1 回 1 錠又は 2 錠

*1：維持投与期では，Hb 濃度を 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下で維持するために，下表を参考に治験薬の用量を調節した。
*2：投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
*3：治験薬の投与は Week 0（治験薬投与開始日＝Day 1）から開始

【Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準】

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 （目標範囲）	用量維持 ただし，Hb 濃度の推移を勘案し，Hb 濃度を目標範囲内に維持するよう 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。

10) 投与期間

52 週間

11) 調査項目及び実施時期

観察期名称	前観察期	投与期						
Visit 名称	Scr Visit	Week						
		0	4	8	12	16	20	24
投与開始後（週）	−4〜−2	0	4	8	12	16	20	24
基準日（Day）	−28〜−14	1	29	57	85	113	141	169
Scr Visit 基準の許容範囲（Day）	—	±3	—	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲（Day）	—	—	±3	±7	±7	±7	±7	±7
文書同意取得	●							
登録センター連絡	●	●						
適格性の確認，被験者背景	●	●						
妊娠検査	●							
治験薬投与		←	—	—	—	—	—	—
治験薬用量調節			●	●	●	●	●	●
薬剤，療法の調査	←	—	—	—	—	—	—	—
安全性の調査								
有害事象の調査		←	—	—	—	—	—	—
自覚症状，他覚所見	←	—	—	—	—	—	—	—
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図	●	●						●
胸部 X 線検査	●*1							●
眼底検査	●*1							●*5
血液学的検査	●	●	●	●		●		●
血液生化学的検査	●*2	●	●	●		●		●
血液凝固線溶系検査	●	●	●	●		●		●
有効性の調査								
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●	●	●	●	●	●	●	●
鉄関連検査	●	●*3	●	●	●	●	●	●*3
薬物濃度の調査								
JTZ-951 の血漿中濃度			●	●				●
その他の調査								
VEGF	●	●		●				●
FGF-23		●	●					●
腎機能関連検査	●	●*4	●*4					●*4
服薬状況		←	—	—	—	—	—	—

*1：原則として Scr Visit から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部 X 線検査は Scr Visit 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*2：intact-PTH は Scr Visit のみ測定する。
*3：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 24，Week 52（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。
*4：腎機能関連検査とは別に探索的検討用の尿検体を採取する。
*5：眼底検査は Week 24 及び Week 52 を基点に±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

観察期名称	投与期							後観察期
Visit 名称	Week						Week 52 (中止時)	F-up Visit (中止後)
	28	32	36	40	44	48		
投与開始後（週）	28	32	36	40	44	48	52	54
基準日（Day）	197	225	253	281	309	337	365	379
Scr Visit 基準の許容範囲 (Day)	—	—	—	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲 (Day)	±7	±7	±7	±7	±7	±7	−3〜+7	−3〜+7
文書同意取得								
登録センター連絡								
適格性の確認，被験者背景								
妊娠検査								
治験薬投与	→	→	→	→	→	→	→	
治験薬用量調節	●	●	●	●	●	●		
薬剤，療法の調査	→	→	→	→	→	→	→	→
安全性の調査								
有害事象の調査	→	→	→	→	→	→	→	→
自覚症状，他覚所見	→	→	→	→	→	→	→	→
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●	●	●
体重，標準 12 誘導心電図							●	
胸部 X 線検査							●	
眼底検査							●*5	
血液学的検査	●		●		●		●	●
血液生化学的検査	●		●		●		●	●
血液凝固線溶系検査	●		●		●		●	●
有効性の調査								
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●	●	●	●	●	●	●	●
鉄関連検査	●	●	●	●	●	●	●*3	●*3
薬物濃度の調査								
JTZ-951 の血漿中濃度								
その他の調査								
VEGF							●	
FGF-23							●	
腎機能関連検査							●*4	
服薬状況	→	→	→	→	→	→	→	

*1：原則として Scr Visit から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部 X 線検査は Scr Visit 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*2：intact-PTH は Scr Visit のみ測定する。
*3：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 24，Week 52（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。
*4：腎機能関連検査とは別に探索的検討用の尿検体を採取する。
*5：眼底検査は Week 24 及び Week 52 を基点に±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

12) 評価項目

【安全性】

- 有害事象，副作用，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査及び臨床検査

【有効性】

(1) 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度
(2) 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率
(3) 各 Visit の Hb 濃度の検査値
(4) 各 Visit の Hb 濃度の変化量
(5) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量
(6) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数
(7) 治験期間中の鉄剤使用状況
(8) 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量
(9) 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

【薬物動態】

- JTZ-951 の血漿中濃度

2.7.6.21.2 統計及び解析手法

2.7.6.21.2.1 有効性

2.7.6.21.2.1.1 有効性解析対象集団

治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS）及び最大の解析対象集団（FAS）を有効性評価項目の解析対象集団とした。

- FAS：治験薬が投与され，Week 4 の有効性に関する調査（Week 4 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者
- PPS：治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，Week 52 の有効性に関する調査（Week 52 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者

2.7.6.21.2.1.2 有効性評価項目

(1) 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度

評価期間の Hb 濃度は，Week 48 及び Week 52 若しくは Week 52 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値とし，PPS を対象として評価期間の Hb 濃度の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

投与終了時期の Hb 濃度は以下の値とし，FAS を対象として投与終了時期の Hb 濃度の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

- 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。
- Week 4 以降で有効性の評価が 1 回測定された場合，投与終了時期の Hb 濃度は EOT の Hb 濃度。

(2) 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率

評価期間若しくは投与終了時期の平均Hb濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を達成した患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。

(3) 各 Visit の Hb 濃度の検査値

検査値の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，カテゴリー（8.0 g/dL 未満，8.0 g/dL 以上～10.0 g/dL 未満，10.0 g/dL 以上～12.0 g/dL 以下，12.0 g/dL 超～13.0 g/dL 未満，13.0 g/dL 以上）を定めて度数集計を行った。記述統計量及び度数集計は，ESA 未治療患者及び ESA 治療患者で抽出したデータを使用した部分集団解析と被験者全体のデータを使用した解析を実施した。

(4) 各 Visit の Hb 濃度の変化量

変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。記述統計量の算出は，ESA 未治療患者及び ESA 治療患者で抽出したデータを使用した部分集団で実施した。また，ESA 治療患者では，カテゴリー（−2.0 g/dL 未満，−2.0 g/dL 以上～−1.0 g/dL 未満，−1.0 g/dL 以上～1.0 g/dL 以下，1.0 g/dL 超～2.0 g/dL 以下，2.0 g/dL 超）を定めて度数集計を行い，ESA 未治療患者では，カテゴリー（0.0 g/dL 以下，0.0 g/dL 超～1.0 g/dL 以下，1.0 g/dL 超～2.0 g/dL 以下，2.0 g/dL 超）を定めて度数集計を行った。

(5) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

各 Visit 間及び治験を通じた投与期間で 1 日あたりの処方量の記述統計量を算出した。また，カテゴリー（1.0 mg 未満，1.0 mg 以上～2.0 mg 未満，2.0 mg 以上～4.0 mg 未満，4.0 mg 以上～6.0 mg 未満，6.0 mg 以上～8.0 mg 未満，8.0 mg 以上）を定めて度数集計を行った。

(6) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

各 Visit 間の用量調節した被験者数を度数集計した。また，投与期間中の用量調節回数を度数集計し，記述統計量を算出した。

(7) 治験期間中の鉄剤使用状況

治験期間中及び各 Visit 間の静注鉄剤の使用被験者数を度数集計し，静注鉄剤の使用量の記述統計量を算出した。また，治験期間中の経口鉄剤及び鉄を含有する高リン血症治療剤の使用被験者数を度数集計した。治験期間中の静注鉄剤の使用量を算出する際には，Week 0，中止後観察日及び F-up Visit で取得したデータを除いた。

(8) 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量

Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数（MCV，MCH，MCHC）及び RDW の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(9) 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジンの記述統計量，第 1 四分位及び第 3 四分位を算出した。

2.7.6.21.2.2 安全性

2.7.6.21.2.2.1 安全性解析対象集団

治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.21.2.2.2 安全性評価項目

(1) 有害事象及び副作用

治験薬投与開始時から F-up Visit(又は中止後)の調査終了時までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。

MedDRA 読み替え後の基本語（PT）と器官別大分類（SOC）を用いて有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を算出し，主な指標として安全性の評価を行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各 Visit における検査値の記述統計量を算出し，計数値は各 Visit における分類値を度数集計し，安全性の検討を行った。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性の検討を行った。

(3) 検査値の異常値の検討

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」に抵触する異常値について，発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.21.2.3 薬物動態

解析対象集団を安全性解析対象集団，PPS 及び FAS として用量補正した JTZ-951 の血漿中濃度を採血前の最終服薬からの経過時間に対してプロットし，JTZ-951 の薬物動態を確認した。

2.7.6.21.3 被験者の内訳

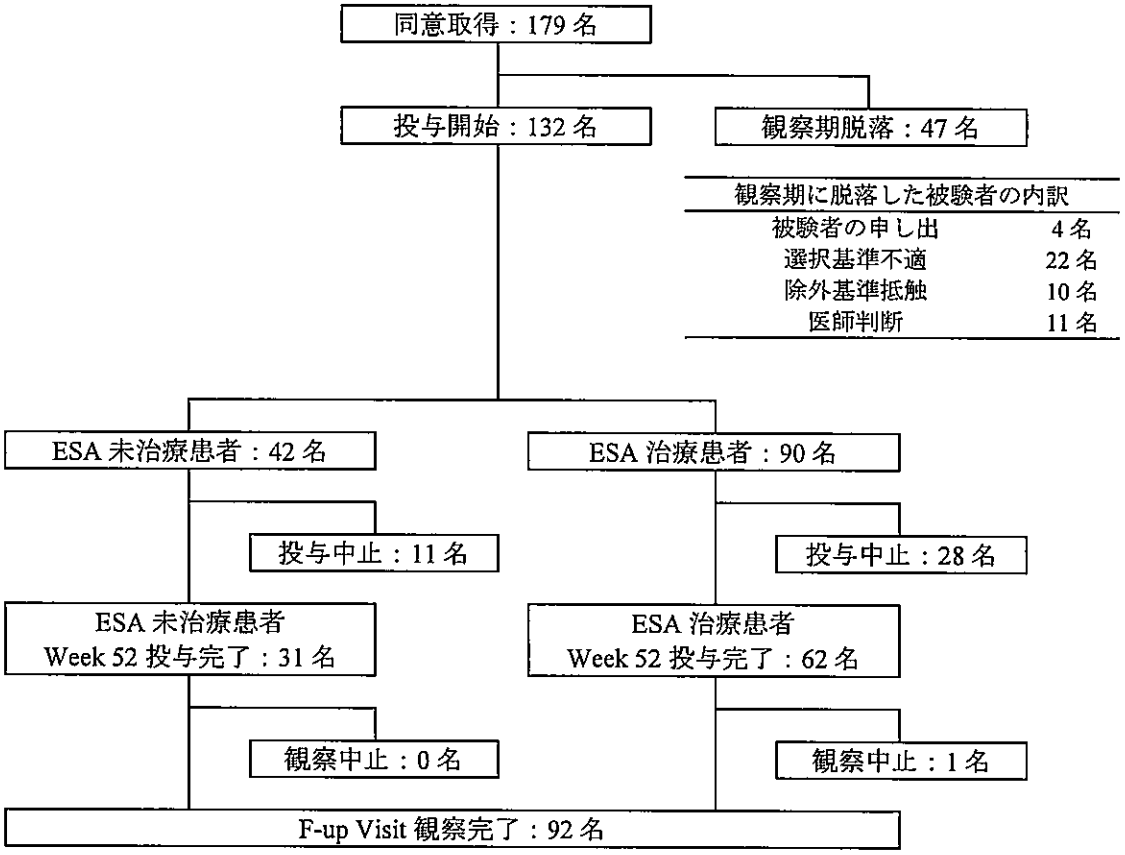
被験者の内訳を図 2.7.6.21-1 に示した。

179 名の被験者から文書同意を取得し，132 名の被験者に対して治験薬が投与された。ESA 未治療は 42 名，ESA 治療患者は 90 名であった。

F-up Visit の観察を終了した被験者は 92 名（ESA 未治療患者 31 名，ESA 治療患者 61 名）であった。治験を中止した被験者は 40 名（ESA 未治療患者 11 名，ESA 治療患者 29 名）であった。中止理由の内訳は，死亡が 2 名，有害事象の発現が 15 名，最高用量投与で Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満が 1 名，最低用量投与で Hb 濃度の増加が 2.0 g/dL 超が 1 名，透析導入等が 10 名，被験者の申

し出が 4 名，追跡不能が 1 名，及び医師判断が 6 名であった。

24 週間の投与完了被験者は 112 名，52 週間の投与完了被験者は 93 名であった。有害事象の発現により投与を中止した被験者は 24 週間投与時に 11 名，52 週間投与時に 15 名であった。一方，透析導入等により投与を中止した被験者は 24 週間投与時に 1 名であったのに対し，52 週間投与時に 10 名であった。



治験を中止した被験者の内訳	合計	ESA 未治療患者	ESA 治療患者
死亡	2 名	0 名	2 名
有害事象の発現	15 名	6 名	9 名
最高用量投与で Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満	1 名	0 名	1 名
最低用量投与で Hb 濃度の増加が 2.0 g/dL 超	1 名	0 名	1 名
透析導入等	10 名*1	2 名	8 名*1
被験者の申し出	4 名	1 名	3 名
追跡不能	1 名	0 名	1 名
医師判断	6 名*2	2 名*2	4 名
合計	40 名	11 名	29 名

図 2.7.6.21-1　　被験者の内訳（MBA4-1）

*1：うち 1 名は投与を完了したが，投与終了後の観察を中止した
*2：うち 2 名は医師判断により治験を中止した後に死亡した（「CTD2.7.6.24.1 項，慢性腎臓病，形質細胞性骨髄腫」参照）
Source：CTD5.3.5.2-6 図 10-1

2.7.6.21.4 有効性の評価

2.7.6.21.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.21-1 に示した。

治験薬が投与された 132 名のうち，130 名を FAS，91 名を PPS として採用した。

表 2.7.6.21-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA4-1）

治験薬投与被験者数	FAS		PPS	
	採用	不採用	採用	不採用
132	130	2 〔理由〕 Week 4 の有効性調査未実施：2	91	41 〔理由〕 *1 治験薬の服薬率が 75%未満：1 Week 52 の有効性調査未実施：39 併用禁止薬違反：1 併用禁止療法違反：2

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-1

2.7.6.21.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.21.4.2.1 被験者背景

FAS 及び PPS の主な被験者背景を表 2.7.6.21-2 に示した。

FAS 及び PPS の被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。また，ESA 未治療患者及び ESA 治療患者の被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.6.21-2　被験者背景（MBA4-1，FAS 及び PPS）

項目（単位）		FAS（N＝130）	PPS（N＝91）
年齢（歳）	平均値	70.5	70.1
	標準偏差	8.9	9.0
性別	男性	67 (51.5)	38 (41.8)
	女性	63 (48.5)	53 (58.2)
閉経 [女性のみ]	閉経前	3 (4.8)	3 (5.7)
	閉経後	60 (95.2)	50 (94.3)
体重（kg）	平均値	59.27	58.78
	標準偏差	12.78	11.78
BMI（kg/m^2）	平均値	23.43	23.62
	標準偏差	3.70	3.81
収縮期血圧（mmHg）	平均値	137.8	136.5
	標準偏差	18.7	18.3
拡張期血圧（mmHg）	平均値	73.2	73.7
	標準偏差	11.5	11.6
脈拍数（回/min）	平均値	77.7	77.6
	標準偏差	13.9	13.3
eGFRcreat（mL/min/1.73 m^2）	平均値	18.16	18.91
	標準偏差	8.62	7.73
	＜15	55 (42.3)	30 (33.0)
	15≦～＜30	65 (50.0)	54 (59.3)
	30≦～＜45	8 (6.2)	6 (6.6)
	45≦～＜60	2 (1.5)	1 (1.1)
	60≦	0	0
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	27 (20.8)	21 (23.1)
	糖尿病性腎症	37 (28.5)	26 (28.6)
	腎硬化症	32 (24.6)	22 (24.2)
	その他	34 (26.2)	22 (24.2)

度数集計は例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-2

表 2.7.6.21-2　被験者背景（MBA4-1，FAS 及び PPS）（続き）

項目（単位）			FAS（N＝130）	PPS（N＝91）
前観察期の静注鉄剤の投与		有	0	0
		無	130 (100.0)	91 (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	両剤投与		0	0
	経口鉄剤のみ投与		27 (20.8)	18 (19.8)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		2 (1.5)	1 (1.1)
	無		101 (77.7)	72 (79.1)
前観察期の ESA の投与		有	88 (67.7)	61 (67.0)
		無	42 (32.3)	30 (33.0)
rHuEPO*1	前観察期の投与	有	3 (2.3)	3 (3.3)
		無	127 (97.7)	88 (96.7)
	投与量（IU/2 週）	平均値	4000.0	4000.0
		標準偏差	1732.1	1732.1
		＜9000	3 (100.0)	3 (100.0)
		9000≦	0	0
ダルベポエチンアルファ*1	前観察期の投与	有	42 (32.3)	34 (37.4)
		無	88 (67.7)	57 (62.6)
	投与量（μg/4 週）	平均値	68.8	67.9
		標準偏差	41.9	44.0
		＜80	30 (71.4)	25 (73.5)
		80≦	12 (28.6)	9 (26.5)
エポエチンベータペゴル*1	前観察期の投与	有	43 (33.1)	24 (26.4)
		無	87 (66.9)	67 (73.6)
	投与量（μg/4 週）	平均値	79.1	67.7
		標準偏差	55.1	45.1
		＜150	38 (88.4)	22 (91.7)
		150≦	5 (11.6)	2 (8.3)

度数集計は例数（%）
*1：投与量の度数集計では，投与「有」を分母としてそれぞれ算出した。
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-2

2.7.6.21.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

FAS 及び PPS の主な有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.6.21-3 に示した。

FAS 及び PPS のベースライン値に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.6.21-3　主な有効性評価項目のベースライン値（MBA4-1，FAS 及び PPS）

項目（単位）		FAS（N＝130）	PPS（N＝91）
Hb 濃度（g/dL）	平均値	10.56	10.58
	標準偏差	1.04	1.02
	＜8.0	1 (0.8)	0
	8.0≦～＜9.0	3 (2.3)	2 (2.2)
	9.0≦～＜10.0	36 (27.7)	26 (28.6)
	10.0≦～＜11.0	45 (34.6)	30 (33.0)
	11.0≦～≦12.0	35 (26.9)	28 (30.8)
	12.0＜	10 (7.7)	5 (5.5)
Ret 数（10^6/μL）	平均値	0.0347	0.0355
	標準偏差	0.0175	0.0182
血清鉄（μg/dL）	Q1	64.0	64.0
	中央値	82.5	81.0
	Q3	102.0	102.0
TIBC（μg/dL）	Q1	241.0	247.0
	中央値	266.0	272.0
	Q3	290.0	301.0
TSAT（%）	Q1	24.0	24.0
	中央値	30.0	29.0
	Q3	39.0	37.0
	≦10.0	1 (0.8)	1 (1.1)
	10.0＜～≦20.0	14 (10.8)	10 (11.0)
	20.0＜～≦40.0	88 (67.7)	64 (70.3)
	40.0＜	27 (20.8)	16 (17.6)
フェリチン（ng/mL）	Q1	89.70	80.90
	中央値	132.00	121.00
	Q3	220.00	197.00
	≦50	9 (6.9)	9 (9.9)
	50＜～≦100	30 (23.1)	23 (25.3)
	100＜～≦300	73 (56.2)	49 (53.8)
	300＜	18 (13.8)	10 (11.0)
sTfR（nmol/L）	Q1	15.00	14.60
	中央値	17.70	17.80
	Q3	22.70	22.80
ヘプシジン（ng/mL）	Q1	49.700	41.600
	中央値	84.700	79.200
	Q3	135.000	121.000

度数集計は例数（%）
Q1：第 1 四分位，Q3：第 3 四分位
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-3

2.7.6.21.4.3 有効性評価項目

2.7.6.21.4.3.1 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度

(1) 投与終了時期の平均 Hb 濃度（FAS）

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.21-4 に示した。

平均 Hb 濃度は，ベースラインで 10.49 g/dL（95% CI：10.34～10.64 g/dL），投与終了時期で 10.74 g/dL（95% CI：10.58～10.91 g/dL）であった。投与終了時期の平均 Hb 濃度は，Hb 濃度の管理目標値内（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 2.7.6.21-4　投与終了時期の平均 Hb 濃度の記述統計量（MBA4-1，FAS）

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
ベースライン	130	10.49	0.86	8.0	10.33	12.7	[10.34, 10.64]
投与終了時期	130	10.74	0.95	7.8	10.85	12.8	[10.58, 10.91]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
投与終了時期の平均 Hb 濃度：
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
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
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-5

(2) 評価期間の平均 Hb 濃度（PPS）

PPS の評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.21-5 に示した。

平均 Hb 濃度は，ベースラインで 10.49 g/dL（95% CI：10.32～10.66 g/dL），評価期間で 10.95 g/dL（95% CI：10.82～11.08 g/dL）であった。評価期間の平均 Hb 濃度は，Hb 濃度の管理目標値内（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 2.7.6.21-5　評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量（MBA4-1，PPS）

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
ベースライン	91	10.49	0.83	8.9	10.30	12.7	[10.32, 10.66]
評価期間	91	10.95	0.62	9.5	11.00	12.3	[10.82, 11.08]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
評価期間の平均 Hb 濃度：
Week 48 及び Week 52 若しくは Week 52 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-6

2.7.6.21.4.3.2 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率

(1) 投与終了時期の平均 Hb 濃度の達成率（FAS）

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率を表 2.7.6.21-6 に示した。

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 79.2%（95% CI：71.2%～85.8%）であった。

表 2.7.6.21-6　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（MBA4-1，FAS）

	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
投与終了時期の平均 Hb 濃度	130	103	79.2%	[71.2, 85.8]

投与終了時期の平均 Hb 濃度：
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
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
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-7

(2) 評価期間の平均 Hb 濃度の達成率（PPS）

PPS の評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率を表 2.7.6.21-7 に示した。

PPS の評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は 89.0%（95% CI：80.7%～94.6%）であった。PPS の評価期間の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は，FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率と同程度であった。

表 2.7.6.21-7　評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率（MBA4-1, PPS）

	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
評価期間の平均 Hb 濃度	91	81	89.0%	[80.7, 94.6]

評価期間の平均 Hb 濃度：
Week 48 及び Week 52 若しくは Week 52 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-8

2.7.6.21.4.3.3 各 Visit の Hb 濃度の検査値

(1) 被験者全体の各 Visit の Hb 濃度の検査値

FAS の被験者全体の各観察日の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.21-8，その推移図を図 2.7.6.21-2，各観察日の Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.21-9，その分布図を図 2.7.6.21-3 に示した。

FAS の被験者全体では，ベースラインの Hb 濃度は 10.56 g/dL であった。治験薬投与開始後，Hb 濃度は Week 52 まで 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。Hb 濃度は Week 24 で 11.00 g/dL，Week 52 で 11.04 g/dL であった。

Week 24 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満及び 13.0 g/dL 以上の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 8.8%（10 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は 82.3%（93 名），12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 8.8%（10 名）であった。Week 52 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 7.5%（7 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は 86.0%（80 名），12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 5.4%（5 名），13.0 g/dL 以上の被験者の割合は 1.1%（1 名）であった。

表 2.7.6.21-8　被験者全体の Hb 濃度の記述統計量（MBA4-1，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
被験者全体 (N = 130)	例数	130	130	130	124	122	121
	平均値	10.42	10.56	10.48	10.62	10.77	10.83
	標準偏差	0.77	1.04	0.87	0.82	0.80	0.86
	[95% CI]	[10.28, 10.55]	[10.38, 10.74]	[10.33, 10.63]	[10.47, 10.77]	[10.63, 10.92]	[10.67, 10.98]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
被験者全体 (N = 130)	例数	116	113	108	106	101	101
	平均値	10.98	11.00	10.99	10.96	11.00	10.93
	標準偏差	0.78	0.79	0.82	0.78	0.79	0.78
	[95% CI]	[10.84, 11.12]	[10.86, 11.15]	[10.83, 11.15]	[10.81, 11.11]	[10.84, 11.16]	[10.77, 11.08]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
被験者全体 (N = 130)	例数	97	96	93	130	92
	平均値	10.93	10.83	11.04	10.75	10.52
	標準偏差	0.84	0.80	0.72	1.14	0.76
	[95% CI]	[10.76, 11.10]	[10.66, 10.99]	[10.89, 11.18]	[10.56, 10.95]	[10.37, 10.68]

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：CTD5.3.5.2-6 表 11-9

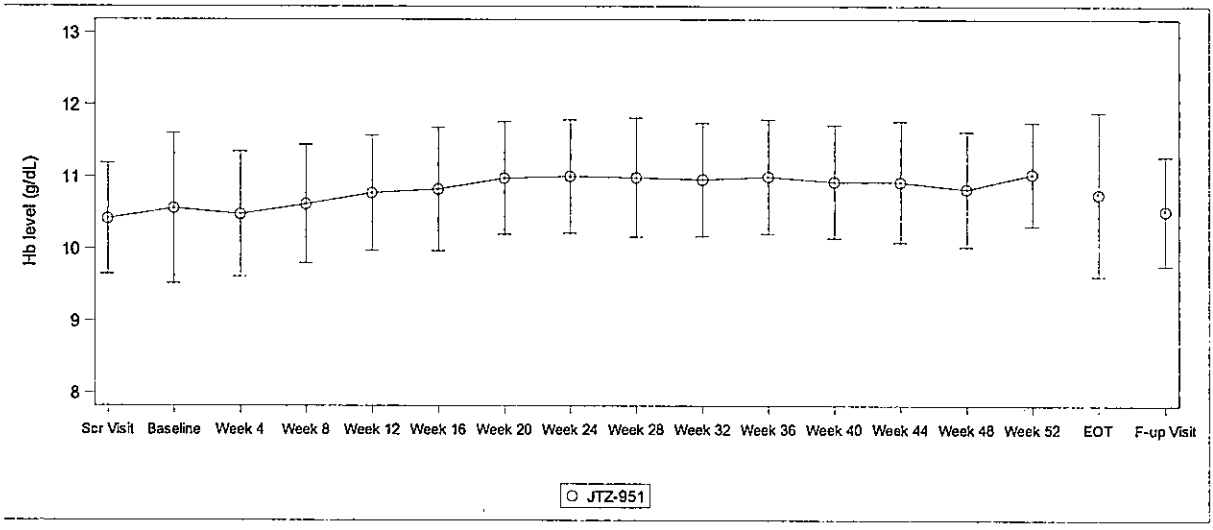


図 2.7.6.21-2　被験者全体の Hb 濃度の推移図（MBA4-1，FAS）

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
例数は表 2.7.6.21-8 参照
Source：CTD5.3.5.2-6 図 11-1

表 2.7.6.21-9　被験者全体の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-1，FAS）

Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
被験者全体 (N = 130)	例数	130	130	130	124	122	121
	＜8.0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	36 (27.7)	39 (30.0)	33 (25.4)	20 (16.1)	17 (13.9)	17 (14.0)
	10.0≦～≦12.0	94 (72.3)	80 (61.5)	90 (69.2)	97 (78.2)	97 (79.5)	98 (81.0)
	12.0＜～＜13.0	0	8 (6.2)	7 (5.4)	7 (5.6)	8 (6.6)	5 (4.1)
	13.0≦	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)

Hb 濃度（g/dL）		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
被験者全体 (N = 130)	例数	116	113	108	106	101	101
	＜8.0	1 (0.9)	0	0	0	0	1 (1.0)
	8.0≦～＜10.0	5 (4.3)	10 (8.8)	11 (10.2)	10 (9.4)	11 (10.9)	8 (7.9)
	10.0≦～≦12.0	102 (87.9)	93 (82.3)	85 (78.7)	89 (84.0)	83 (82.2)	86 (85.1)
	12.0＜～＜13.0	5 (4.3)	10 (8.8)	11 (10.2)	6 (5.7)	6 (5.9)	6 (5.9)
	13.0≦	3 (2.6)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
被験者全体 (N = 130)	例数	97	96	93	130	92
	＜8.0	0	0	0	5 (3.8)	0
	8.0≦～＜10.0	13 (13.4)	14 (14.6)	7 (7.5)	21 (16.2)	19 (20.7)
	10.0≦～≦12.0	79 (81.4)	75 (78.1)	80 (86.0)	94 (72.3)	71 (77.2)
	12.0＜～＜13.0	5 (5.2)	7 (7.3)	5 (5.4)	8 (6.2)	2 (2.2)
	13.0≦	0	0	1 (1.1)	2 (1.5)	0

例数（%）
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：CTD5.3.5.2-6 表 11-10

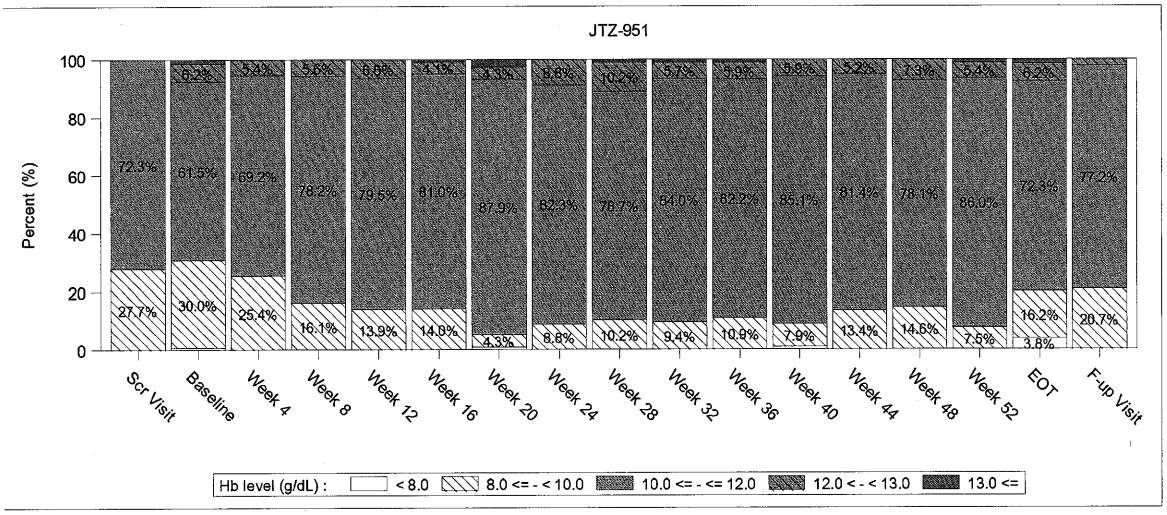


図 2.7.6.21-3　　被験者全体の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-1，FAS）

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
例数は表 2.7.6.21-9 参照
Source：CTD5.3.5.2-6 図 11-2

(2) ESA 未治療患者の各 Visit の Hb 濃度の検査値

FAS の ESA 未治療患者の各観察日の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.21-10，その推移図を図 2.7.6.21-4，各観察日の Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.21-11，その分布図を図 2.7.6.21-5 に示した。

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 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。Hb 濃度は Week 24 で 10.99 g/dL，Week 52 で 11.08 g/dL であった。

FAS の ESA 未治療患者のベースラインの Hb 濃度が 12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満及び 13.0 g/dL 以上の被験者はなく，8.0 g/dL 未満の被験者の割合は 2.4%（1 名），8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 61.9%（26 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は 35.7%（15 名）であった。Week 24 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満及び 13.0 g/dL 以上の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 5.1%（2 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は 89.7%（35 名），12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 5.1%（2 名）であった。Week 52 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満及び 13.0 g/dL 以上の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 3.2%（1 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は 90.3%（28 名），12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 6.5%（2 名）であった。

表 2.7.6.21-10　ESA 未治療患者の Hb 濃度の記述統計量（MBA4-1，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
ESA 未治療患者 (N＝42)	例数	42	42	42	40	40	40
	平均値	9.85	9.74	10.15	10.58	10.76	10.86
	標準偏差	0.50	0.64	0.56	0.82	0.73	0.76
	[95% CI]	[9.69, 10.00]	[9.54, 9.94]	[9.98, 10.33]	[10.32, 10.84]	[10.52, 10.99]	[10.62, 11.10]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
ESA 未治療患者 (N＝42)	例数	39	39	36	35	34	34
	平均値	10.99	10.99	11.07	11.05	11.17	11.09
	標準偏差	0.56	0.65	0.76	0.67	0.71	0.71
	[95% CI]	[10.81, 11.17]	[10.78, 11.20]	[10.81, 11.33]	[10.82, 11.28]	[10.92, 11.42]	[10.84, 11.33]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
ESA 未治療患者 (N＝42)	例数	32	32	31	42	31
	平均値	11.11	10.81	11.08	10.70	10.50
	標準偏差	0.72	0.77	0.55	1.15	0.59
	[95% CI]	[10.85, 11.37]	[10.54, 11.09]	[10.88, 11.28]	[10.34, 11.06]	[10.29, 10.72]

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：CTD5.3.5.2-6 表 11-11

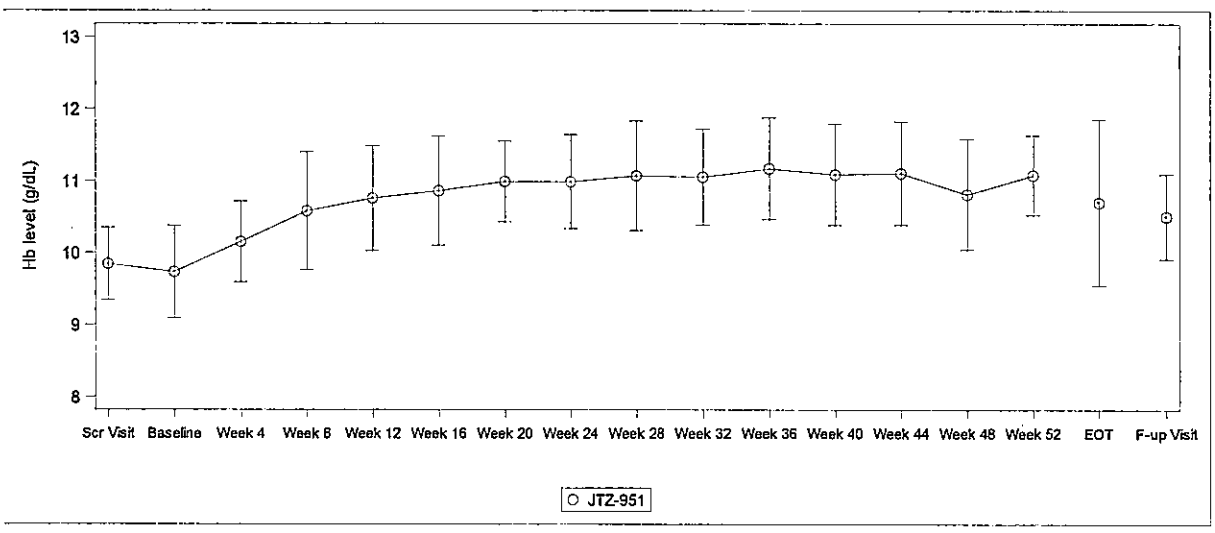


図 2.7.6.21-4　ESA 未治療患者の Hb 濃度の推移図（MBA4-1，FAS）

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
例数は表 2.7.6.21-10 参照
Source：CTD5.3.5.2-6 図 11-3

表 2.7.6.21-11　ESA 未治療患者の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-1，FAS）

Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
ESA 未治療患者 (N＝42)	例数	42	42	42	40	40	40
	＜8.0	0	1 (2.4)	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	19 (45.2)	26 (61.9)	13 (31.0)	5 (12.5)	7 (17.5)	4 (10.0)
	10.0≦～≦12.0	23 (54.8)	15 (35.7)	29 (69.0)	32 (80.0)	32 (80.0)	35 (87.5)
	12.0＜～＜13.0	0	0	0	3 (7.5)	1 (2.5)	1 (2.5)
	13.0≦	0	0	0	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
ESA 未治療患者 (N＝42)	例数	39	39	36	35	34	34
	＜8.0	0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	1 (2.6)	2 (5.1)	2 (5.6)	2 (5.7)	2 (5.9)	1 (2.9)
	10.0≦～≦12.0	37 (94.9)	35 (89.7)	29 (80.6)	31 (88.6)	29 (85.3)	30 (88.2)
	12.0＜～＜13.0	1 (2.6)	2 (5.1)	5 (13.9)	2 (5.7)	3 (8.8)	3 (8.8)
	13.0≦	0	0	0	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
ESA 未治療患者 (N＝42)	例数	32	32	31	42	31
	＜8.0	0	0	0	2 (4.8)	0
	8.0≦～＜10.0	0	5 (15.6)	1 (3.2)	4 (9.5)	4 (12.9)
	10.0≦～≦12.0	30 (93.8)	26 (81.3)	28 (90.3)	34 (81.0)	27 (87.1)
	12.0＜～＜13.0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (6.5)	2 (4.8)	0
	13.0≦	0	0	0	0	0

例数（%）
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：CTD5.3.5.2-6 表 11-12

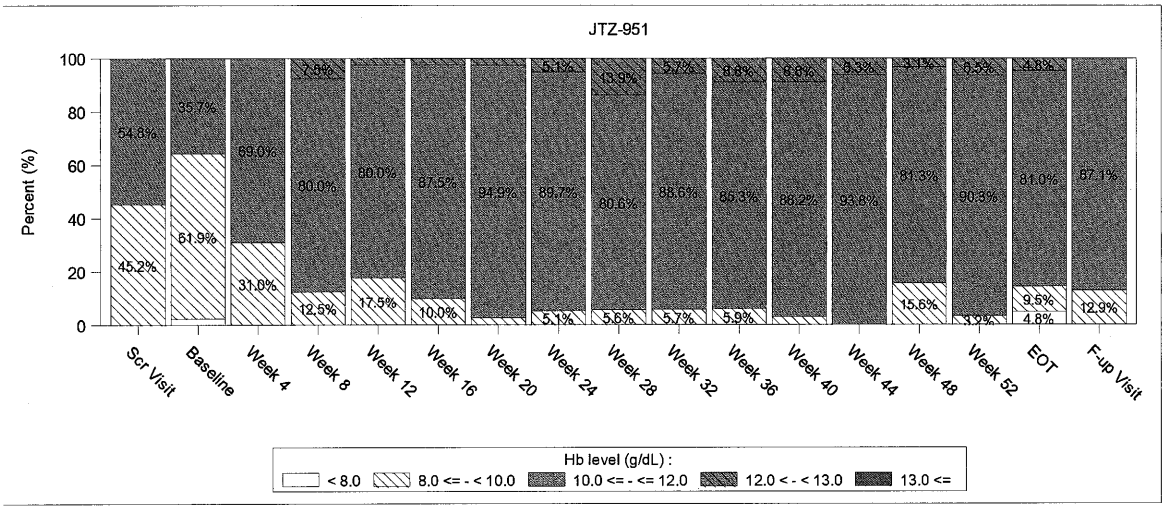


図 2.7.6.21-5　　ESA 未治療患者の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-1，FAS）

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
例数は表 2.7.6.21-11 参照
Source：CTD5.3.5.2-6 図 11-4

(3) ESA 治療患者の各 Visit の Hb 濃度の検査値

FAS の ESA 治療患者の各観察日の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.21-12，その推移図を図 2.7.6.21-6，各観察日の Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.21-13，その分布図を図 2.7.6.21-7 に示した。

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 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。Hb 濃度は Week 4 で 10.64 g/dL，Week 24 で 11.01 g/dL，Week 52 で 11.01 g/dL であった。

FAS の ESA 治療患者のベースラインの Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 14.8%（13 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は 73.9%（65 名），12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 9.1%（8 名），13.0 g/dL 以上の被験者の割合は 2.3%（2 名）であった。Week 24 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満及び 13.0 g/dL 以上の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 10.8%（8 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は 78.4%（58 名），12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 10.8%（8 名）であった。Week 52 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 9.7%（6 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は 83.9%（52 名），12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 4.8%（3 名），13.0 g/dL 以上の被験者の割合は 1.6%（1 名）であった。

表 2.7.6.21-12　ESA 治療患者の Hb 濃度の記述統計量（MBA4-1，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
ESA 治療患者 (N＝88)	例数	88	88	88	84	82	81
	平均値	10.69	10.95	10.64	10.64	10.78	10.81
	標準偏差	0.73	0.96	0.95	0.83	0.83	0.91
	[95% CI]	[10.54, 10.84]	[10.75, 11.16]	[10.44, 10.84]	[10.46, 10.82]	[10.60, 10.96]	[10.61, 11.01]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
ESA 治療患者 (N＝88)	例数	77	74	72	71	67	67
	平均値	10.98	11.01	10.95	10.91	10.91	10.85
	標準偏差	0.87	0.85	0.86	0.84	0.82	0.82
	[95% CI]	[10.78, 11.17]	[10.81, 11.21]	[10.75, 11.15]	[10.72, 11.11]	[10.71, 11.12]	[10.65, 11.05]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
ESA 治療患者 (N＝88)	例数	65	64	62	88	61
	平均値	10.84	10.83	11.01	10.78	10.53
	標準偏差	0.88	0.82	0.79	1.13	0.83
	[95% CI]	[10.62, 11.06]	[10.63, 11.04]	[10.81, 11.21]	[10.54, 11.02]	[10.32, 10.74]

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：CTD5.3.5.2-6 表 11-13

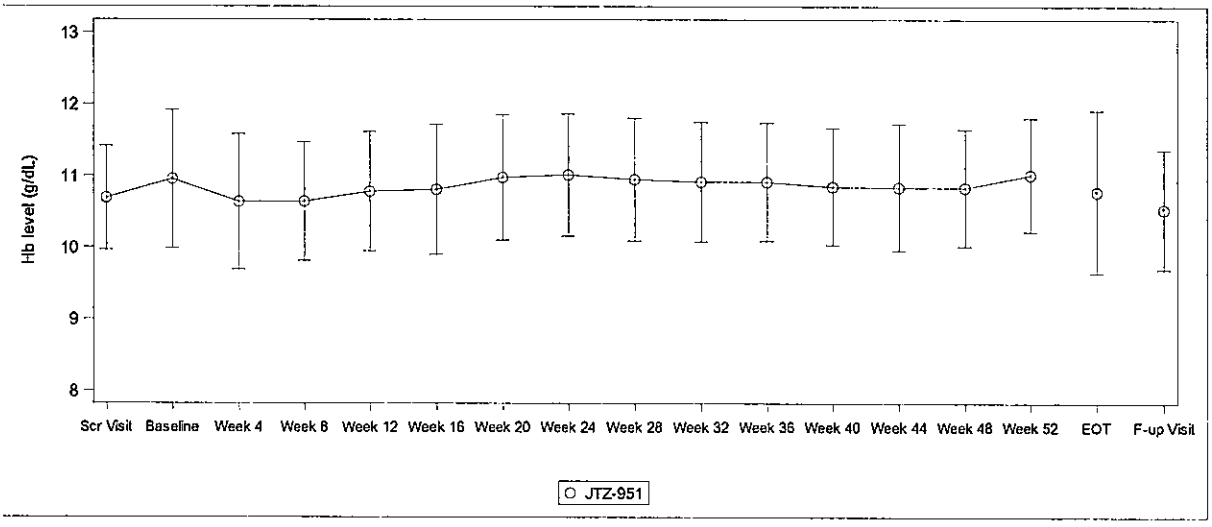


図 2.7.6.21-6　ESA 治療患者の Hb 濃度の推移図（MBA4-1，FAS）

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
例数は表 2.7.6.21-12 参照
Source：CTD5.3.5.2-6 図 11-5

表 2.7.6.21-13　ESA 治療患者の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-1，FAS）

Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
ESA 治療患者 (N = 88)	例数	88	88	88	84	82	81
	＜8.0	0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	17 (19.3)	13 (14.8)	20 (22.7)	15 (17.9)	10 (12.2)	13 (16.0)
	10.0≦～≦12.0	71 (80.7)	65 (73.9)	61 (69.3)	65 (77.4)	65 (79.3)	63 (77.8)
	12.0＜～＜13.0	0	8 (9.1)	7 (8.0)	4 (4.8)	7 (8.5)	4 (4.9)
	13.0≦	0	2 (2.3)	0	0	0	1 (1.2)

Hb 濃度（g/dL）		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
ESA 治療患者 (N = 88)	例数	77	74	72	71	67	67
	＜8.0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.5)
	8.0≦～＜10.0	4 (5.2)	8 (10.8)	9 (12.5)	8 (11.3)	9 (13.4)	7 (10.4)
	10.0≦～≦12.0	65 (84.4)	58 (78.4)	56 (77.8)	58 (81.7)	54 (80.6)	56 (83.6)
	12.0＜～＜13.0	4 (5.2)	8 (10.8)	6 (8.3)	4 (5.6)	3 (4.5)	3 (4.5)
	13.0≦	3 (3.9)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
ESA 治療患者 (N = 88)	例数	65	64	62	88	61
	＜8.0	0	0	0	3 (3.4)	0
	8.0≦～＜10.0	13 (20.0)	9 (14.1)	6 (9.7)	17 (19.3)	15 (24.6)
	10.0≦～≦12.0	49 (75.4)	49 (76.6)	52 (83.9)	60 (68.2)	44 (72.1)
	12.0＜～＜13.0	3 (4.6)	6 (9.4)	3 (4.8)	6 (6.8)	2 (3.3)
	13.0≦	0	0	1 (1.6)	2 (2.3)	0

例数（%）
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：CTD5.3.5.2-6 表 11-14

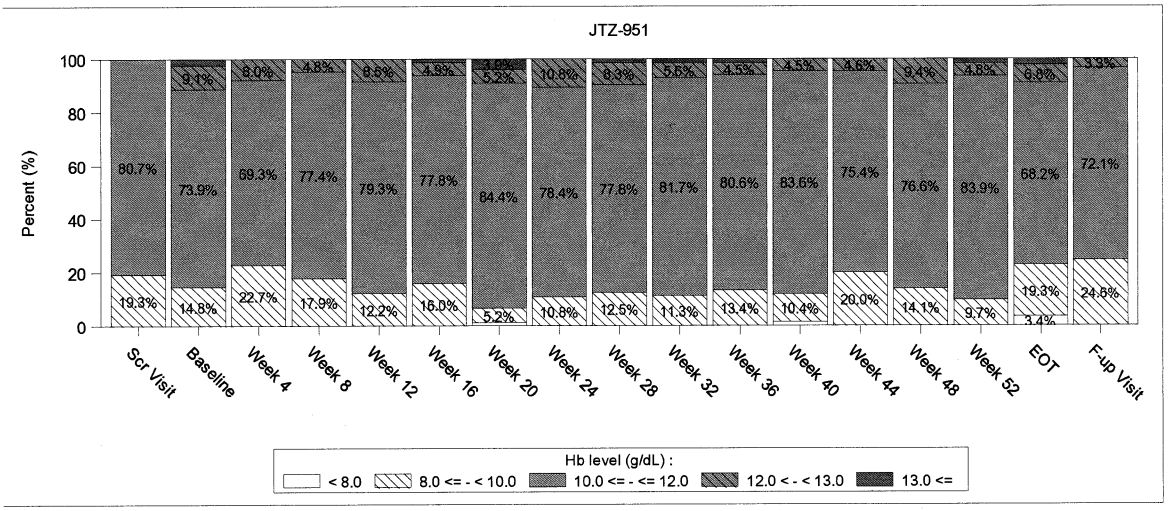


図 2.7.6.21-7　　ESA 治療患者の Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-1，FAS）

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
例数は表 2.7.6.21-13 参照
Source：CTD5.3.5.2-6 図 11-6

2.7.6.21.4.3.4 各 Visit の Hb 濃度の変化量

(1) ESA 未治療患者の各 Visit の Hb 濃度の変化量

FAS の ESA 未治療患者の各観察日の Hb 濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.21-14，各観察日の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計を表 2.7.6.21-15 に示した。

FAS の ESA 未治療患者の Hb 濃度の変化量は Week 4 で 0.42 g/dL，Week 24 で 1.27 g/dL，Week 52 で 1.27 g/dL であった。

FAS の ESA 未治療患者の Week 4 の Hb 濃度の変化量が 0.0 g/dL 以下の被験者の割合は 26.2%（11 名），0.0 g/dL 超 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 54.8%（23 名），1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の被験者の割合は 19.0%（8 名）であり，2.0 g/dL 超の被験者は認められなかった。

表 2.7.6.21-14　ESA 未治療患者の Hb 濃度の変化量の記述統計量（MBA4-1，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）					
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
ESA 未治療患者 (N = 42)	例数	42	42	42	40	40	40
	平均値	0.11	--	0.42	0.87	1.05	1.15
	標準偏差	0.43	--	0.62	0.79	0.80	0.91
	[95% CI]	[−0.03, 0.24]	[--, --]	[0.22, 0.61]	[0.62, 1.12]	[0.79, 1.30]	[0.86, 1.44]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）					
		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
ESA 未治療患者 (N = 42)	例数	39	39	36	35	34	34
	平均値	1.27	1.27	1.32	1.25	1.33	1.25
	標準偏差	0.99	0.97	1.05	0.85	0.68	0.81
	[95% CI]	[0.95, 1.59]	[0.95, 1.58]	[0.97, 1.67]	[0.96, 1.55]	[1.09, 1.57]	[0.97, 1.53]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）				
		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
ESA 未治療患者 (N = 42)	例数	32	32	31	42	31
	平均値	1.28	0.99	1.27	0.96	0.69
	標準偏差	0.94	0.94	0.77	1.32	0.66
	[95% CI]	[0.94, 1.62]	[0.65, 1.33]	[0.99, 1.55]	[0.55, 1.38]	[0.45, 0.93]

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：CTD5.3.5.2-6 表 11-15

表 2.7.6.21-15　ESA 未治療患者の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計（MBA4-1，FAS）

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
ESA 未治療患者 (N＝42)	例数	42	42	42	40	40	40
	≦0.0	21 (50.0)	--	11 (26.2)	4 (10.0)	5 (12.5)	5 (12.5)
	0.0＜～≦1.0	21 (50.0)	--	23 (54.8)	23 (57.5)	15 (37.5)	13 (32.5)
	1.0＜～≦2.0	0	--	8 (19.0)	10 (25.0)	16 (40.0)	13 (32.5)
	2.0＜	0	--	0	3 (7.5)	4 (10.0)	9 (22.5)

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
ESA 未治療患者 (N＝42)	例数	39	39	36	35	34	34
	≦0.0	3 (7.7)	3 (7.7)	4 (11.1)	2 (5.7)	2 (5.9)	3 (8.8)
	0.0＜～≦1.0	14 (35.9)	12 (30.8)	10 (27.8)	13 (37.1)	9 (26.5)	9 (26.5)
	1.0＜～≦2.0	14 (35.9)	17 (43.6)	16 (44.4)	14 (40.0)	18 (52.9)	16 (47.1)
	2.0＜	8 (20.5)	7 (17.9)	6 (16.7)	6 (17.1)	5 (14.7)	6 (17.6)

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
ESA 未治療患者 (N＝42)	例数	32	32	31	42	31
	≦0.0	3 (9.4)	4 (12.5)	1 (3.2)	6 (14.3)	2 (6.5)
	0.0＜～≦1.0	11 (34.4)	12 (37.5)	12 (38.7)	15 (35.7)	19 (61.3)
	1.0＜～≦2.0	11 (34.4)	13 (40.6)	12 (38.7)	12 (28.6)	9 (29.0)
	2.0＜	7 (21.9)	3 (9.4)	6 (19.4)	9 (21.4)	1 (3.2)

例数（%）
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：CTD5.3.5.2-6 表 11-16

(2) ESA 治療患者の各 Visit の Hb 濃度の変化量

FAS の ESA 治療患者の各観察日の Hb 濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.21-16，各観察日の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計を表 2.7.6.21-17 に示した。

FAS の ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量は，Week 4 で−0.32 g/dL，Week 24 で 0.07 g/dL，Week 52 で 0.06 g/dL であった。

FAS の ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度の変化量が−2.0 g/dL 未満の被験者の割合は 1.1%（1 名），−2.0 g/dL 以上−1.0 g/dL 未満の被験者の割合は 13.6%（12 名），−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 83.0%（73 名），1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の被験者の割合は 2.3%（2 名）であり，2.0 g/dL 超の被験者は認められなかった。

表 2.7.6.21-16　ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量の記述統計量（MBA4-1，FAS）

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）					
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
ESA 治療患者 (N = 88)	例数	88	88	88	84	82	81
	平均値	−0.26	--	−0.32	−0.32	−0.16	−0.14
	標準偏差	0.71	--	0.72	1.04	1.16	1.28
	[95% CI]	[−0.41, −0.11]	[--, --]	[−0.47, −0.17]	[−0.54, −0.09]	[−0.42, 0.09]	[−0.42, 0.14]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）					
		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
ESA 治療患者 (N = 88)	例数	77	74	72	71	67	67
	平均値	0.04	0.07	0.01	−0.03	0.02	−0.07
	標準偏差	1.27	1.15	1.11	1.13	1.09	1.09
	[95% CI]	[−0.25, 0.33]	[−0.20, 0.34]	[−0.25, 0.27]	[−0.30, 0.24]	[−0.25, 0.28]	[−0.34, 0.19]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）				
		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F−up Visit
ESA 治療患者 (N = 88)	例数	65	64	62	88	61
	平均値	−0.11	−0.11	0.06	−0.18	−0.43
	標準偏差	1.30	1.23	1.15	1.38	1.13
	[95% CI]	[−0.43, 0.21]	[−0.42, 0.20]	[−0.23, 0.35]	[−0.47, 0.12]	[−0.72, −0.14]

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：CTD5.3.5.2-6 表 11-17

表 2.7.6.21-17　ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計（MBA4-1，FAS）

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
ESA 治療患者 (N = 88)	例数	88	88	88	84	82	81
	<−2.0	1 (1.1)	--	1 (1.1)	9 (10.7)	6 (7.3)	6 (7.4)
	−2.0≦～<−1.0	10 (11.4)	--	12 (13.6)	8 (9.5)	10 (12.2)	11 (13.6)
	−1.0≦～≦1.0	75 (85.2)	--	73 (83.0)	62 (73.8)	57 (69.5)	53 (65.4)
	1.0<～≦2.0	1 (1.1)	--	2 (2.3)	5 (6.0)	7 (8.5)	7 (8.6)
	2.0<	1 (1.1)	--	0	0	2 (2.4)	4 (4.9)

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
ESA 治療患者 (N = 88)	例数	77	74	72	71	67	67
	<−2.0	2 (2.6)	1 (1.4)	0	4 (5.6)	3 (4.5)	1 (1.5)
	−2.0≦～<−1.0	10 (13.0)	9 (12.2)	12 (16.7)	7 (9.9)	6 (9.0)	11 (16.4)
	−1.0≦～≦1.0	50 (64.9)	49 (66.2)	49 (68.1)	50 (70.4)	46 (68.7)	43 (64.2)
	1.0<～≦2.0	12 (15.6)	13 (17.6)	8 (11.1)	6 (8.5)	11 (16.4)	9 (13.4)
	2.0<	3 (3.9)	2 (2.7)	3 (4.2)	4 (5.6)	1 (1.5)	3 (4.5)

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Week 44	Week 48	Week 52	EOT	F-up Visit
ESA 治療患者 (N = 88)	例数	65	64	62	88	61
	<−2.0	4 (6.2)	3 (4.7)	1 (1.6)	6 (6.8)	4 (6.6)
	−2.0≦～<−1.0	13 (20.0)	12 (18.8)	8 (12.9)	12 (13.6)	15 (24.6)
	−1.0≦～≦1.0	36 (55.4)	40 (62.5)	42 (67.7)	54 (61.4)	34 (55.7)
	1.0<～≦2.0	10 (15.4)	5 (7.8)	7 (11.3)	12 (13.6)	7 (11.5)
	2.0<	2 (3.1)	4 (6.3)	4 (6.5)	4 (4.5)	1 (1.6)

例数（%）
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：CTD5.3.5.2-6 表 11-18

2.7.6.21.4.3.5 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

FAS の各 Visit 間及び投与期間を通しての 1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計を表 2.7.6.21-18，その分布図を図 2.7.6.21-8 に示した。

Week 0～Week 4（初期投与期）での処方量は原則 2 mg/日とし，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。

いずれの被験者でも，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 2.84 mg/日，Week 48～Week 52 の平均処方量は 3.02 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。Week 48～Week 52 で処方量が 1.0 mg/日未満の被験者の割合は 3.1%（3 名），1.0 mg/日以上 2.0 mg/日未満の被験者の割合は 18.8%（18 名），2.0 mg/日以上 4.0 mg/日未満の被験者の割合は 39.6%（38 名），4.0 mg/日以上 6.0 mg/日未満の被験者の割合は 21.9%（21 名），6.0 mg/日以上 8.0 mg/日未満の被験者の割合は 9.4%（9 名），8.0 mg/日の被験者の割合は 7.3%（7 名）であった。

FAS の投与期間を通しての平均処方量は 2.64 mg/日であった。投与期間を通しての処方量が

1.0 mg/日未満の被験者の割合は 3.1%（4 名），1.0 mg/日以上 2.0 mg/日未満の被験者の割合は 25.4%（33 名），2.0 mg/日以上 4.0 mg/日未満の被験者の割合は 57.7%（75 名），4.0 mg/日以上 6.0 mg/日未満の被験者の割合は 12.3%（16 名），6.0 mg/日以上 8.0 mg/日未満の被験者の割合は 1.5%（2 名）であり，8.0 mg/日の被験者は認められなかった。

表 2.7.6.21-18　1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計（MBA4-1，FAS）

処方量（mg/日）		Week 0～ Week 4	Week 4～ Week 8	Week 8～ Week 12	Week 12～ Week 16	Week 16～ Week 20
JTZ-951 投与群 (N = 130)	例数	130	130	124	122	121
	平均値	1.99	2.35	2.68	2.81	2.88
	標準偏差	0.10	1.03	1.33	1.57	1.67
	＜1.0	0	5 (3.8)	2 (1.6)	3 (2.5)	3 (2.5)
	1.0≦～＜2.0	2 (1.5)	9 (6.9)	14 (11.3)	17 (13.9)	18 (14.9)
	2.0≦～＜4.0	128 (98.5)	87 (66.9)	63 (50.8)	52 (42.6)	49 (40.5)
	4.0≦～＜6.0	0	29 (22.3)	39 (31.5)	41 (33.6)	40 (33.1)
	6.0≦～＜8.0	0	0	6 (4.8)	7 (5.7)	8 (6.6)
	8.0	0	0	0	2 (1.6)	3 (2.5)

処方量（mg/日）		Week 20～ Week 24	Week 24～ Week 28	Week 28～ Week 32	Week 32～ Week 36	Week 36～ Week 40
JTZ-951 投与群 (N = 130)	例数	116	113	109	106	102
	平均値	2.84	2.77	2.69	2.72	2.74
	標準偏差	1.74	1.68	1.63	1.69	1.77
	＜1.0	4 (3.4)	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.8)	3 (2.9)
	1.0≦～＜2.0	17 (14.7)	18 (15.9)	22 (20.2)	20 (18.9)	21 (20.6)
	2.0≦～＜4.0	49 (42.2)	53 (46.9)	49 (45.0)	44 (41.5)	41 (40.2)
	4.0≦～＜6.0	35 (30.2)	30 (26.5)	28 (25.7)	30 (28.3)	26 (25.5)
	6.0≦～＜8.0	7 (6.0)	6 (5.3)	6 (5.5)	6 (5.7)	8 (7.8)
	8.0	4 (3.4)	4 (3.5)	3 (2.8)	3 (2.8)	3 (2.9)

処方量（mg/日）		Week 40～ Week 44	Week 44～ Week 48	Week 48～ Week 52	Week 0～ EOT
JTZ-951 投与群 (N = 130)	例数	101	97	96	130
	平均値	2.78	2.87	3.02	2.64
	標準偏差	1.79	1.87	2.08	1.23
	＜1.0	3 (3.0)	3 (3.1)	3 (3.1)	4 (3.1)
	1.0≦～＜2.0	22 (21.8)	22 (22.7)	18 (18.8)	33 (25.4)
	2.0≦～＜4.0	37 (36.6)	32 (33.0)	38 (39.6)	75 (57.7)
	4.0≦～＜6.0	28 (27.7)	27 (27.8)	21 (21.9)	16 (12.3)
	6.0≦～＜8.0	8 (7.9)	10 (10.3)	9 (9.4)	2 (1.5)
	8.0	3 (3.0)	3 (3.1)	7 (7.3)	0

カテゴリー集計は例数（%）
投与完了例の EOT：Week 52
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-19

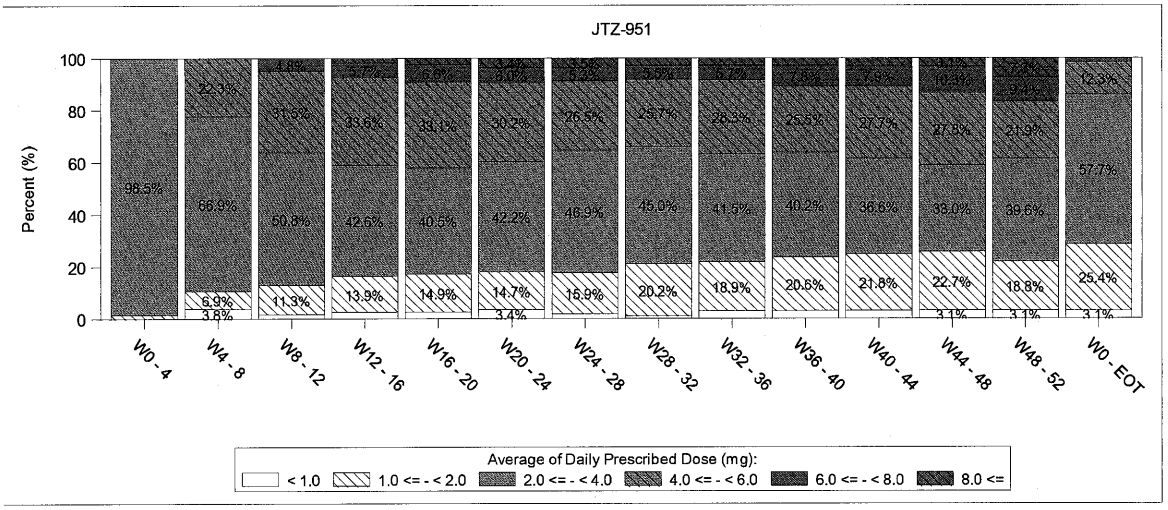


図 2.7.6.21-8　　1 日あたりの処方量のカテゴリー集計（MBA4-1，FAS）

W0 - 4：Week 0～Week 4
W4 - 8：Week 4～Week 8
W8 - 12：Week 8～Week 12
W12 - 16：Week 12～Week 16
W16 - 20：Week 16～Week 20
W20 - 24：Week 20～Week 24
W24 - 28：Week 24～Week 28
W28 - 32：Week 28～Week 32
W32 - 36：Week 32～Week 36
W36 - 40：Week 36～Week 40
W40 - 44：Week 40～Week 44
W44 - 48：Week 44～Week 48
W48 - 52：Week 48～Week 52
W0 - EOT：Week 0～投与終了時評価
投与完了例の EOT：Week 52
投与未完了例の EOT：中止日

例数は表 2.7.6.21-18 参照
Source：CTD5.3.5.2-6 図 11-11

8<=：処方量は，いずれの被験者も 8 mg/日

2.7.6.21.4.3.6 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

FAS の投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計を表 2.7.6.21-19 に示した。

FAS の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 回であり，Week 0～Week 24 と Week 24～Week 52 の用量調節回数は同程度であった。Week 0～Week 24 で，用量調節を実施しなかった被験者の割合は 29.2%（38 名），用量調節回数が 1 回の被験者の割合は 41.5%（54 名），用量調節回数が 2 回の被験者の割合は 20.0%（26 名）であった。また，Week 24～Week 52 で，用量調節を実施しなかった被験者の割合は 32.7%（37 名），用量調節回数が 1 回の被験者の割合は 23.0%（26 名），用量調節回数が 2 回の被験者の割合は 24.8%（28 名）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。

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。FAS で投与期間を通して治験薬の用量調節を実施しなかった被験者の割合は 16.2%（21 名），用量調節回数が 1 回の被験者の割合は 23.1%（30 名），用量調節回数が 2 回の被験者の割合は 16.2%（21 名），用量調節回数が 3 回の被験者の割合は 20.0%（26 名），用量調節回数が 4 回の被験者の割合は 11.5%（15 名）であった。

表 2.7.6.21-19　投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計（MBA4-1，FAS）

用量調節回数（回）	Week 0～Week 24	Week 24～Week 52	Week 0～EOT
例数	130	113	130
平均値±標準偏差	1.1 ± 1.0	1.5 ± 1.5	2.4 ± 2.0
0	38 (29.2)	37 (32.7)	21 (16.2)
1	54 (41.5)	26 (23.0)	30 (23.1)
2	26 (20.0)	28 (24.8)	21 (16.2)
3	10 (7.7)	8 (7.1)	26 (20.0)
4	2 (1.5)	8 (7.1)	15 (11.5)
5	0	3 (2.7)	7 (5.4)
6≦	0	3 (2.7)	10 (7.7)

度数集計は例数（%）
投与完了例の EOT：Week 52
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-20，表 11-21

2.7.6.21.4.3.7 治験期間中の鉄剤使用状況

FAS の治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計を表 2.7.6.21-20 に示した。

FAS で JTZ-951 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%（2 名），経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 46.9%（61 名），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%（4 名），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%（63 名）であった。また，静注鉄剤を JTZ-951 と併用した被験者の割合は 0.8%（1 名）であった。

表 2.7.6.21-20　治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計（MBA4-1，FAS）

項目			JTZ-951 投与群（N = 130）
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)
	経口鉄剤のみ投与		61 (46.9)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		4 (3.1)
	無		63 (48.5)
静注鉄剤の投与		有	1 (0.8)
		無	129 (99.2)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-6 表 11-22

2.7.6.21.4.3.8 赤血球関連パラメータ

治験薬投与開始後，Ret 数は 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。Ht 値及び RBC 数は Week 24 まで上昇傾向を示し，その後，ベースラインより高い値を推移した。MCV，MCH，MCHC 及び RDW に明らかな変動は認められなかった。（「CTD5.3.5.2-6 11.4.1.8 項」参照）。

2.7.6.21.4.3.9 鉄関連検査

治験薬投与開始後，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。（「CTD5.3.5.2-6 11.4.1.9項」参照）。

2.7.6.21.5 薬物動態の評価

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）。

2.7.6.21.6 安全性の評価

2.7.6.21.6.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

治験薬が投与された132名すべての被験者は，安全性に関する調査が少なくとも1回実施され，安全性解析対象集団として採用された。

安全性解析対象集団の治験薬が投与された被験者数及び期間を表2.7.6.21-21に示した。

Week 0～Week 4（初期投与期）での1日あたりの処方量は原則2 mg/日とし，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。

曝露期間が337日以上365日未満の被験者は46名(34.8%)，365日以上の被験者は43名(32.6%)であった。

表 2.7.6.21-21　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA4-1）

投与群	曝露期間（日）						
	<29	29≦～<57	57≦～<85	85≦～<113	113≦～<141	141≦～<169	169≦～<197
JTZ-951 (N = 132)	4 (3.0)	3 (2.3)	4 (3.0)	2 (1.5)	4 (3.0)	4 (3.0)	3 (2.3)

投与群	曝露期間（日）						
	197≦～<225	225≦～<253	253≦～<281	281≦～<309	309≦～<337	337≦～<365	365≦
JTZ-951 (N = 132)	5 (3.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	7 (5.3)	3 (2.3)	46 (34.8)	43 (32.6)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 表 12-1

2.7.6.21.6.2 有害事象

2.7.6.21.6.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.21-22 に示した。

4 名（3.0%）の死亡例が認められた。その他の重篤な有害事象（死亡を除く）は 34 名（25.8%），重篤な副作用は 2 名（1.5%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）は 5 名（3.8%）に認められた。

有害事象は 115 名（87.1%）に，副作用は 18 名（13.6%）に認められた。重症度が高度の有害事象は 12 名（9.1%）に認められた。

表 2.7.6.21-22　有害事象の要約（MBA4-1）

項目	JTZ-951 投与群（N = 132）
全有害事象	115 (87.1)
高度な有害事象	12 (9.1)
副作用	18 (13.6)
死亡	4 (3.0)
重篤な有害事象*1	34 (25.8)
重篤な副作用*1	2 (1.5)
有害事象による中止*2	5 (3.8)

例数（%）
安全性解析対象集団
*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
Source：CTD5.3.5.2-6 表 12-4

2.7.6.21.6.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象の発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-12 に示した。

有害事象は 132 名中 115 名（87.1%）に 463 件発現した。

10%以上に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 62 名（47.0%）に 103 件，「胃腸障害」が 40 名（30.3%）に 54 件，「代謝および栄養障害」が 29 名（22.0%）に 34 件，「皮膚および皮下組織障害」が 26 名（19.7%）に 31 件，「臨床検査」が 25 名（18.9%）に 31 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 23 名（17.4%）に 29 件，「腎および尿路障害」が 21 名（15.9%）に 23 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 20 名（15.2%）に 24 件，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 17 名（12.9%）に 24 件，「眼障害」が 16 名（12.1%）に 23 件，「神経系障害」が 16 名（12.1%）に 18 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 15 名（11.4%）に 16 件であった。

2.7.6.21.6.2.3 有害事象の重症度

重症度別有害事象発現例数は，高度が 12 名（9.1%），中等度が 35 名（26.5%）であった。

高度の有害事象は，慢性腎臓病が 2 名（1.5%），うっ血性心不全，心膜炎，網膜剥離，イレウス，死亡（詳細不明），腎盂腎炎，敗血症性ショック，硬膜下血腫，白血球数減少，高カリウム血症，低ナトリウム血症，形質細胞性骨髄腫及び肺水腫が各 1 名（0.8%）に認められた。なお，

うっ血性心不全，心膜炎，腎盂腎炎，肺水腫は同一被験者で認められた。

2 名以上に発現した中等度の有害事象は，慢性腎臓病が 6 名（4.5%），うっ血性心不全が 3 名（2.3%），糖尿病網膜症，硝子体出血，挫傷，大腿骨頚部骨折，脊椎圧迫骨折，変形性関節症及び腎機能障害が各 2 名（1.5%）であった。

2.7.6.21.6.2.4 発現頻度順の有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（発現率 4%以上）を表 2.7.6.21-23 に示した。

5%以上に発現した有害事象は，ウイルス性上気道感染が 34 名（25.8%），慢性腎臓病が 11 名（8.3%），高血圧が 10 名（7.6%），便秘，挫傷及び下痢が各 8 名（6.1%）であった。

表 2.7.6.21-23　発現頻度順の有害事象（MBA4-1，発現率 4%以上）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) PT	JTZ-951 投与群（N = 132）
ウイルス性上気道感染	34 (25.8)
慢性腎臓病	11 (8.3)
高血圧	10 (7.6)
便秘	8 (6.1)
挫傷	8 (6.1)
下痢	8 (6.1)
浮動性めまい	6 (4.5)
湿疹	6 (4.5)
帯状疱疹	6 (4.5)
高カリウム血症	6 (4.5)
浮腫	6 (4.5)
腎機能障害	6 (4.5)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 表 12-6

2.7.6.21.6.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.21-24 に示した。

副作用は 132 名中 18 名（13.6%）に 23 件認められた。

高度の副作用は，詳細不明の死亡が 1 名（0.8%）に認められた。中等度の副作用は，糖尿病網膜症，硝子体出血，抗好中球細胞質抗体陽性血管炎及び血圧上昇が各 1 名（0.8%）に認められた。

2 名以上に発現した副作用は，高血圧が 4 名（3.0%），血圧上昇及びフィブリン D ダイマー増加が各 2 名（1.5%）であった。

表 2.7.6.21-24　副作用の発現例数及び発現件数（MBA4-1）

副作用名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N = 132）	
	件数	例数(%)
合計	23	18 (13.6)
眼障害	2	2 (1.5)
糖尿病網膜症	1	1 (0.8)
硝子体出血	1	1 (0.8)
胃腸障害	2	2 (1.5)
便秘	1	1 (0.8)
下痢	1	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2 (1.5)
死亡	1	1 (0.8)
浮腫	1	1 (0.8)
肝胆道系障害	1	1 (0.8)
胆管結石	1	1 (0.8)
免疫系障害	1	1 (0.8)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1	1 (0.8)
臨床検査	8	6 (4.5)
血中コレステロール減少	1	1 (0.8)
血圧上昇	4	2 (1.5)
フィブリンＤダイマー増加	2	2 (1.5)
血小板数減少	1	1 (0.8)
腎および尿路障害	1	1 (0.8)
腎機能障害	1	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (0.8)
湿疹	1	1 (0.8)
血管障害	5	5 (3.8)
深部静脈血栓症	1	1 (0.8)
高血圧	4	4 (3.0)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 表 12-7

2.7.6.21.6.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡の一覧表を表 2.7.6.21-25，死亡の詳細を「CTD5.3.5.2-6 14.4.3.1 死亡の叙述」，その他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.21-26，その他の重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.2-6 14.4.3.2 その他の重篤な有害事象の叙述」，他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.21-27 に示した。

死亡に至った有害事象が 132 名中 4 名（3.0%）に 4 件認められた。内訳は，硬膜下血腫，慢性腎臓病，死亡（詳細不明）及び形質細胞性骨髄腫が各 1 件であり，死亡（詳細不明）は副作用と判断された。死亡の叙述を 2.7.6.24.1 に添付した。

重篤な有害事象（死亡した被験者を除く）は 132 名中 34 名（25.8%）に 42 件認められた。なお，死亡した被験者のうち 2 名で重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除く）が 2 件認められた。重篤な有害事象は，慢性腎臓病が 7 件，腎機能障害が 3 件，心房細動及びうっ血性心不全が各 2 件，咽頭炎，十二指腸炎，慢性心不全，高カリウム血症，脊椎圧迫骨折，尿管狭窄，網膜剥離，大腿骨頚部骨折，腰部脊柱管狭窄症，大腸ポリープ，イレウス，上部消化管出血，抗好中球細胞

質抗体陽性血管炎，低ナトリウム血症，蜂巣炎，胆管炎，敗血症性ショック，薬疹，白血球数減少，関節リウマチ，脱水，栄養障害，洞結節機能不全，てんかん，腎盂腎炎，脊髄症，心筋虚血，鼠径ヘルニア，心膜炎及び急性心不全が各 1 件であった。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，腎機能障害の 2 件，イレウス，抗好中球細胞質抗体陽性血管炎，うっ血性心不全，薬疹及び慢性腎臓病の各 1 件であった。重篤な副作用は，腎機能障害及び抗好中球細胞質抗体陽性血管炎の各 1 件であった。重篤な副作用の叙述を 2.7.6.24.2 に添付した。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象及び投与終了後の観察中止の原因となった有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象は 132 名中 8 名（6.1%）に 9 件認められた。他の重要な有害事象は，慢性腎臓病及び糖尿病網膜症が各 2 件，うっ血性心不全，肝機能異常，肺腫瘤，E 型肝炎及びうつ病が各 1 件であった。他の重要な有害事象のうち，糖尿病網膜症の 1 件が副作用と判断された。

表 2.7.6.21-25　死亡一覧表（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
[redacted](男性/6 歳)	硬膜下血腫	47	2 mg	高度	関連なし	非該当	無	死亡
[redacted](女性/8 歳)	慢性腎臓病	363	--[*1]	高度	関連なし	非該当	無	死亡
[redacted](男性/6 歳)	死亡	185	8 mg	高度	関連あり	非該当	無	死亡
[redacted](男性/6 歳)	形質細胞性骨髄腫	72	4 mg	高度	関連なし	休薬	有	死亡

安全性解析対象集団
*1：治験薬投与終了後の発現
Source：CTD5.3.5.2-6 表 12-10

表 2.7.6.21-26　その他の重篤な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-6 表 12-11

表 2.7.6.21-26　その他の重篤な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-6 表 12-11

表 2.7.6.21-26　その他の重篤な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-6 表 12-11

表 2.7.6.21-27　他の重要な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-6 表 12-12

2.7.6.21.6.3 臨床検査値

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の発現例数を表 2.7.6.21-28 に示した。

10%以上の被験者に異常値を認めた臨床検査項目は，無機リン増加が 55 名（41.7%），クレアチニン増加が 49 名（37.1%），D ダイマー増加が 43 名（32.6%），CRP 定量増加が 36 名（27.3%），尿素窒素増加が 32 名（24.2%），リンパ球減少が 27 名（20.5%），Ca 減少が 17 名（12.9%）であった。

治験薬投与開始後，D ダイマーの平均値は上昇傾向を示したが，中央値の推移に明らかな変動は認められなかった（表 2.7.6.21-29 参照）。D ダイマー以外の血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値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。

表 2.7.6.21-28　臨床検査異常値の発現例数（MBA4-1）

項目	JTZ-951 投与群（N = 132）	
	方向	例数（%）
血小板数	減少	5 (3.8)
血小板数	増加	2 (1.5)
白血球数	減少	2 (1.5)
白血球数	増加	2 (1.5)
好中球	増加	1 (0.8)
リンパ球	減少	27 (20.5)
単球	増加	1 (0.8)
好酸球	増加	7 (5.3)
血糖	増加	11 (8.3)
総コレステロール	増加	1 (0.8)
non-HDL コレステロール	増加	1 (0.8)
LDL コレステロール	増加	2 (1.5)
中性脂肪	増加	5 (3.8)
総蛋白	減少	1 (0.8)
アルブミン	減少	8 (6.1)
総ビリルビン	増加	1 (0.8)
直接ビリルビン	増加	1 (0.8)
AST	増加	3 (2.3)
ALT	増加	5 (3.8)
γ-GTP	増加	3 (2.3)
LDH	増加	5 (3.8)
ALP	増加	4 (3.0)
尿素窒素	増加	32 (24.2)
クレアチニン	増加	49 (37.1)
尿酸	増加	1 (0.8)
Ca	減少	17 (12.9)
Ca	増加	1 (0.8)
無機リン	減少	3 (2.3)
無機リン	増加	55 (41.7)
Na	減少	3 (2.3)
K	減少	4 (3.0)
K	増加	10 (7.6)
CRP 定量	増加	36 (27.3)
PT-INR	増加	1 (0.8)
APTT	増加	2 (1.5)
フィブリノゲン	増加	6 (4.5)
D ダイマー	増加	43 (32.6)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 表 12-14

表 2.7.6.21-29　D ダイマーの検査値及び変化量の記述統計量（MBA4-1）

記述統計量		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
検査値	例数	132	132	130	124	121	113
	平均値	2.435	2.522	2.689	2.874	3.340	3.296
	標準偏差	2.896	3.557	3.461	3.820	4.446	4.422
	中央値	1.390	1.400	1.540	1.710	1.680	1.730
変化量	例数	132	132	130	124	121	113
	平均値	−0.087	--	0.159	0.312	0.758	0.738
	標準偏差	2.331	--	0.966	1.507	2.239	2.306
	中央値	−0.005	--	0.025	0.105	0.170	0.170

記述統計量		Week 28	Week 36	Week 44	Week 52	F-up Visit
検査値	例数	108	102	97	93	92
	平均値	3.438	3.376	3.486	3.678	3.827
	標準偏差	5.367	4.761	5.664	5.323	6.083
	中央値	1.715	1.685	1.710	1.820	1.685
変化量	例数	108	102	97	93	92
	平均値	0.829	0.731	0.984	1.152	1.304
	標準偏差	2.466	2.120	2.480	3.092	3.174
	中央値	0.250	0.225	0.220	0.230	0.235

単位：μg/mL
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 表 12-15

2.7.6.21.6.4 バイタルサイン

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の発現例数を表 2.7.6.21-30 に示した。

5%以上の被験者に異常値を認めたバイタルサイン項目は，体重減少及び体重増加が各 13 名（9.8%），拡張期血圧減少が 12 名（9.1%），収縮期血圧増加及び体温減少が各 10 名（7.6%）であった。

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問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.21-30　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA4-1）

項目	JTZ-951 投与群（N＝132）	
	方向	例数（%）
収縮期血圧	減少	4 (3.0)
収縮期血圧	増加	10 (7.6)
拡張期血圧	減少	12 (9.1)
拡張期血圧	増加	4 (3.0)
脈拍数	減少	3 (2.3)
脈拍数	増加	2 (1.5)
体温	減少	10 (7.6)
体重	減少	13 (9.8)
体重	増加	13 (9.8)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 表 12-16

2.7.6.21.6.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

標準 12 誘導心電図の異常は散見されたものの，臨床上問題となる変化は認められなかった。

胸部 X 線検査での肺野所見の異常は Scr Visit で 132 名中 8 名（6.1%），Week 24 で 113 名中 4 名（3.5%），Week 52 で 93 名中 4 名（4.3%）に認められた。胸部 X 線検査に JTZ-951 の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

眼底検査の異常所見は散見されたものの，JTZ-951 の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

2.7.6.21.6.6 その他の調査

2.7.6.21.6.6.1 VEGF 及び FGF-23

治験薬投与開始後，VEGF 及び FGF-23（cFGF-23 及び iFGF-23）に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.21.6.6.2 腎機能関連検査

治験薬投与開始後，eGFRcreat，eGFRcys 及び尿中蛋白量に臨床上重要な変動は認められなかった。

2.7.6.21.7 考察と全般的結論

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，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。

初期投与期に初回用量 2 mg を 1 日 1 回 4 週間投与し，維持投与期に Hb 濃度に基づき JTZ-951 を 1 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 48 週間投与した結果，JTZ-951 の 52 週間投与時の安全性に大きな問題がないことが確認された。

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），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率は 79.2%（95% CI : 71.2%～85.8%）であり，Hb 濃度は適切に管理された。また，処方量の増加，用量調節頻度の増加を伴わずに，52 週間にわたって Hb 濃度は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。したがって，JTZ-951 を 52 週間投与した場合，有効性は維持されることが確認された。

2.7.6.22 PD 患者対象 一般臨床試験 [MBA4-3]

（評価資料：CTD5.3.5.2-7，5.3.5.4-2）

2.7.6.22.1 治験実施計画の概要

1) 治験の標題

JTZ-951 第 III 相臨床試験
－腎性貧血を伴う腹膜透析患者を対象とした有効性及び安全性の検討－
＜一般臨床試験＞

2) 治験の目的

腎性貧血を伴う腹膜透析患者を対象に JTZ-951 の 24 週間投与時の有効性及び安全性を，非盲検，非対照，個体内用量調節法により検討する。さらに，JTZ-951 の長期投与時（52 週間）の安全性及び有効性を検討する。

3) 治験実施医療機関

[redacted]，他　合計 14 施設

4) 治験期間

治験開始日（第 1 例目の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 治験デザイン

多施設共同，非盲検，非対照試験（個体内用量調節法）

6) 被験者数

目標被験者数（計画時）：30 名
被験者数（解析時）：治験薬投与開始被験者数：42 名
有効性解析対象集団（24 週間投与時 FAS）：41 名
有効性解析対象集団（52 週間投与時 FAS）：41 名

7) 対象被験者

腎性貧血を伴う腹膜透析患者

8) 主要な組み入れ基準

【選択基準】

Scr Visit（観察開始日）の最初の調査を実施する前に治験参加予定者より同意を文書で取得する。Scr Visit より本登録前までの間に実施する調査で，以下の基準を満たす腹膜透析患者を対象とする。

- 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- Scr Visit の 12 週以上前より，血液透析など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患者
- Scr Visit から治験終了まで，腹膜透析の施行中止あるいは血液透析などの他の血液浄化療法

の施行開始の必要がないと考えられる患者

- Scr Visit の TSAT[*1] が 20%，又はフェリチン[*1] が 50 ng/mL を超えている患者

  *1：参考値と判断された検査値は，被験者の適格性判断に用いることはできない。また，血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱う。

- Scr Visit 前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者（ESA 未治療患者）の場合，以下の a)，b)を満たす患者
  a) Scr Visit より本登録までに ESA の投与を受けていない患者
  b) Scr Visit の Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下の患者
- Scr Visit 前 8 週以内に ESA の投与を受けている患者（ESA 治療患者）の場合，以下の a)，b)，c)，d)を満たす患者
  a) Scr Visit 前直近の ESA の投与から Scr Visit までに 2 週以上経過した患者
  b) Scr Visit に Scr Visit 前直近と同一の ESA（エポエチン アルファ，エポエチン ベータ，エポエチン カッパは同じ種類の ESA とみなす）を 1 回投与量の変更なく投与された患者
  c) Scr Visit 翌日より本登録までに ESA の投与を受けていない患者[*1]

  *1：Scr Visit 前直近の ESA の投与から Scr Visit までの間隔が 3 週間未満（14 日間以上 21 日間未満）で，前観察期を 4 週間とする場合に限り，Scr Visit の 2 週後を目安に Scr Visit と同一の ESA（1 回投与量の変更なし）を 1 回投与する。

  d) Scr Visit の Hb 濃度が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者

【主な除外基準】

- Scr Visit の 4 週前から本登録までにカテーテルトラブル（位置異常など），腹膜炎，カテーテル感染症などが発症し，腹膜透析の継続に支障がある患者
- コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit の血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上，あるいは肝硬変を合併する患者，Scr Visit の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- うっ血性心不全（NYHA 分類［治験実施計画書 添付資料 1］で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- Scr Visit の 24 週前から本登録までに心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- Scr Visit から治験終了までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- Scr Visit の 12 週前から本登録までに赤血球輸血を受けた患者
- Scr Visit の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，再生不良性貧血，異常ヘモグロビン症など）又は溶血性貧血を合併する患者，あるいは出血病変（消化管出血など）が原因となる貧

血を有する患者

- 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者，あるいはScr Visitの5年前から本登録までに既往がある患者
- 過去にJTZ-951の治験に参加し，治験薬（実薬）の投与を受けた患者
- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性（Scr Visit の妊娠検査で治験責任医師又は治験分担医師が妊娠している可能性を否定できない場合）のある患者

9) 被験薬，投与量及び投与方法及び使用製剤

被験薬	JTZ-951
投与量	初回用量（初期投与期，Week 4まで）：2 mg/日 維持用量*1（維持投与期，Week 4～Week 52）：1，2，4，6，8 mg/日
投与方法	1日1回　食前又は就寝前*2　経口投与*3
使用製剤	JTZ-951錠 1 mg，JTZ-951錠 2 mg，JTZ-951錠 4 mg
使用錠数	1回1錠又は2錠

*1：維持投与期では，Hb濃度を10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下で維持するために，下表を参考に治験薬の用量を調節した。
*2：投与開始日以降，原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与
*3：治験薬の投与はWeek 0（治験薬投与開始日＝Day 1）から開始

【Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準】

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 (目標範囲)	用量維持 ただし，Hb 濃度の推移を勘案し，Hb 濃度を目標範囲内に維持するよう 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。

10) 投与期間

52 週間

11) 調査項目及び実施時期

観察期名称	前観察期	投与期								
Visit 名称	Scr Visit	Week								
		0	2	4	8	12	16	20	22	24
投与開始後（週）	−4〜−2	0	2	4	8	12	16	20	22	24
基準日（Day）	−28〜−14	1	15	29	57	85	113	141	155	169
Scr Visit 基準の許容範囲（Day）	—	±3	—	—	—	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲（Day）	—	—	±3	±3	±7	±7	±7	±3	±3	±3
文書同意取得	●									
登録センター連絡	●	●								
適格性の確認，被験者背景	●	●								
妊娠検査	●									
治験薬投与		←	—	—	—	—	—	—	—	—
治験薬用量調節				●*5	●	●	●	●		●
薬剤，療法の調査	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—
有効性の調査										
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●	●	●	●	●	●	●	●		●
鉄関連検査	●	●*3	●*3	●*3	●	●	●*3	●		●*3
安全性の調査										
有害事象の調査		←	—	—	—	—	—	—	—	—
自覚症状，他覚所見	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血圧，脈拍数，体温	●	●	●	●	●	●	●	●		●
体重，標準 12 誘導心電図	●	●								●
胸部 X 線検査	●*1									●
眼底検査	●*1									●*6
血液学的検査	●	●		●	●		●			●
血液生化学的検査	●*2	●		●	●		●			●
血液凝固線溶系検査	●	●		●	●		●			●
薬物濃度の調査										
JTZ-951 の血漿中濃度			●*4	●*4	●					●
その他の調査										
EPO，VEGF	●	●			●					●
服薬状況		←	—	—	—	—	—	—	—	—

*1：原則として Scr Visit から Week 0 の本登録までに行う。なお，被験者の負担を考慮し，胸部 X 線検査は Scr Visit 前 4 週以内に施行された所見，眼底検査は Scr Visit 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*2：intact-PTH は Scr Visit のみ測定する。
*3：sTfR 及びヘプシジンは Week 0，Week 2，Week 4，Week 16，Week 24，Week 52（又は中止時）及び F-up Visit（又は中止後）に測定する。
*4：当日の治験薬を服薬する前に 1 回目採血を実施し，初回用量（当該 Visit 前日まで処方されていた用量）を服薬した 1〜3 時間後に 2 回目採血を実施する。
（当該 Visit 当日の治験薬を服薬して来院した場合は，1 回目採血の 1〜3 時間後に 2 回目採血を実施する）
*5：Week 4 は初回用量（当該 Visit 前日まで処方されていた用量）を服薬することから，Week 4 に用量調節された維持用量の服薬は Week 4 翌日以降から開始する。
*6：眼底検査は Week 24 及び Week 52 を基点に±14 日以内に実施する。また，中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

観察期名称	投与期							後観察期
Visit 名称	Week						Week 52 (中止時)	F-up VIsit (中止後)
	28	32	36	40	44	48		
投与開始後 (週)	28	32	36	40	44	48	52	54
基準日 (Day)	197	225	253	281	309	337	365	379
Scr Visit 基準の許容範囲 (Day)	—	—	—	—	—	—	—	—
Week 0 基準の許容範囲 (Day)	±7	±7	±7	±7	±7	±7	−3〜+7	−3〜+7
文書同意取得								
登録センター連絡								
適格性の確認, 被験者背景								
妊娠検査								
治験薬投与	→	→	→	→	→	→		
治験薬用量調節	●	●	●	●	●	●		
薬剤, 療法の調査	→	→	→	→	→	→	→	→
有効性の調査								
Hb 濃度	●	●	●	●	●	●	●	●
赤血球関連検査	●	●	●	●	●	●	●	●
鉄関連検査	●	●	●	●	●	●	●*3	●*3
安全性の調査								
有害事象の調査	→	→	→	→	→	→	→	→
自覚症状, 他覚所見	→	→	→	→	→	→	→	→
血圧, 脈拍数, 体温	●	●	●	●	●	●	●	●
体重, 標準 12 誘導心電図							●	
胸部 X 線検査								●
眼底検査							●*6	
血液学的検査	●		●		●		●	●
血液生化学的検査	●		●		●		●	●
血液凝固線溶系検査	●		●		●		●	●
薬物濃度の調査								
JTZ-951 の血漿中濃度								
その他の調査								
EPO, VEGF							●	
服薬状況	→	→	→	→	→	→		

*1:原則として Scr Visit から Week 0 の本登録までに行う。なお, 被験者の負担を考慮し, 胸部 X 線検査は Scr Visit 前 4 週以内に施行された所見, 眼底検査は Scr Visit 前 12 週以内に施行された所見を用いることも可能とする。
*2 : intact-PTH は Scr Visit のみ測定する。
*3 : sTfR 及びヘプシジンは Week 0, Week 2, Week 4, Week 16, Week 24, Week 52 (又は中止時) 及び F-up Visit (又は中止後) に測定する。
*4 : 当日の治験薬を服薬する前に 1 回目採血を実施し, 初回用量 (当該 Visit 前日まで処方されていた用量) を服薬した 1〜3 時間後に 2 回目採血を実施する。
(当該 Visit 当日の治験薬を服薬して来院した場合は, 1 回目採血の 1〜3 時間後に 2 回目採血を実施する)
*5 : Week 4 は初回用量 (当該 Visit 前日まで処方されていた用量) を服薬することから, Week 4 に用量調節された維持用量の服薬は Week 4 翌日以降から開始する。
*6 : 眼底検査は Week 24 及び Week 52 を基点に±14 日以内に実施する。また, 中止時の眼底検査は可能な限り中止日を基点に 14 日以内に実施する。

12) 評価項目

【有効性】

(1) 24 週間投与時の主要評価項目

- 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度（95%信頼区間）

(2) 24 週間投与時の副次評価項目

- Week 4 の Hb 濃度の変化量
- 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率
- 各 Visit の Hb 濃度の検査値
- 各 Visit の Hb 濃度の変化量
- 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量
- 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数
- 治験期間中の鉄剤使用状況

(3) 24 週間投与時のその他の有効性評価項目

- 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量
- 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

(4) 52 週間投与時の有効性評価項目

- 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度
- 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率
- 各 Visit の Hb 濃度の検査値
- 各 Visit の Hb 濃度の変化量
- 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量
- 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数
- 治験期間中の鉄剤使用状況
- 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量（記述統計量及び 95%信頼区間，推移図）
- 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量（記述統計量及び四分位範囲，推移図）

【安全性】

- 有害事象，副作用，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査及び臨床検査

【薬物動態】

- JTZ-951 の血漿中濃度

2.7.6.22.2 統計及び解析手法

2.7.6.22.2.1 有効性

2.7.6.22.2.1.1 有効性解析対象集団

治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS）及び最大の解析対象集団（FAS）を有効性評価項目の解析対象集団とした。

- 24 週間投与時 FAS：
  治験薬が投与され，Week 2 及び Week 4 の有効性に関する調査（Week 4 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者
- 24 週間投与時 PPS：
  治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，Week 24 の有効性に関する調査（Week 24 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者
- 52 週間投与時 FAS：
  24 週間投与時の FAS と同じ解析対象集団
- 52 週間投与時 PPS：
  治験実施計画に適合し，治験薬の服薬率が 75%以上で，Week 52 の有効性に関する調査（Week 52 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者

2.7.6.22.2.1.2 24 週間投与時の有効性評価

24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS を解析対象とした。

2.7.6.22.2.1.2.1 24 週間投与時の主要評価項目

(1) 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度（95%信頼区間）

解析対象集団を 24 週間投与時 PPS とし，評価期間における平均 Hb 濃度は，Week 20, Week 22 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度を用いて算出し，記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，解析対象集団を 24 週間投与時 FAS とし，投与終了時期における平均 Hb 濃度は，24 週間投与時の EOT とその 1 時点前又は 2 時点前の Hb 濃度を用いて算出し，記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。なお，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。

2.7.6.22.2.1.2.2 24 週間投与時の副次評価項目

(1) Week 4 の Hb 濃度の変化量

ESA 未治療患者ではカテゴリー（0.0 g/dL 以下，0.0 g/dL 超～2.0 g/dL 以下，2.0 g/dL 超），ESA 治療患者ではカテゴリー（−1.0 g/dL 未満，−1.0 g/dL 以上～1.0 g/dL 以下，1.0 g/dL 超）を定めて，Week 4 の Hb 濃度の変化量について度数集計を行った。

(2) 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率

評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を達成した患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。また，カテゴリー（10.0 g/dL 未満，10.0 g/dL 以上～12.0 g/dL 以下，12.0 g/dL 超）を定めて度数集計を行った。

(3) 各 Visit の Hb 濃度の検査値

各 Visit の Hb 濃度の検査値の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，カテゴリー（8.0 g/dL 未満，8.0 g/dL 以上～10.0 g/dL 未満，10.0 g/dL 以上～12.0 g/dL 以下，12.0 g/dL 超～13.0 g/dL 未満，13.0 g/dL 以上）を定めて度数集計を行った。記述統計量及び度数集計は，ESA 治療患者で抽出したデータを使用した部分集団解析と被験者全体のデータを使用した解析を実施した。なお，ESA 未治療患者が 1 名であったため，ESA 未治療患者の部分集団解析は実施しなかった。

(4) 各 Visit の Hb 濃度の変化量

各 Visit の Hb 濃度の変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。記述統計量の算出は，ESA 治療患者で抽出したデータを使用した部分集団で実施した。また，カテゴリー（−2.0 g/dL 未満，−2.0 g/dL 以上～−1.0 g/dL 未満，−1.0 g/dL 以上～1.0 g/dL 以下，1.0 g/dL 超～2.0 g/dL 以下，2.0 g/dL 超）を定めて度数集計を行った。なお，ESA 未治療患者が 1 名であったため，ESA 未治療患者の部分集団解析は実施しなかった。

(5) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

各 Visit 間及び治験を通じた投与期間で 1 日あたりの処方量の記述統計量を算出した。また，カテゴリー（1.0 mg 未満，1.0 mg 以上～2.0 mg 未満，2.0 mg 以上～4.0 mg 未満，4.0 mg 以上～6.0 mg 未満，6.0 mg 以上～8.0 mg 未満，8.0 mg 以上）を定めて度数集計を行った。なお，Week 20 から Week 24 までの期間についても同様の集計を行った。

(6) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

各 Visit 間の用量調節した被験者数を度数集計した。また，投与期間中の用量調節回数を度数集計し，記述統計量を算出した。

(7) 治験期間中の鉄剤使用状況

各 Visit 間の静注鉄剤の使用被験者数を度数集計し，静注鉄剤の使用量の記述統計量を算出した。また，治験期間中の経口鉄剤及び鉄を含有する高リン血症治療剤の使用被験者数を度数集計した。治験期間中の静注鉄剤の使用量を算出する際には，Week 0，中止後観察日及び F-up Visit で取得したデータを除いた。

2.7.6.22.2.1.2.3 24 週間投与時のその他の有効性評価項目

(1) 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量

Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数（MCV，MCH，MCHC）及び RDW の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(2) 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジンの記述統計量及び四分位範囲を算出した。

2.7.6.22.2.1.2.4 52 週間投与時の有効性評価項目

(1) 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度

評価期間の Hb 濃度は，Week 48 及び Week 52 又は Week 52 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値とし，評価期間の Hb 濃度の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

投与終了時期の Hb 濃度は，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 濃度の平均値とした。

(2) 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率

評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を達成した患者の割合と割合の正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を算出した。

(3) 各 Visit の Hb 濃度の検査値

各 Visit の Hb 濃度の検査値の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また，カテゴリー（8.0 g/dL 未満，8.0 g/dL 以上～10.0 g/dL 未満，10.0 g/dL 以上～12.0 g/dL 以下，12.0 g/dL 超～13.0 g/dL 未満，13.0 g/dL 以上）を定めて度数集計を行った。記述統計量及び度数集計は，ESA 治療患者で抽出したデータを使用した部分集団解析と被験者全体のデータを使用した解析を実施した。なお，ESA 未治療患者が 1 名であったため，ESA 未治療患者の部分集団解析は実施しなかった。

(4) 各 Visit の Hb 濃度の変化量

各 Visit の Hb 濃度の変化量の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。記述統計量の算出は，ESA 治療患者で抽出したデータを使用した部分集団で実施した。なお，ESA 未治療患者が 1 名であったため，ESA 未治療患者の部分集団解析は実施しなかった。また，ESA 治療患者では，カテゴリー（−2.0 g/dL 未満，−2.0 g/dL 以上～−1.0 g/dL 未満，−1.0 g/dL 以上～1.0 g/dL 以下，1.0 g/dL 超～2.0 g/dL 以下，2.0 g/dL 超）を定めて度数集計を行った。

(5) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

各 Visit 間及び治験を通じた投与期間で 1 日あたりの処方量の記述統計量を算出した。また，カテゴリー（1.0 mg 未満，1.0 mg 以上～2.0 mg 未満，2.0 mg 以上～4.0 mg 未満，4.0 mg 以上～6.0 mg 未満，6.0 mg 以上～8.0 mg 未満，8.0 mg 以上）を定めて度数集計を行った。なお，Week 20 から Week 24 までの期間についても同様の集計を行った。

(6) 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

各 Visit 間の用量調節した被験者数を度数集計した。また，投与期間中の用量調節回数を度数

集計し，記述統計量を算出した。

(7) 治験期間中の鉄剤使用状況

治験期間中及び各 Visit 間の静注鉄剤の使用被験者数を度数集計し，静注鉄剤の使用量の記述統計量を算出した。また，治験期間中の経口鉄剤及び鉄を含有する高リン血症治療剤の使用被験者数を度数集計した。治験期間中の静注鉄剤の使用量を算出する際には，Week 0，中止後観察日及び F-up Visit で取得したデータを除いた。

(8) 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量（記述統計量及び 95%信頼区間）

Ret 数，Ht 値，RBC 数，赤血球恒数（MCV，MCH，MCHC）及び RDW の記述統計量及び平均値の 95%信頼区間を算出した。

(9) 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量（記述統計量及び四分位範囲）

血清鉄，TIBC，TSAT，フェリチン，sTfR 及びヘプシジンの記述統計量及び四分位範囲を算出した。

2.7.6.22.2.2 安全性

2.7.6.22.2.2.1 安全性解析対象集団

治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者を安全性解析対象集団とした。

2.7.6.22.2.2.2 安全性評価

(1) 有害事象及び副作用

治験薬投与開始時から F-up Visit(又は中止後)の調査終了時までに発現した有害事象を TEAE（試験治療下で発現した有害事象）として取り扱い，有害事象及び副作用の集計及び評価を行った。

MedDRA 読み替え後の基本語（PT）と器官別大分類（SOC）を用いて有害事象及び副作用の発現例数（発現率）を算出し，主な指標として安全性の評価を行った。

(2) 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

計量値は各 Visit における検査値の記述統計量を算出し，計数値は各 Visit における分類値を度数集計し，安全性の検討を行った。また，検査値が得られないような項目の場合，治験責任医師等の所見などに基づき，安全性の検討を行った。

(3) 検査値の異常値の検討

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」に抵触する異常値について，発現例数（発現率）を算出し，安全性の検討を行った。

2.7.6.22.2.3 薬物動態

解析対象集団を 24 週間投与時 PPS，24 週間投与時 FAS 及び安全性解析対象集団として用量補正した JTZ-951 の血漿中濃度を採血前の最終服薬からの経過時間に対してプロットし，JTZ-951 の薬物動態を確認した。

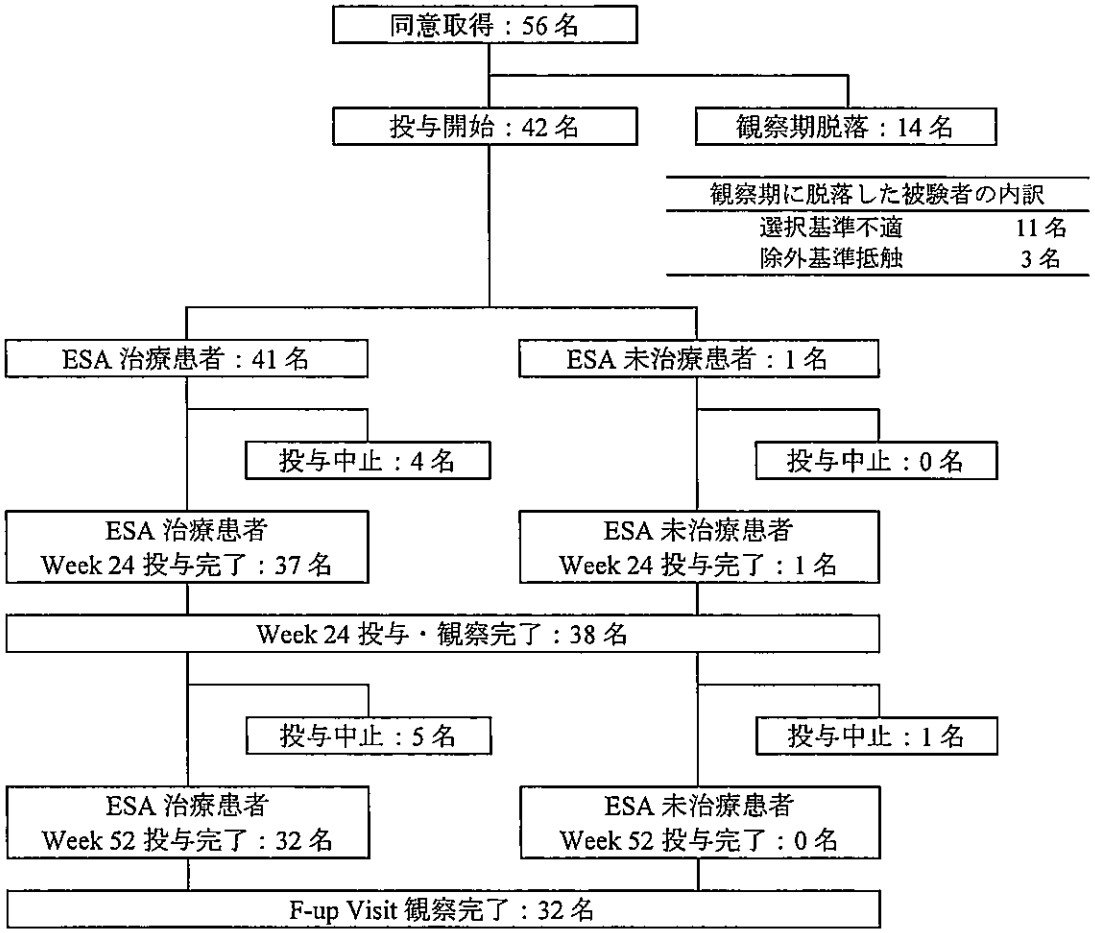
2.7.6.22.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.22-1 に示した。

56 名の被験者から文書同意を取得し，42 名の被験者に対して治験薬が投与された。ESA 治療患者は 41 名，ESA 未治療患者は 1 名であった。

Week 24（治験薬投与開始 24 週後）の観察を終了した被験者は 38 名であった。Week 24 までに中止となった被験者は 4 名であり，死亡のため中止となった被験者は 1 名，有害事象の発現のため中止となった被験者は 3 名であった。

Week 52 までの投与を完了し，F-up Visit の観察を終了した被験者は 32 名であった。Week 24 以降に中止となった被験者は 6 名であった。中止理由の内訳は死亡が 1 名，有害事象の発現が 2 名，他の透析導入が 2 名，及び医師判断が 1 名であった。



Week 24 より前に投与を中止した被験者の内訳	合計	ESA 治療患者	ESA 未治療患者
死亡	1 名	1 名	0 名
有害事象の発現	3 名	3 名	0 名
合計	4 名	4 名	0 名

Week 24 以降に投与を中止した被験者の内訳	合計	ESA 治療患者	ESA 未治療患者
死亡	1 名	1 名	0 名
有害事象の発現	2 名	1 名*1	1 名
他の透析導入	2 名	2 名	0 名
医師判断	1 名	1 名	0 名
合計	6 名	5 名	1 名

*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。

図 **2.7.6.22-1** 被験者の内訳（**MBA4-3**）

Source：CTD5.3.5.2-7 図 10-1

2.7.6.22.4 24 週間投与時の有効性の評価

本項では 24 週間投与時までのデータを用いて有効性を評価した。

2.7.6.22.4.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.22-1 に示した。

治験薬が投与された 42 名のうち，41 名を 24 週間投与時 FAS，37 名を 24 週間投与時 PPS として採用した。

表 2.7.6.22-1　　有効性解析対象集団の被験者構成（MBA4-3）

治験薬投与被験者数	24 週間投与時 PPS		24 週間投与時 FAS	
	採用	不採用	採用	不採用
42	37	5 〔理由〕*1 Week 24 の有効性調査未実施：4 赤血球輸血実施：1 腹膜透析以外の血液浄化療法実施：1	41	1 〔理由〕 Week 2 及び 4 の有効性調査未実施：1

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-1

2.7.6.22.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.22.4.2.1 被験者背景

24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS の主な被験者背景を表 2.7.6.22-2 に示した。

24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS の被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.6.22-2　被験者背景（MBA4-3，24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS）

項目（単位）		FAS（N＝41）	PPS（N＝37）
年齢（歳）	平均値	66.3	66.3
	標準偏差	8.6	8.8
性別	男性	30 (73.2)	26 (70.3)
	女性	11 (26.8)	11 (29.7)
閉経［女性のみ］	閉経前	1 (9.1)	1 (9.1)
	閉経後	10 (90.9)	10 (90.9)
体重（kg）	平均値	65.93	66.39
	標準偏差	13.06	13.36
BMI（kg/m^2）	平均値	25.24	25.40
	標準偏差	4.84	4.98
収縮期血圧（mmHg）	平均値	140.4	139.6
	標準偏差	19.1	19.4
拡張期血圧（mmHg）	平均値	77.3	78.2
	標準偏差	11.1	10.7
脈拍数（回/min）	平均値	79.1	79.1
	標準偏差	11.6	12.2
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	17 (41.5)	15 (40.5)
	糖尿病性腎症	15 (36.6)	14 (37.8)
	腎硬化症	7 (17.1)	6 (16.2)
	その他	2 (4.9)	2 (5.4)
腹膜透析歴（年）	平均値	4.04	4.00
	標準偏差	3.46	3.57
	＜1	2 (4.9)	2 (5.4)
	1≦～＜3	17 (41.5)	16 (43.2)
	3≦	22 (53.7)	19 (51.4)

度数集計は例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-2

表 2.7.6.22-2　被験者背景（MBA4-3，24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS）（続き）

項目（単位）			FAS（N＝41）	PPS（N＝37）
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		両剤投与	1 (2.4)	1 (2.7)
		経口鉄剤のみ投与	3 (7.3)	3 (8.1)
		鉄含有高リン血症治療剤のみ投与	11 (26.8)	11 (29.7)
		無	26 (63.4)	22 (59.5)
前観察期の ESA の投与		有	40 (97.6)	36 (97.3)
		無	1 (2.4)	1 (2.7)
rHuEPO	前観察期の投与	有	0	0
		無	41 (100.0)	37 (100.0)
ダルベポエチンアルファ*1	前観察期の投与	有	14 (34.1)	12 (32.4)
		無	27 (65.9)	25 (67.6)
	投与量（μg/4 週）	平均値 標準偏差	113.6 52.9	117.5 55.0
		＜80 80≦	5 (35.7) 9 (64.3)	4 (33.3) 8 (66.7)
エポエチンベータペゴル*1	前観察期の投与	有	26 (63.4)	24 (64.9)
		無	15 (36.6)	13 (35.1)
	投与量（μg/4 週）	平均値 標準偏差	101.9 47.9	102.1 50.0
		＜150 150≦	19 (73.1) 7 (26.9)	17 (70.8) 7 (29.2)

度数集計は例数（%）
*1：投与量の度数集計では，投与「有」を分母としてそれぞれ算出した。
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-2

2.7.6.22.4.2.2 有効性評価項目のベースライン値

24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS の主な有効性調査項目のベースライン値を表 2.7.6.22-3 に示した。

24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS のベースライン値に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.6.22-3　主な有効性調査項目のベースライン値（MBA4-3，24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS）

項目（単位）		FAS（N＝41）	PPS（N＝37）
Hb 濃度（g/dL）	平均値	11.01	10.98
	標準偏差	0.81	0.84
	＜10.0	3 (7.3)	3 (8.1)
	10.0≦～＜11.0	18 (43.9)	17 (45.9)
	11.0≦～≦12.0	16 (39.0)	13 (35.1)
	12.0＜	4 (9.8)	4 (10.8)
Ret 数（10^6/μL）	平均値	0.0300	0.0296
	標準偏差	0.0195	0.0199
血清鉄（μg/dL）	Q1	81.0	81.0
	中央値	93.0	93.0
	Q3	103.0	102.0
TIBC（μg/dL）	Q1	235.0	235.0
	中央値	269.0	269.0
	Q3	292.0	284.0
TSAT（%）	Q1	30.0	30.0
	中央値	35.0	35.0
	Q3	41.0	40.0
	≦10.0	0	0
	10.0＜～≦20.0	1 (2.4)	1 (2.7)
	20.0＜～≦40.0	29 (70.7)	27 (73.0)
	40.0＜	11 (26.8)	9 (24.3)
フェリチン（ng/mL）	Q1	119.00	119.00
	中央値	236.00	222.00
	Q3	358.00	342.00
	≦50	4 (9.8)	4 (10.8)
	50＜～≦100	3 (7.3)	2 (5.4)
	100＜～≦300	20 (48.8)	19 (51.4)
	300＜	14 (34.1)	12 (32.4)
sTfR（nmol/L）	Q1	13.20	13.10
	中央値	16.30	16.90
	Q3	19.60	19.60
ヘプシジン（ng/mL）	Q1	85.600	85.600
	中央値	187.000	187.000
	Q3	368.000	368.000

度数集計は例数（%）
Q1：第 1 四分位，Q3：第 3 四分位
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-3

2.7.6.22.4.3 24 週間投与時の主要評価項目

2.7.6.22.4.3.1 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度

(1) 投与終了時期の平均 Hb 濃度（24 週間投与時 FAS）

24 週間投与時 FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.22-4 に示した。

平均 Hb 濃度は，ベースラインで 10.91 g/dL（95% CI：10.69～11.12 g/dL），投与終了時期で 11.04 g/dL（95% CI：10.80～11.28 g/dL）であった。投与終了時期の平均 Hb 濃度は，Hb 濃度の管理目標値内（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 **2.7.6.22-4**　　投与終了時期の平均 **Hb** 濃度の記述統計量（**MBA4-3**，**24** 週間投与時 **FAS**）

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
ベースライン	41	10.91	0.69	9.5	10.90	12.5	[10.69, 11.12]
投与終了時期	41	11.04	0.76	8.8	10.93	12.3	[10.80, 11.28]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
投与終了時期の平均 Hb 濃度：
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 濃度の平均値
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 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-5

(2) 評価期間の平均 Hb 濃度（24 週間投与時 PPS）

24 週間投与時 PPS の評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.22-5 に示した。

平均 Hb 濃度は，ベースラインで 10.91 g/dL（95% CI：10.67～11.14 g/dL），評価期間で 11.08 g/dL（95% CI：10.82～11.34 g/dL）であった。評価期間の平均 Hb 濃度は，Hb 濃度の管理目標値内（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 **2.7.6.22-5**　　評価期間の平均 **Hb** 濃度の記述統計量（**MBA4-3**，**24** 週間投与時 **PPS**）

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
ベースライン	37	10.91	0.70	9.5	10.90	12.5	[10.67, 11.14]
評価期間	37	11.08	0.78	8.8	10.93	12.3	[10.82, 11.34]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
評価期間の平均 Hb 濃度：
Week 20，Week 22 及び Week 24 の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-6

2.7.6.22.4.4 24 週間投与時の副次評価項目

2.7.6.22.4.4.1 Week 4 の Hb 濃度の変化量

24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS の ESA 未治療患者及び ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計を表 2.7.6.22-6 に示した。

24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS の ESA 未治療患者は 1 名であり，ベースラインの Hb 濃度は 10.4 g/dL，Week 4 の Hb 濃度は 11.1 g/dL，Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.7 g/dL，変化量のカテゴリーは，0.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下であった。

24 週間投与時 FAS の ESA 治療患者（40 名）では，ベースラインの Hb 濃度は 11.02 g/dL，Week 4 の Hb 濃度は 10.45 g/dL，Week 4 の Hb 濃度の変化量は−0.58 g/dL（95% CI：−0.79～−0.36 g/dL）であった（表 2.7.6.22-13 参照）。また，変化量が−1.0 g/dL 未満の被験者の割合は 22.5%（9 名），−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 77.5%（31 名）であり，1.0 g/dL 超の被験者は認められなかった。

24 週間投与時 PPS は 24 週間投与時 FAS と同様の傾向を示した。

表 2.7.6.22-6　Week 4 の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計
（MBA4-3，24 週間投与時 FAS 及び 24 週間投与時 PPS）

	Hb 濃度の変化量（g/dL）	FAS（N = 41）	PPS（N = 37）
ESA 未治療患者	例数	1	1
	≦0.0	0	0
	0.0＜～≦2.0	1 (100.0)	1 (100.0)
	2.0＜	0	0
ESA 治療患者	例数	40	36
	＜−1.0	9 (22.5)	8 (22.2)
	−1.0≦～≦1.0	31 (77.5)	28 (77.8)
	1.0＜	0	0

例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-7

2.7.6.22.4.4.2 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率

(1) 投与終了時期の平均 Hb 濃度の達成率（24 週間投与時 FAS）

24 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 以下への達成率を表 2.7.6.22-7，24 週間投与時 FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.22-8 に示した。

24 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 85.4%（95% CI：70.8%～94.4%）であった。

表 2.7.6.22-7　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（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
投与終了時期の平均 Hb 濃度	41	35	85.4%	[70.8, 94.4]

投与終了時期の平均 Hb 濃度：
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 濃度の平均値
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 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-8

表 2.7.6.22-8　投与終了時期の平均 Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

投与終了時期の平均 Hb 濃度（g/dL）	JTZ-951 投与群
例数	41
＜10.0	1 (2.4)
10.0≦～≦12.0	35 (85.4)
12.0＜	5 (12.2)

例数（%）
投与終了時期の平均 Hb 濃度：
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 濃度の平均値
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 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-9

(2) 評価期間の平均 Hb 濃度の達成率（24 週間投与時 PPS）

24 週間投与時 PPS の評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率を表 2.7.6.22-9，PPS の評価期間の平均 Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.22-10 に示した。

24 週間投与時 PPS の評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は 83.8%（95% CI：68.0%～93.8%）であった。

表 2.7.6.22-9　評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率（MBA4-3，24 週間投与時 PPS）

	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
評価期間の平均 Hb 濃度	37	31	83.8%	[68.0, 93.8]

評価期間の平均 Hb 濃度：Week 20，Week 22 及び Week 24 の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-10

表 2.7.6.22-10　評価期間の平均 Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-3，24 週間投与時 PPS）

評価期間の平均 Hb 濃度（g/dL）	JTZ-951 投与群
例数	37
＜10.0	1 (2.7)
10.0≦～≦12.0	31 (83.8)
12.0＜	5 (13.5)

例数（%）
評価期間の平均 Hb 濃度：Week 20，Week 22 及び Week 24 の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-11

2.7.6.22.4.4.3 各 Visit の Hb 濃度の検査値

被験者全体のデータを使用した 24 週間投与時 FAS の各観察日の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.22-11，その推移図を図 2.7.6.22-2，Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.22-12，その分布図を図 2.7.6.22-3 に示した。

24 週間投与時 FAS のベースラインの Hb 濃度は 11.01 g/dL であった。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 以下の範囲を推移した。Hb 濃度は Week 4 に 10.46 g/dL，Week 20 に 10.99 g/dL，Week 24 に 11.10 g/dL であった。

24 週間投与時 FAS のベースラインの Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 7.3%（3 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は 82.9%（34 名），12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 7.3%（3 名），13.0 g/dL 以上の被験者の割合は 2.4%（1 名）であった。Week 24 の Hb 濃度 8.0 g/dL 未満及び 13.0 g/dL 以上の被験者はなく，8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の被験者の割合は 10.5%（4 名），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は 68.4%（26 名），12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の被験者の割合は 21.1%（8 名）であった。

表 2.7.6.22-11　Hb 濃度の記述統計量（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	41	41	41	41	40
	平均値	10.80	11.01	10.59	10.46	10.13
	標準偏差	0.74	0.81	0.90	0.90	1.05
	[95% CI]	[10.57, 11.04]	[10.75, 11.26]	[10.31, 10.87]	[10.18, 10.75]	[9.80, 10.47]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Week 12	Week 16	Week 20	Week 22	Week 24	EOT
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	39	38	38	38	38	41
	平均値	10.31	10.48	10.99	11.16	11.10	11.08
	標準偏差	1.00	0.79	0.87	0.95	0.92	0.91
	[95% CI]	[9.98, 10.63]	[10.22, 10.74]	[10.71, 11.28]	[10.85, 11.48]	[10.80, 11.40]	[10.79, 11.37]

投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 3 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：CTD5.3.5.2-7 表 11-12

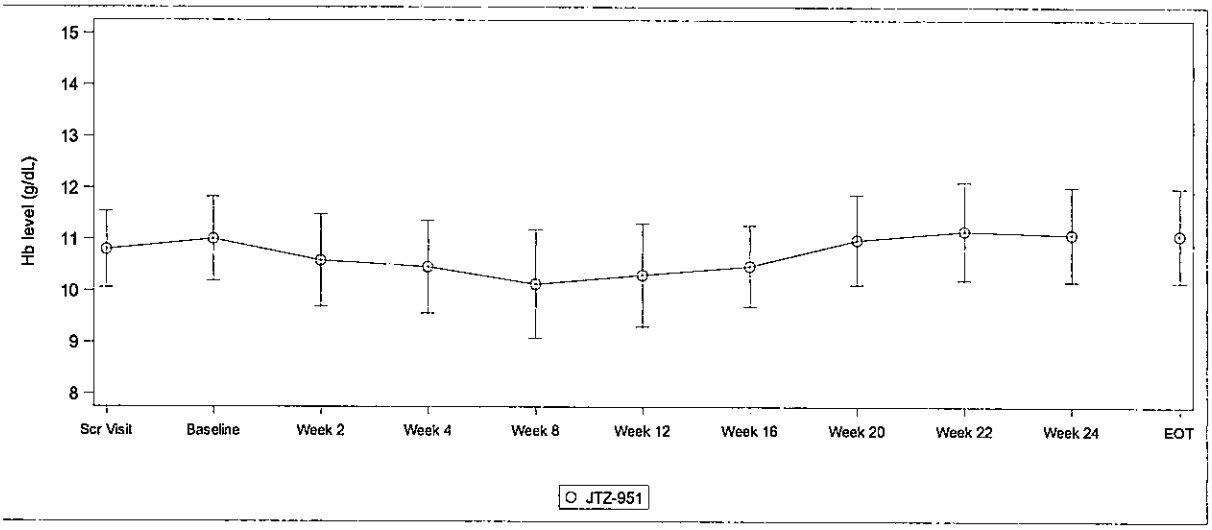


図 2.7.6.22-2　Hb 濃度の推移図（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

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 3 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
例数は表 2.7.6.22-11 参照
Source：CTD5.3.5.2-7 図 11-1

表 2.7.6.22-12　Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8
JTZ-951 投与群	例数	41	41	41	41	40
	＜8.0	0	0	0	0	1 (2.5)
	8.0≦～＜10.0	7 (17.1)	3 (7.3)	8 (19.5)	7 (17.1)	16 (40.0)
	10.0≦～≦12.0	34 (82.9)	34 (82.9)	32 (78.0)	32 (78.0)	22 (55.0)
	12.0＜～＜13.0	0	3 (7.3)	0	2 (4.9)	1 (2.5)
	13.0≦	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 12	Week 16	Week 20	Week 22	Week 24	EOT
JTZ-951 投与群	例数	39	38	38	38	38	41
	＜8.0	0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	14 (35.9)	8 (21.1)	5 (13.2)	3 (7.9)	4 (10.5)	5 (12.2)
	10.0≦～≦12.0	24 (61.5)	30 (78.9)	29 (76.3)	30 (78.9)	26 (68.4)	28 (68.3)
	12.0＜～＜13.0	1 (2.6)	0	4 (10.5)	3 (7.9)	8 (21.1)	8 (19.5)
	13.0≦	0	0	0	2 (5.3)	0	0

例数（%）
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 3 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：CTD5.3.5.2-7 表 11-13

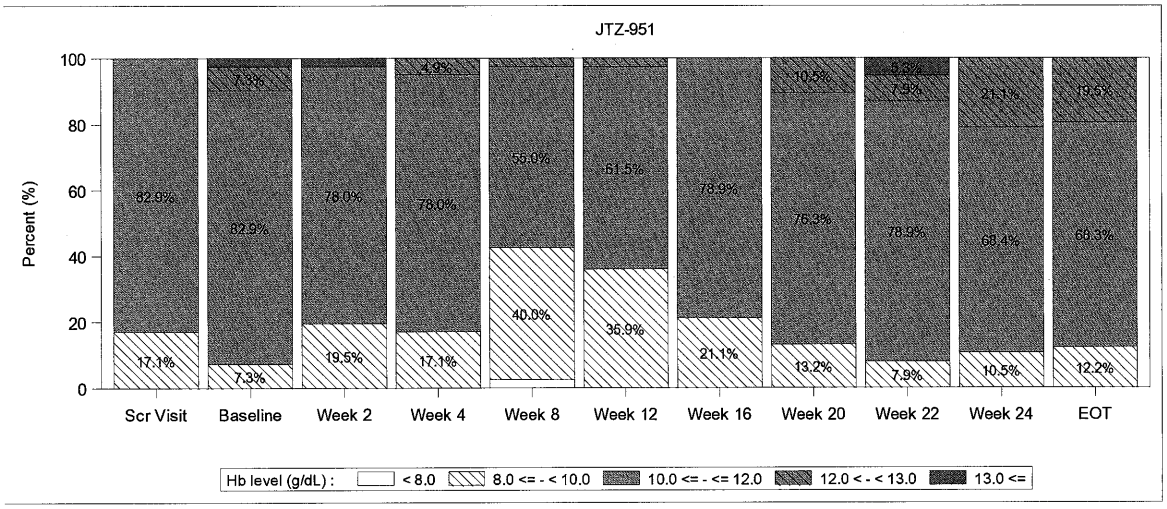


図 2.7.6.22-3　Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

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 3 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
例数は表 2.7.6.22-12 参照
Source：CTD5.3.5.2-7 図 11-2

2.7.6.22.4.4.4 各 Visit の Hb 濃度の変化量

ESA 治療患者で抽出したデータを使用した 24 週間投与時 FAS の各観察日の Hb 濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.22-13，各観察日の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計を表 2.7.6.22-14 に示した。

24 週間投与時 FAS の ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量は，Week 4 で−0.58 g/dL，Week 20 で−0.05 g/dL，Week 22 で 0.13 g/dL，Week 24 で 0.06 g/dL であった。

24 週間投与時 FAS の ESA 治療患者の Week 24 の Hb 濃度の変化量−2.0 g/dL 未満の被験者の割合は 2.7%（1 名），−2.0 g/dL 以上−1.0 g/dL 未満の被験者の割合は 24.3%（9 名），−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 48.6%（18 名），1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の被験者の割合は 21.6%（8 名），2.0 g/dL 超の被験者の割合は 2.7%（1 名）であった。

表 2.7.6.22-13　ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量の記述統計量（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）				
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8
JTZ-951 投与群 (N = 40)	例数	40	40	40	40	39
	平均値	−0.20	--	−0.44	−0.58	−0.93
	標準偏差	0.73	--	0.54	0.66	1.04
	[95% CI]	[−0.44, 0.03]	[--, --]	[−0.61, −0.26]	[−0.79, −0.36]	[−1.27, −0.59]

記述統計量		Hb 濃度　変化量（g/dL）					
		Week 12	Week 16	Week 20	Week 22	Week 24	EOT
JTZ-951 投与群 (N = 40)	例数	38	37	37	37	37	40
	平均値	−0.75	−0.56	−0.05	0.13	0.06	0.04
	標準偏差	1.09	1.06	1.17	1.31	1.24	1.22
	[95% CI]	[−1.11, −0.39]	[−0.91, −0.21]	[−0.44, 0.34]	[−0.30, 0.57]	[−0.35, 0.48]	[−0.35, 0.43]

投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 3 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：CTD5.3.5.2-7 表 11-14

表 2.7.6.22-14　ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計
（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8
JTZ-951 投与群 (N = 40)	例数	40	40	40	40	39
	<−2.0	0	--	0	0	9 (23.1)
	−2.0≦～<−1.0	4 (10.0)	--	6 (15.0)	9 (22.5)	5 (12.8)
	−1.0≦～≦1.0	35 (87.5)	--	34 (85.0)	31 (77.5)	25 (64.1)
	1.0<～≦2.0	1 (2.5)	--	0	0	0
	2.0<	0	--	0	0	0

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Week 12	Week 16	Week 20	Week 22	Week 24	EOT
JTZ-951 投与群 (N = 40)	例数	38	37	37	37	37	40
	<−2.0	4 (10.5)	3 (8.1)	1 (2.7)	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (2.5)
	−2.0≦～<−1.0	8 (21.1)	10 (27.0)	6 (16.2)	4 (10.8)	9 (24.3)	10 (25.0)
	−1.0≦～≦1.0	25 (65.8)	21 (56.8)	22 (59.5)	23 (62.2)	18 (48.6)	20 (50.0)
	1.0<～≦2.0	1 (2.6)	3 (8.1)	6 (16.2)	4 (10.8)	8 (21.6)	8 (20.0)
	2.0<	0	0	2 (5.4)	4 (10.8)	1 (2.7)	1 (2.5)

例数（%）
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 3 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：CTD5.3.5.2-7 表 11-15

2.7.6.22.4.4.5 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

24 週間投与時 FAS の各 Visit 間及び投与期間を通しての 1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計を表 2.7.6.22-15，その分布図を図 2.7.6.22-4 に示した。

Week 0～Week 4（初期投与期）での処方量は原則 2 mg/日（有害事象の発現等の場合を除く）とし，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。

いずれの被験者でも，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。

24 週間投与時 FAS の Week 20～Week 24 で処方量が 1.0 mg/日未満の被験者はなく，1.0 mg/日以上 2.0 mg/日未満の被験者の割合は 18.4%（7 名），2.0 mg/日以上 4.0 mg/日未満の被験者の割合は 23.7%（9 名），4.0 mg/日以上 6.0 mg/日未満の被験者の割合は 26.3%（10 名），6.0 mg/日以上 8.0 mg/日未満の被験者の割合は 26.3%（10 名），8.0 mg/日の被験者の割合は 5.3%（2 名）であった。Week 20～Week 24 の平均処方量は 3.76 mg/日であった。

24 週間投与時 FAS の投与期間を通しての処方量が 1.0 mg/日未満の被験者の割合は 2.4%（1 名），1.0 mg/日以上 2.0 mg/日未満の被験者の割合は 12.2%（5 名），2.0 mg/日以上 4.0 mg/日未満の被験者の割合は 58.5%（24 名），4.0 mg/日以上 6.0 mg/日未満の被験者の割合は 26.8%（11 名）であり，6.0 mg/日以上の被験者は認められなかった。投与期間を通しての平均処方量は 3.22 mg/日であった。

表 2.7.6.22-15　1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計
（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

処方量（mg/日）		Week 0～ Week 2	Week 2～ Week 4	Week 4～ Week 8	Week 8～ Week 12	Week 12～ Week 16
JTZ-951 投与群	例数	41	41	41	40	39
	平均値	2.00	1.95	2.61	3.35	3.82
	標準偏差	0.00	0.29	1.03	1.75	2.02
	＜1.0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0
	1.0≦～＜2.0	0	0	1 (2.4)	4 (10.0)	5 (12.8)
	2.0≦～＜4.0	41 (100.0)	40 (97.6)	39 (95.1)	17 (42.5)	9 (23.1)
	4.0≦～＜6.0	0	0	0	10 (25.0)	15 (38.5)
	6.0≦～＜8.0	0	0	0	9 (22.5)	7 (17.9)
	8.0	0	0	0	0	3 (7.7)

処方量（mg/日）		Week 16～ Week 20	Week 20～ Week 22	Week 22～ Week 24	Week 20～ Week 24	Week 0～ EOT
JTZ-951 投与群	例数	38	38	38	38	41
	平均値	4.13	3.92	3.60	3.76	3.22
	標準偏差	2.07	2.01	2.27	2.09	1.34
	＜1.0	0	0	3 (7.9)	0	1 (2.4)
	1.0≦～＜2.0	3 (7.9)	5 (13.2)	6 (15.8)	7 (18.4)	5 (12.2)
	2.0≦～＜4.0	9 (23.7)	8 (21.1)	7 (18.4)	9 (23.7)	24 (58.5)
	4.0≦～＜6.0	14 (36.8)	13 (34.2)	10 (26.3)	10 (26.3)	11 (26.8)
	6.0≦～＜8.0	8 (21.1)	10 (26.3)	10 (26.3)	10 (26.3)	0
	8.0	4 (10.5)	2 (5.3)	2 (5.3)	2 (5.3)	0

カテゴリー集計は例数（%）
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-16

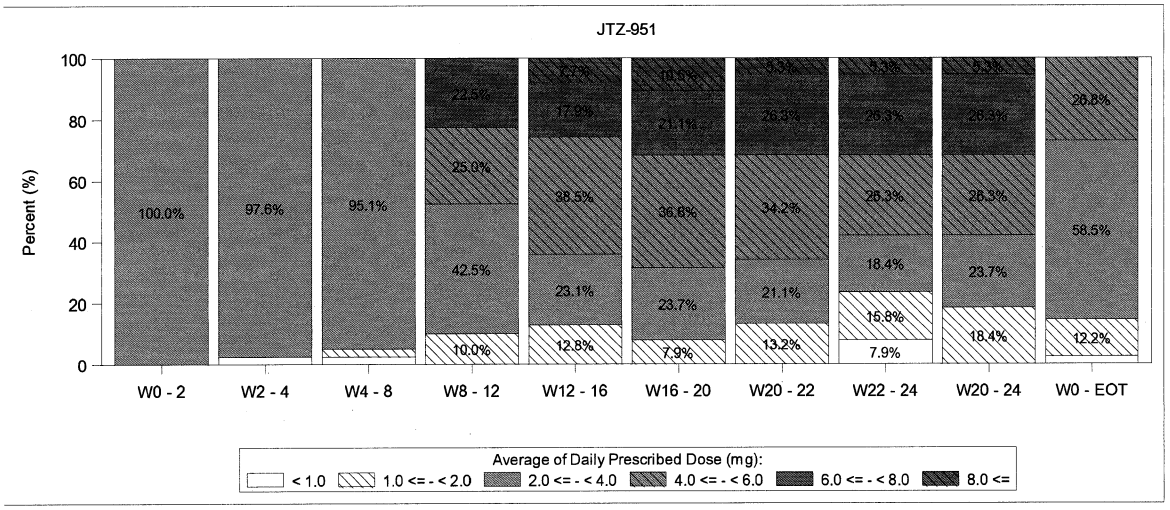


図 2.7.6.22-4　　1 日あたりの処方量のカテゴリー集計（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

W0 - 2：Week 0～Week 2
W2 - 4：Week 2～Week 4
W4 - 8：Week 4～Week 8
W8 - 12：Week 8～Week 12
W12 - 16：Week 12～Week 16
W16 - 20：Week 16～Week 20
W20 - 22：Week 20～Week 22
W22 - 24：Week 22～Week 24
W20 - 24：Week 20～Week 24
W0 - EOT：Week 0～投与終了時評価
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日

例数は表 2.7.6.22-15 参照
Source：CTD5.3.5.2-7 図 11-5

8<=：処方量は，いずれの被験者も 8 mg/日

2.7.6.22.4.4.6 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

24 週間投与時 FAS の投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計を表 2.7.6.22-16 に示した。

24 週間投与時 FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 1.8 回であった。24 週間投与時 FAS で投与期間を通して治験薬の用量調節を実施しなかった被験者の割合は 12.2%（5 名）であった。投与期間を通して用量調節回数が 1 回の被験者の割合は 31.7%（13 名），2 回の被験者の割合は 34.1%（14 名）であった。

表 2.7.6.22-16　投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

用量調節回数（回）	Week 0～EOT
例数	41
平均値±標準偏差	1.8 ± 1.2
0	5 (12.2)
1	13 (31.7)
2	14 (34.1)
3	6 (14.6)
4	2 (4.9)
5	1 (2.4)
6≦	0

度数集計は例数（%）
投与完了例の EOT：Week 24
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-17，表 11-18

2.7.6.22.4.4.7 治験期間中の鉄剤使用状況

24 週間投与時 FAS の治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計を表 2.7.6.22-17 に示した。

24 週間投与時 FAS で JTZ-951 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%（2 名），経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 17.1%（7 名），鉄含有高リン血症治療剤のみ併用した被験者の割合は 29.3%（12 名），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 48.8%（20 名）であった。また，静注鉄剤を JTZ-951 と併用した被験者の割合は 2.4%（1 名）であった。

表 2.7.6.22-17　治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計（MBA4-3，24 週間投与時 FAS）

項目			JTZ-951 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		7 (17.1)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		12 (29.3)
	無		20 (48.8)
静注鉄剤の投与		有	1 (2.4)
		無	40 (97.6)

例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-19

2.7.6.22.4.5 24 週間投与時のその他の有効性評価項目

2.7.6.22.4.5.1 赤血球関連パラメータ

治験薬投与開始後，Ret 数は上昇した。Ht 値及び RBC 数は Week 8 まで低下し，その後上昇傾向を示した。RDW は Week 16 まで低下傾向を示した。MCV，MCH 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった（「CTD5.3.5.2-7，11.1.4.3.1 項」参照）。

2.7.6.22.4.5.2 鉄関連検査

治験薬投与開始後，ヘプシジンは低下し，血清鉄，TSAT 及びフェリチンは低下傾向を示した。TIBC は Week 20 まで上昇した。sTfR は Week 4 まで低下傾向を示し，その後投与開始前と同程度まで上昇傾向を示した（「CTD5.3.5.2-7，11.1.4.3.2 項」参照）。

2.7.6.22.5 52 週間投与時の有効性の評価

本項では 52 週間投与時までのデータを用いて有効性を評価した。

2.7.6.22.5.1 解析したデータセット

有効性解析対象集団の被験者構成を表 2.7.6.22-18 に示した。

治験薬が投与された 42 名のうち，41 名を 52 週間投与時 FAS，29 名を 52 週間投与時 PPS として採用した。

表 **2.7.6.22-18**　有効性解析対象集団の被験者構成（**MBA4-3**）

治験薬投与被験者数	52 週間投与時 PPS		52 週間投与時 FAS	
	採用	不採用	採用	不採用
42	29	13 〔理由〕 *1 Week 52 の有効性調査未実施：10 赤血球輸血実施：4 腹膜透析以外の血液浄化療法実施：4	41	1 〔理由〕 Week 2 及び 4 の有効性調査未実施：1

例数
*1：重複あり
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-30

2.7.6.22.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.22.5.2.1 被験者背景

52 週間投与時 FAS 及び 52 週間投与時 PPS の主な被験者背景を表 2.7.6.22-19 に示した。

52 週間投与時 FAS 及び 52 週間投与時 PPS の被験者背景に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.6.22-19　被験者背景（MBA4-3，52 週間投与時 FAS 及び 52 週間投与時 PPS）

項目（単位）		FAS（N＝41）	PPS（N＝29）
年齢（歳）	平均値 標準偏差	66.3 8.6	66.4 8.6
性別	男性	30 (73.2)	20 (69.0)
	女性	11 (26.8)	9 (31.0)
閉経 [女性のみ]	閉経前	1 (9.1)	1 (11.1)
	閉経後	10 (90.9)	8 (88.9)
体重（kg）	平均値 標準偏差	65.93 13.06	64.25 11.46
BMI（kg/m^2）	平均値 標準偏差	25.24 4.84	24.52 3.88
収縮期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	140.4 19.1	139.5 21.1
拡張期血圧（mmHg）	平均値 標準偏差	77.3 11.1	78.5 11.0
脈拍数（回/min）	平均値 標準偏差	79.1 11.6	78.5 10.6
CKD 原疾患	慢性糸球体腎炎	17 (41.5)	11 (37.9)
	糖尿病性腎症	15 (36.6)	10 (34.5)
	腎硬化症	7 (17.1)	6 (20.7)
	その他	2 (4.9)	2 (6.9)
腹膜透析歴（年）	平均値 標準偏差	4.04 3.46	4.40 3.89
	＜1 1≦～＜3 3≦	2 (4.9) 17 (41.5) 22 (53.7)	1 (3.4) 12 (41.4) 16 (55.2)

度数集計は例数（%）
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-31

表 2.7.6.22-19　被験者背景（MBA4-3，52 週間投与時 FAS 及び 52 週間投与時 PPS）（続き）

項目（単位）			FAS（N＝41）	PPS（N＝29）
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	両剤投与		1 (2.4)	0
	経口鉄剤のみ投与		3 (7.3)	2 (6.9)
	鉄含有高リン血症治療剤のみ投与		11 (26.8)	8 (27.6)
	無		26 (63.4)	19 (65.5)
前観察期の ESA の投与		有	40 (97.6)	29 (100.0)
		無	1 (2.4)	0
rHuEPO	前観察期の投与	有	0	0
		無	41 (100.0)	29 (100.0)
ダルベポエチンアルファ*1	前観察期の投与	有	14 (34.1)	10 (34.5)
		無	27 (65.9)	19 (65.5)
	投与量（μg/4 週）	平均値 標準偏差	113.6 52.9	132.0 47.3
		＜80 80≦	5 (35.7) 9 (64.3)	2 (20.0) 8 (80.0)
エポエチンベータペゴル*1	前観察期の投与	有	26 (63.4)	19 (65.5)
		無	15 (36.6)	10 (34.5)
	投与量（μg/4 週）	平均値 標準偏差	101.9 47.9	98.7 53.7
		＜150 150≦	19 (73.1) 7 (26.9)	14 (73.7) 5 (26.3)

度数集計は例数（%）
*1：投与量の度数集計では，投与「有」を分母としてそれぞれ算出した。
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-31

2.7.6.22.5.2.2 有効性評価項目のベースライン値

52 週間投与時 FAS 及び 52 週間投与時 PPS の主な有効性調査項目のベースライン値を表 2.7.6.22-20 に示した。

52 週間投与時 FAS 及び 52 週間投与時 PPS のベースライン値に特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.6.22-20　主な有効性調査項目のベースライン値（MBA4-3，52 週間投与時 FAS 及び 52 週間投与時 PPS）

項目（単位）		FAS（N = 41）	PPS（N = 29）
Hb 濃度（g/dL）	平均値	11.01	11.09
	標準偏差	0.81	0.80
	＜10.0	3 (7.3)	2 (6.9)
	10.0≦～＜11.0	18 (43.9)	13 (44.8)
	11.0≦～≦12.0	16 (39.0)	10 (34.5)
	12.0＜	4 (9.8)	4 (13.8)
Ret 数（10^6/μL）	平均値	0.0300	0.0296
	標準偏差	0.0195	0.0213
血清鉄（μg/dL）	Q1	81.0	84.0
	中央値	93.0	93.0
	Q3	103.0	102.0
TIBC（μg/dL）	Q1	235.0	232.0
	中央値	269.0	262.0
	Q3	292.0	292.0
TSAT（%）	Q1	30.0	32.0
	中央値	35.0	36.0
	Q3	41.0	41.0
	≦10.0	0	0
	10.0＜～≦20.0	1 (2.4)	1 (3.4)
	20.0＜～≦40.0	29 (70.7)	20 (69.0)
	40.0＜	11 (26.8)	8 (27.6)
フェリチン（ng/mL）	Q1	119.00	137.00
	中央値	236.00	239.00
	Q3	358.00	342.00
	≦50	4 (9.8)	4 (13.8)
	50＜～≦100	3 (7.3)	1 (3.4)
	100＜～≦300	20 (48.8)	14 (48.3)
	300＜	14 (34.1)	10 (34.5)
sTfR（nmol/L）	Q1	13.20	14.00
	中央値	16.30	18.00
	Q3	19.60	21.10
ヘプシジン（ng/mL）	Q1	85.600	140.000
	中央値	187.000	187.000
	Q3	368.000	368.000

度数集計は例数（%）
Q1：第 1 四分位，Q3：第 3 四分位
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-32

2.7.6.22.5.3 52 週間投与時の有効性評価項目

2.7.6.22.5.3.1 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度

(1) 投与終了時期の平均 Hb 濃度（52 週間投与時 FAS）

52 週間投与時 FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.22-21 に示した。

平均 Hb 濃度は，ベースラインで 10.91 g/dL（95% CI：10.69～11.12 g/dL），投与終了時期で 10.78 g/dL（95% CI：10.56～10.99 g/dL）であった。投与終了時期の平均 Hb 濃度は，Hb 濃度の管理目標値内（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 2.7.6.22-21　投与終了時期の平均 Hb 濃度の記述統計量（MBA4-3，52 週間投与時 FAS）

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
ベースライン	41	10.91	0.69	9.5	10.90	12.5	[10.69, 11.12]
投与終了時期	41	10.78	0.69	8.1	10.70	12.6	[10.56, 10.99]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
投与終了時期の平均 Hb 濃度：
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
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-34

(2) 評価期間の平均 Hb 濃度（52 週間投与時 PPS）

52 週間投与時 PPS の評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.22-22 に示した。

平均 Hb 濃度は，ベースラインで 11.00 g/dL（95% CI：10.75～11.25 g/dL），評価期間で 10.82 g/dL（95% CI：10.62～11.01 g/dL）であった。評価期間の平均 Hb 濃度は，Hb 濃度の管理目標値内（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 2.7.6.22-22　評価期間の平均 Hb 濃度の記述統計量（MBA4-3，52 週間投与時 PPS）

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	[95% CI]
ベースライン	29	11.00	0.65	9.8	11.05	12.5	[10.75, 11.25]
評価期間	29	10.82	0.52	10.2	10.60	12.6	[10.62, 11.01]

単位：g/dL
ベースラインの平均 Hb 濃度：
Scr Visit 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値
評価期間の平均 Hb 濃度：
Week 48 及び Week 52 若しくは Week 52 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-35

2.7.6.22.5.3.2 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率

(1) 投与終了時期の平均 Hb 濃度の達成率（52 週間投与時 FAS）

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 以下への達成率を表 2.7.6.22-23 に示した。

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。

表 2.7.6.22-23　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（MBA4-3，52 週間投与時 FAS）

	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
投与終了時期の平均 Hb 濃度	41	38	92.7%	[80.1, 98.5]

投与終了時期の平均 Hb 濃度：
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
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-36

(2) 評価期間の平均 Hb 濃度の達成率（52 週間投与時 PPS）

52 週間投与時 PPS の評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率を表 2.7.6.22-24 に示した。

52 週間投与時 PPS の評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は 96.6%（95% CI：82.2%～99.9%）であった。

表 2.7.6.22-24　評価期間の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率（MBA4-3，52 週間投与時 PPS）

	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
評価期間の平均 Hb 濃度	29	28	96.6%	[82.2, 99.9]

評価期間の平均 Hb 濃度：
Week 48 及び Week 52 若しくは Week 52 に相当する中止時観察日（EOT）の Hb 濃度の平均値
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-37

2.7.6.22.5.3.3 各 Visit の Hb 濃度の検査値

被験者全体のデータを使用した 52 週間投与時 FAS の各観察日の Hb 濃度の記述統計量を表 2.7.6.22-25，その推移図を図 2.7.6.22-5，Hb 濃度のカテゴリー集計を表 2.7.6.22-26，その分布図を図 2.7.6.22-6 に示した。

52 週間投与時 FAS のベースラインの Hb 濃度は 11.01 g/dL であった。治験薬投与開始後，Hb 濃度は Week 52 まで 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。Hb 濃度は Week 24 で 11.10 g/dL，Week 52 で 10.89 g/dL であった。

52 週間投与時 FAS の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の被験者の割合は，Week 24 で 68.4%（26 名），Week 52 で 84.4%（27 名）であった。

表 2.7.6.22-25　Hb 濃度の記述統計量（MBA4-3，52 週間投与時 FAS）

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	41	41	41	41	40	39
	平均値	10.80	11.01	10.59	10.46	10.13	10.31
	標準偏差	0.74	0.81	0.90	0.90	1.05	1.00
	[95% CI]	[10.57, 11.04]	[10.75, 11.26]	[10.31, 10.87]	[10.18, 10.75]	[9.80, 10.47]	[9.98, 10.63]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）					
		Week 16	Week 20	Week 22	Week 24	Week 28	Week 32
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	38	38	38	38	38	38
	平均値	10.48	10.99	11.16	11.10	11.14	11.01
	標準偏差	0.79	0.87	0.95	0.92	0.90	0.97
	[95% CI]	[10.22, 10.74]	[10.71, 11.28]	[10.85, 11.48]	[10.80, 11.40]	[10.84, 11.43]	[10.69, 11.32]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）				
		Week 36	Week 40	Week 44	Week 48	Week 52
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	36	36	33	32	32
	平均値	11.21	10.98	10.99	10.80	10.89
	標準偏差	1.01	1.14	0.72	0.70	0.69
	[95% CI]	[10.87, 11.55]	[10.59, 11.36]	[10.74, 11.25]	[10.55, 11.06]	[10.64, 11.14]

記述統計量		Hb 濃度　検査値（g/dL）	
		EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	41	32
	平均値	10.83	10.43
	標準偏差	0.83	0.81
	[95% CI]	[10.57, 11.09]	[10.13, 10.72]

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：CTD5.3.5.2-7 表 11-38

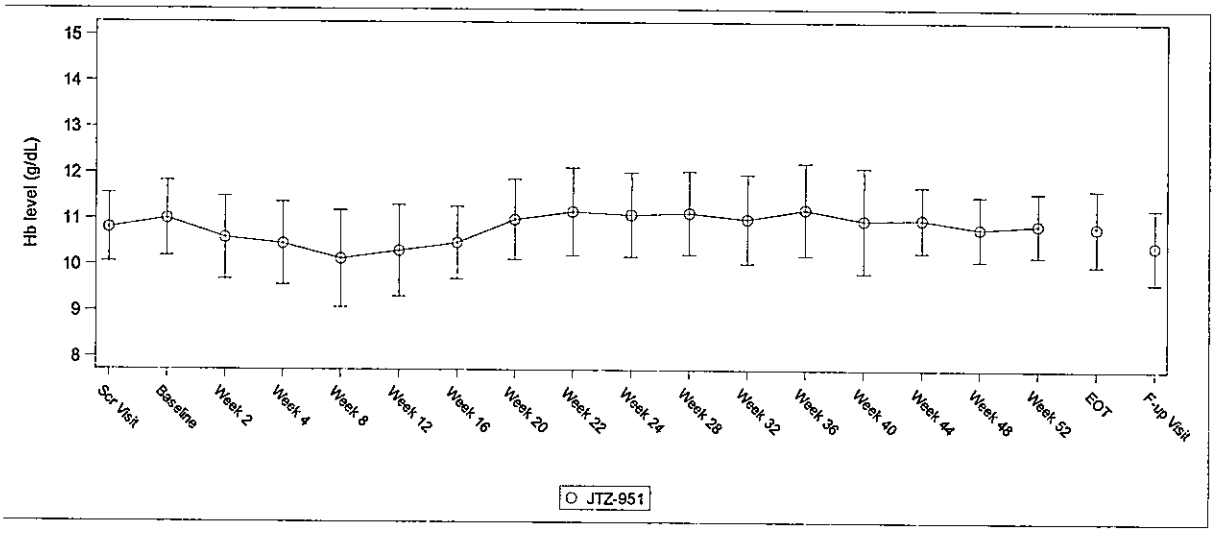


図 2.7.6.22-5　　Hb 濃度の推移図（MBA4-3，52 週間投与時 FAS）

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
例数は表 2.7.6.22-25 参照
Source：CTD5.3.5.2-7 図 11-16

表 2.7.6.22-26　Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-3，52 週間投与時 FAS）

Hb 濃度（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	41	41	41	41	40	39
	＜8.0	0	0	0	0	1 (2.5)	0
	8.0≦～＜10.0	7 (17.1)	3 (7.3)	8 (19.5)	7 (17.1)	16 (40.0)	14 (35.9)
	10.0≦～≦12.0	34 (82.9)	34 (82.9)	32 (78.0)	32 (78.0)	22 (55.0)	24 (61.5)
	12.0＜～＜13.0	0	3 (7.3)	0	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (2.6)
	13.0≦	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 16	Week 20	Week 22	Week 24	Week 28	Week 32
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	38	38	38	38	38	38
	＜8.0	0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	8 (21.1)	5 (13.2)	3 (7.9)	4 (10.5)	1 (2.6)	4 (10.5)
	10.0≦～≦12.0	30 (78.9)	29 (76.3)	30 (78.9)	26 (68.4)	31 (81.6)	27 (71.1)
	12.0＜～＜13.0	0	4 (10.5)	3 (7.9)	8 (21.1)	6 (15.8)	7 (18.4)
	13.0≦	0	0	2 (5.3)	0	0	0

Hb 濃度（g/dL）		Week 36	Week 40	Week 44	Week 48	Week 52
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	36	36	33	32	32
	＜8.0	0	0	0	0	0
	8.0≦～＜10.0	2 (5.6)	4 (11.1)	1 (3.0)	3 (9.4)	4 (12.5)
	10.0≦～≦12.0	26 (72.2)	25 (69.4)	30 (90.9)	28 (87.5)	27 (84.4)
	12.0＜～＜13.0	6 (16.7)	5 (13.9)	2 (6.1)	0	1 (3.1)
	13.0≦	2 (5.6)	2 (5.6)	0	1 (3.1)	0

Hb 濃度（g/dL）		EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	41	32
	＜8.0	1 (2.4)	0
	8.0≦～＜10.0	5 (12.2)	8 (25.0)
	10.0≦～≦12.0	34 (82.9)	22 (68.8)
	12.0＜～＜13.0	1 (2.4)	2 (6.3)
	13.0≦	0	0

例数（%）
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：CTD5.3.5.2-7 表 11-39

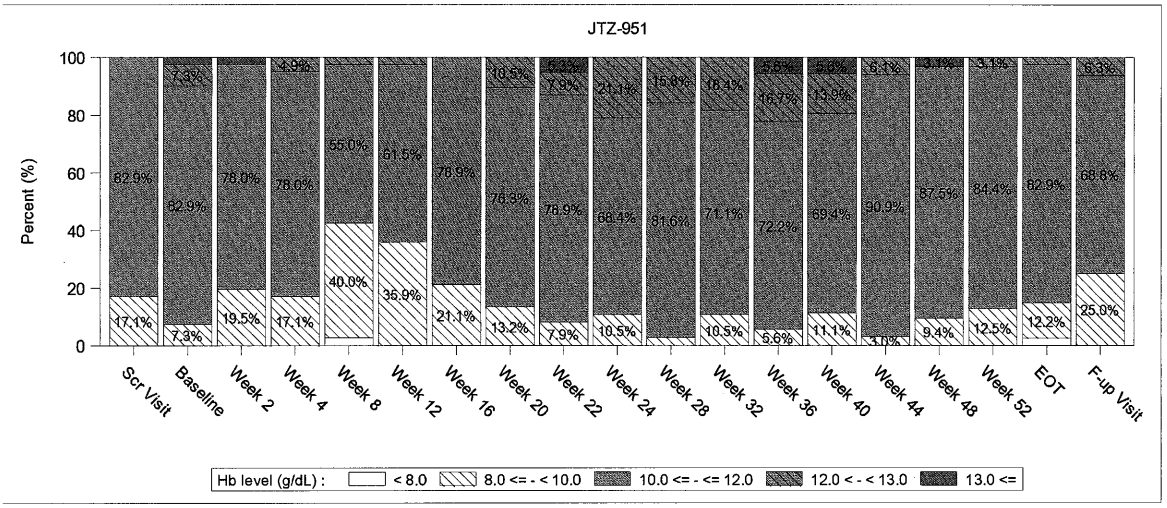


図 2.7.6.22-6　　Hb 濃度のカテゴリー集計（MBA4-3，52 週間投与時 FAS）

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
例数は表 2.7.6.22-26 参照
Source：CTD5.3.5.2-7 図 11-17

2.7.6.22.5.3.4 各 Visit の Hb 濃度の変化量

ESA 治療患者で抽出したデータを使用した 52 週間投与時 FAS の各観察日の Hb 濃度の変化量の記述統計量を表 2.7.6.22-27，各観察日の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計を表 2.7.6.22-28 に示した。

52 週間投与時 FAS の ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量は，Week 52 で−0.21 g/dL であった。

52 週間投与時 FAS の ESA 治療患者の Week 52 の Hb 濃度の変化量−2.0 g/dL 未満及び 2.0 g/dL 超の被験者はなく，−2.0 g/dL 以上−1.0 g/dL 未満の被験者の割合は 18.8%（6 名），−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下の被験者の割合は 71.9%（23 名），1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下の被験者の割合は 9.4%（3 名）であった。

表 2.7.6.22-27　ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量の記述統計量 (MBA4-3, 52 週間投与時 FAS)

記述統計量		Hb 濃度　変化量 (g/dL)					
		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTZ-951 投与群 (N = 40)	例数	40	40	40	40	39	38
	平均値	−0.20	--	−0.44	−0.58	−0.93	−0.75
	標準偏差	0.73	--	0.54	0.66	1.04	1.09
	[95% CI]	[−0.44, 0.03]	[--, --]	[−0.61, −0.26]	[−0.79, −0.36]	[−1.27, −0.59]	[−1.11, −0.39]

記述統計量		Hb 濃度　変化量 (g/dL)					
		Week 16	Week 20	Week 22	Week 24	Week 28	Week 32
JTZ-951 投与群 (N = 40)	例数	37	37	37	37	37	37
	平均値	−0.56	−0.05	0.13	0.06	0.09	−0.03
	標準偏差	1.06	1.17	1.31	1.24	1.14	1.15
	[95% CI]	[−0.91, −0.21]	[−0.44, 0.34]	[−0.30, 0.57]	[−0.35, 0.48]	[−0.29, 0.47]	[−0.41, 0.36]

記述統計量		Hb 濃度　変化量 (g/dL)				
		Week 36	Week 40	Week 44	Week 48	Week 52
JTZ-951 投与群 (N = 40)	例数	35	35	33	32	32
	平均値	0.15	−0.06	−0.12	−0.30	−0.21
	標準偏差	1.05	1.31	0.94	0.95	0.89
	[95% CI]	[−0.22, 0.51]	[−0.51, 0.39]	[−0.46, 0.21]	[−0.64, 0.05]	[−0.53, 0.11]

記述統計量		Hb 濃度　変化量 (g/dL)	
		EOT	F−up Visit
JTZ-951 投与群 (N = 40)	例数	40	32
	平均値	−0.21	−0.68
	標準偏差	0.98	0.94
	[95% CI]	[−0.52, 0.11]	[−1.01, −0.34]

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：CTD5.3.5.2-7 表 11-40

表 2.7.6.22-28　ESA 治療患者の Hb 濃度の変化量のカテゴリー集計
（MBA4-3，52 週間投与時 FAS）

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
JTZ-951 投与群 (N＝40)	例数	40	40	40	40	39	38
	＜−2.0	0	--	0	0	9 (23.1)	4 (10.5)
	−2.0≦～＜−1.0	4 (10.0)	--	6 (15.0)	9 (22.5)	5 (12.8)	8 (21.1)
	−1.0≦～≦1.0	35 (87.5)	--	34 (85.0)	31 (77.5)	25 (64.1)	25 (65.8)
	1.0＜～≦2.0	1 (2.5)	--	0	0	0	1 (2.6)
	2.0＜	0	--	0	0	0	0

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Week 16	Week 20	Week 22	Week 24	Week 28	Week 32
JTZ-951 投与群 (N＝40)	例数	37	37	37	37	37	37
	＜−2.0	3 (8.1)	1 (2.7)	2 (5.4)	1 (2.7)	0	0
	−2.0≦～＜−1.0	10 (27.0)	6 (16.2)	4 (10.8)	9 (24.3)	10 (27.0)	7 (18.9)
	−1.0≦～≦1.0	21 (56.8)	22 (59.5)	23 (62.2)	18 (48.6)	17 (45.9)	22 (59.5)
	1.0＜～≦2.0	3 (8.1)	6 (16.2)	4 (10.8)	8 (21.6)	10 (27.0)	7 (18.9)
	2.0＜	0	2 (5.4)	4 (10.8)	1 (2.7)	0	1 (2.7)

Hb 濃度　変化量（g/dL）		Week 36	Week 40	Week 44	Week 48	Week 52
JTZ-951 投与群 (N＝40)	例数	35	35	33	32	32
	＜−2.0	0	2 (5.7)	1 (3.0)	1 (3.1)	0
	−2.0≦～＜−1.0	5 (14.3)	6 (17.1)	6 (18.2)	6 (18.8)	6 (18.8)
	−1.0≦～≦1.0	23 (65.7)	19 (54.3)	22 (66.7)	22 (68.8)	23 (71.9)
	1.0＜～≦2.0	4 (11.4)	7 (20.0)	4 (12.1)	3 (9.4)	3 (9.4)
	2.0＜	3 (8.6)	1 (2.9)	0	0	0

Hb 濃度　変化量（g/dL）		EOT	F-up Visit
JTZ-951 投与群 (N＝40)	例数	40	32
	＜−2.0	1 (2.5)	3 (9.4)
	−2.0≦～＜−1.0	8 (20.0)	6 (18.8)
	−1.0≦～≦1.0	26 (65.0)	23 (71.9)
	1.0＜～≦2.0	5 (12.5)	0
	2.0＜	0	0

例数（%）
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：CTD5.3.5.2-7 表 11-41

2.7.6.22.5.3.5 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量

52 週間投与時 FAS の各 Visit 間及び投与期間を通しての 1 日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計を表 2.7.6.22-29，その分布図を図 2.7.6.22-7 に示した。

Week 0～Week 4（初期投与期）での処方量は原則 2 mg/日（有害事象の発現等の場合を除く）とし，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。

いずれの被験者でも，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。

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。Week 48～Week 52 で処方量が 1.0 mg/日未満の被験者はなく，1.0 mg/日以上 2.0 mg/日未満の被験者の割合は 18.8%（6 名），2.0 mg/日以上 4.0 mg/日未満の被験者の割合は 40.6%（13 名），4.0 mg/日以上 6.0 mg/日未満の被験者の割合は 25.0%（8 名），6.0 mg/日以上 8.0 mg/日未満の被験者の割合は 12.5%（4 名），8.0 mg/日の被験者の割合は 3.1%（1 名）であった。

52 週間投与時 FAS の投与期間を通しての平均処方量は 3.23 mg/日であった。投与期間を通しての処方量が 1.0 mg/日未満の被験者の割合は 2.4%（1 名），1.0 mg/日以上 2.0 mg/日未満の被験者の割合は 17.1%（7 名），2.0 mg/日以上 4.0 mg/日未満の被験者の割合は 51.2%（21 名），4.0 mg/日以上 6.0 mg/日未満の被験者の割合は 24.4%（10 名），6.0 mg/日以上 8.0 mg/日未満の被験者の割合は 4.9%（2 名）であり，8.0 mg/日の被験者は認められなかった。

表 2.7.6.22-29　1日あたりの処方量の記述統計量及びそのカテゴリー集計
（MBA4-3，52週間投与時 FAS）

処方量（mg/日）		Week 0～ Week 2	Week 2～ Week 4	Week 4～ Week 8	Week 8～ Week 12	Week 12～ Week 16	Week 16～ Week 20
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	41	41	41	40	39	38
	平均値	2.00	1.95	2.61	3.35	3.82	4.13
	標準偏差	0.00	0.29	1.03	1.75	2.02	2.07
	＜1.0	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0
	1.0≦～＜2.0	0	0	1 (2.4)	4 (10.0)	5 (12.8)	3 (7.9)
	2.0≦～＜4.0	41 (100.0)	40 (97.6)	39 (95.1)	17 (42.5)	9 (23.1)	9 (23.7)
	4.0≦～＜6.0	0	0	0	10 (25.0)	15 (38.5)	14 (36.8)
	6.0≦～＜8.0	0	0	0	9 (22.5)	7 (17.9)	8 (21.1)
	8.0	0	0	0	0	3 (7.7)	4 (10.5)

処方量（mg/日）		Week 20～ Week 22	Week 22～ Week 24	Week 20～ Week 24	Week 24～ Week 28	Week 28～ Week 32	Week 32～ Week 36
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	38	38	38	38	38	38
	平均値	3.92	3.60	3.76	3.63	3.53	3.48
	標準偏差	2.01	2.27	2.09	2.12	2.13	2.08
	＜1.0	0	3 (7.9)	0	0	0	0
	1.0≦～＜2.0	5 (13.2)	6 (15.8)	7 (18.4)	8 (21.1)	7 (18.4)	6 (15.8)
	2.0≦～＜4.0	8 (21.1)	7 (18.4)	9 (23.7)	8 (21.1)	11 (28.9)	13 (34.2)
	4.0≦～＜6.0	13 (34.2)	10 (26.3)	10 (26.3)	11 (28.9)	11 (28.9)	9 (23.7)
	6.0≦～＜8.0	10 (26.3)	10 (26.3)	10 (26.3)	9 (23.7)	6 (15.8)	8 (21.1)
	8.0	2 (5.3)	2 (5.3)	2 (5.3)	2 (5.3)	3 (7.9)	2 (5.3)

処方量（mg/日）		Week 36～ Week 40	Week 40～ Week 44	Week 44～ Week 48	Week 48～ Week 52	Week 0～ EOT
JTZ-951 投与群 (N＝41)	例数	36	36	33	32	41
	平均値	3.06	2.94	2.77	3.09	3.23
	標準偏差	1.96	2.00	1.82	1.82	1.53
	＜1.0	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (3.0)	0	1 (2.4)
	1.0≦～＜2.0	6 (16.7)	8 (22.2)	7 (21.2)	6 (18.8)	7 (17.1)
	2.0≦～＜4.0	13 (36.1)	12 (33.3)	13 (39.4)	13 (40.6)	21 (51.2)
	4.0≦～＜6.0	11 (30.6)	10 (27.8)	8 (24.2)	8 (25.0)	10 (24.4)
	6.0≦～＜8.0	3 (8.3)	3 (8.3)	3 (9.1)	4 (12.5)	2 (4.9)
	8.0	2 (5.6)	2 (5.6)	1 (3.0)	1 (3.1)	0

カテゴリー集計は例数（%）
投与完了例の EOT：Week 52
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-42

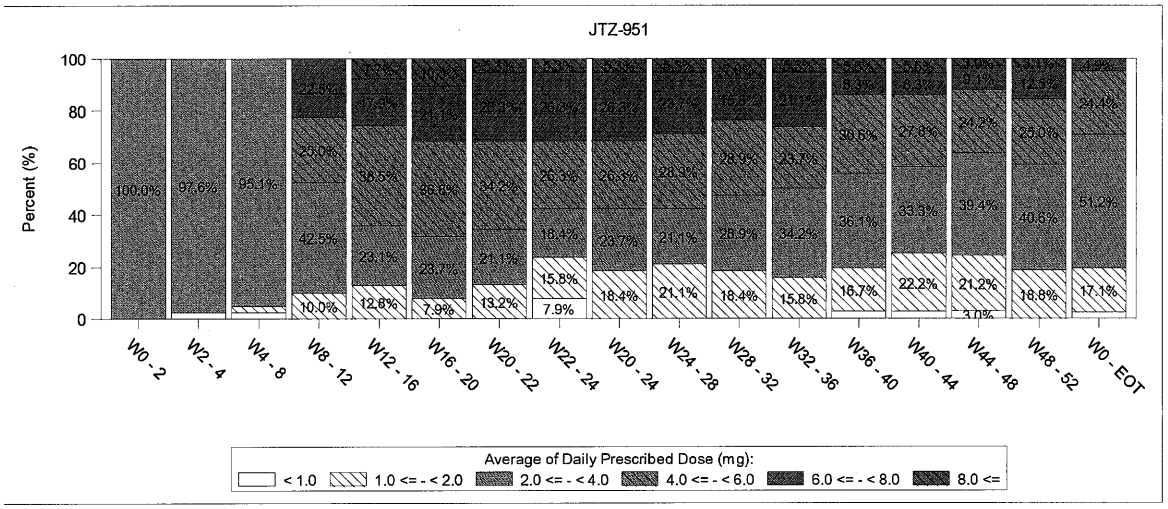


図 2.7.6.22-7　　1 日あたりの処方量のカテゴリー集計（MBA4-3，52 週間投与時 FAS）

W0 - 2：Week 0～Week 2
W2 - 4：Week 2～Week 4
W4 - 8：Week 4～Week 8
W8 - 12：Week 8～Week 12
W12 - 16：Week 12～Week 16
W16 - 20：Week 16～Week 20
W20 - 22：Week 20～Week 22
W22 - 24：Week 22～Week 24
W20 - 24：Week 20～Week 24
W24 - 28：Week 24～Week 28
例数は表 2.7.6.22-29 参照
Source：CTD5.3.5.2-7 図 11-20

W28 - 32：Week 28～Week 32
W32 - 36：Week 32～Week 36
W36 - 40：Week 36～Week 40
W40 - 44：Week 40～Week 44
W44 - 48：Week 44～Week 48
W48- 52：Week 48～Week 52
W0 - EOT：Week 0～投与終了時評価
投与完了例の EOT：Week 52
投与未完了例の EOT：中止日

8<=：処方量は，いずれの被験者も 8 mg/日

2.7.6.22.5.3.6 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数

52 週間投与時 FAS の投与期間の治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計を表 2.7.6.22-30 に示した。

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 回であり，Week 0～Week 24 と Week 24～Week 52 の用量調節回数は同程度であった。Week 0～Week 24 で，用量調節を実施しなかった被験者の割合は 12.2%（5 名），用量調節回数が 1 回の被験者の割合は 31.7%（13 名），用量調節回数が 2 回の被験者の割合は 34.1%（14 名）であった。また，Week 24～Week 52 で，用量調節を実施しなかった被験者の割合は 23.7%（9 名），用量調節回数が 1 回の被験者の割合は 31.6%（12 名），用量調節回数が 2 回の被験者の割合は 26.3%（10 名）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。

52 週間投与時 FAS の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 3.2 回であった。投与期間を通して治験薬の用量調節を実施しなかった被験者の割合は 2.4%（1 名），用量調節回数が 1 回，2 回及び 3 回の被験者の割合はそれぞれ 19.5%（8 名）であった。

表 2.7.6.22-30　投与期間を通しての治験薬の用量調節回数の記述統計量及び度数集計（MBA4-3，52 週間投与時 FAS）

用量調節回数（回）	Week 0～Week 24	Week 24～Week 52	Week 0～EOT
例数	41	38	41
平均値±標準偏差	1.8 ± 1.2	1.5 ± 1.4	3.2 ± 1.9
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)

度数集計は例数（%）
投与完了例の EOT：Week 52
投与未完了例の EOT：中止日
Source：CTD5.3.5.2-7 表 11-43，表 11-44

2.7.6.22.5.3.7 治験期間中の鉄剤使用状況

52 週間投与時 FAS の治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計を表 2.7.6.22-31 に示した。

52 週間投与時 FAS で JTZ-951 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%（2 名），経口鉄剤のみ併用した被験者の割合は 19.5%（8 名），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%（13 名），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%（18 名）であった。また，静注鉄剤を JTZ-951 と併用した被験者の割合は 2.4%（1 名）であった。

表 2.7.6.22-31　治験期間中の経口鉄剤，鉄含有高リン血症治療剤及び静注鉄剤の使用被験者数の度数集計（MBA4-3，52 週間投与時 FAS）

項目			JTZ-951 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：CTD5.3.5.2-7 表 11-45

2.7.6.22.5.3.8 赤血球関連パラメータ

治験薬投与開始後，Ret 数は上昇し，ベースラインより高い値を推移した。Ht 値及び RBC 数は Week 8 まで低下し，その後，Week 24 まで上昇傾向を示した。Week 24 以降，Ht 値及び RBC 数はベースラインと同程度の値を推移した。MCV，MCH 及び MCHC に明らかな変動は認められなかった。RDW は Week 16 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。

（「CTD5.3.5.2-7，11.2.4.8 項」参照）。

2.7.6.22.5.3.9 鉄関連検査

治験薬投与開始後，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（「CTD5.3.5.2-7，11.2.4.9 項」参照）。

2.7.6.22.6 薬物動態の評価

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 11-31」参照）。

2.7.6.22.7 安全性の評価

2.7.6.22.7.1 治験薬が投与された被験者数，投与期間及び用量

治験薬が投与された 42 名すべての被験者は，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施され，安全性解析対象集団として採用された。

安全性解析対象集団の治験薬が投与された被験者数及び期間を表 2.7.6.22-32 に示した。

Week 0～Week 4（初期投与期）での 1 日あたりの処方量は原則 2 mg/日とし，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。

曝露期間が 337 日以上 365 日未満の被験者は 13 名（31.0%），365 日以上の被験者は 17 名（40.5%）であった。

表 2.7.6.22-32　治験薬が投与された被験者数及び期間（MBA4-3）

投与群	曝露期間（日）						
	<29	29≦～<57	57≦～<85	85≦～<113	113≦～<141	141≦～<169	169≦～<197
JTZ-951 (N=42)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)	0	0	0

投与群	曝露期間（日）						
	197≦～<225	225≦～<253	253≦～<281	281≦～<309	309≦～<337	337≦～<365	365≦
JTZ-951 (N=42)	0	3 (7.1)	0	2 (4.8)	3 (7.1)	13 (31.0)	17 (40.5)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 表 12-1

2.7.6.22.7.2 有害事象

2.7.6.22.7.2.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の要約を表 2.7.6.22-33 に示した。

3 名（7.1%）の死亡例が認められた。また，その他の重篤な有害事象（死亡を除く）が 16 名（38.1%）に認められたが，重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象（死亡及びその他の重篤な有害事象を除く）が 1 名（2.4%）に認められた。

有害事象が 42 名（100.0%）に，副作用が 7 名（16.7%）に認められた。重症度が高度の有害事象が 4 名（9.5%）に認められた。

表 2.7.6.22-33　有害事象の要約（MBA4-3）

項目	JTZ-951 投与群（N=42）
全有害事象	42 (100.0)
高度な有害事象	4 (9.5)
副作用	7 (16.7)
死亡	3 (7.1)
重篤な有害事象*1	16 (38.1)
重篤な副作用*1	0 (0.0)
有害事象による中止*2	1 (2.4)

例数（%）
安全性解析対象集団
*1：死亡を除く
*2：死亡及びその他の重篤な有害事象を除く
Source：CTD5.3.5.2-7 表 12-4

2.7.6.22.7.2.2 有害事象の発現例数及び発現件数

有害事象の発現例数及び発現件数を付表 2.7.6.23-14 に示した。

有害事象は 42 名中 42 名（100.0%）に 221 件発現した。

10%以上に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 31 名（73.8%）

に 70 件，「胃腸障害」が 17 名（40.5%）に 27 件，「皮膚および皮下組織障害」が 13 名（31.0%）に 15 件，「眼障害」が 12 名（28.6%）に 16 件，「臨床検査」が 11 名（26.2%）に 12 件，「傷害、中毒および処置合併症」が 10 名（23.8%）に 13 件，「筋骨格系および結合組織障害」が 10 名（23.8%）に 15 件，「血管障害」が 8 名（19.0%）に 11 件，「代謝および栄養障害」が 7 名（16.7%）に 7 件，「心臓障害」が 6 名（14.3%）に 7 件であった。

2.7.6.22.7.2.3 有害事象の重症度

重症度別有害事象発現例数は高度が 4 名（9.5%），中等度が 15 名（35.7%）であった。

高度の有害事象は，うっ血性心不全，インフルエンザ性肺炎，高カリウム血症，視床出血及び肺塞栓症が各 1 名（2.4%）に認められた。2 名以上に認められた中等度の有害事象は，腹膜炎が 6 名（14.3%），冠動脈狭窄，悪心及び肺炎が各 2 名（4.8%）であった。

2.7.6.22.7.2.4 発現頻度順の有害事象

発現頻度順の有害事象発現例数（発現率 5%以上）を表 2.7.6.22-34 に示した。

10%以上に発現した有害事象は，カテーテル留置部位感染が 11 名（26.2%），ウイルス性上気道感染が 8 名（19.0%），腹膜炎が 7 名（16.7%），背部痛，便秘，医療機器関連感染及び高血圧が各 6 名（14.3%），挫傷及び悪心が各 5 名（11.9%）であった。

表 2.7.6.22-34　発現頻度順の有害事象（MBA4-3，発現率 5%以上）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) PT	JTZ-951 投与群（N = 42）
カテーテル留置部位感染	11 (26.2)
ウイルス性上気道感染	8 (19.0)
腹膜炎	7 (16.7)
背部痛	6 (14.3)
便秘	6 (14.3)
医療機器関連感染	6 (14.3)
高血圧	6 (14.3)
挫傷	5 (11.9)
悪心	5 (11.9)
下痢	4 (9.5)
不眠症	4 (9.5)
気管支炎	3 (7.1)
結膜出血	3 (7.1)
筋痙縮	3 (7.1)
筋骨格痛	3 (7.1)
発疹	3 (7.1)
嘔吐	3 (7.1)

例数（%）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 表 12-6

2.7.6.22.7.2.5 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.22-35 に示した。

副作用は 42 名中 7 名（16.7%）に 11 件認められた。

高度の副作用は，肺塞栓症が 1 名（2.4%）に認められた。中等度の副作用は，黄斑浮腫及び食欲減退が各 1 名（2.4%）に認められた。

2 名以上に発現した副作用はなかった。

表 2.7.6.22-35　副作用の発現例数及び発現件数（MBA4-3）

副作用名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N = 42）	
	件数	例数(%)
合計	11	7 (16.7)
眼障害	4	3 (7.1)
眼乾燥	1	1 (2.4)
黄斑浮腫	1	1 (2.4)
網膜血管瘤	1	1 (2.4)
網膜出血	1	1 (2.4)
胃腸障害	1	1 (2.4)
便秘	1	1 (2.4)
臨床検査	1	1 (2.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1	1 (2.4)
食欲減退	1	1 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (2.4)
肺塞栓症	1	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	2	2 (4.8)
皮膚炎	1	1 (2.4)
発疹	1	1 (2.4)
血管障害	1	1 (2.4)
高血圧	1	1 (2.4)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 表 12-7

2.7.6.22.7.2.6 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡の一覧表を表 2.7.6.22-36，死亡の詳細を「CTD5.3.5.2-7 14.6.3.1 死亡の叙述」，死亡を除くその他の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.22-37，その他の重篤な有害事象の詳細を「CTD5.3.5.2-7 14.6.3.2 他の重要な有害事象の叙述」，他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.22-38 に示した。

死亡に至った有害事象が 42 名中 3 名（7.1%）に 3 件認められた。内訳は，肺塞栓症，インフルエンザ性肺炎及び視床出血が各 1 件であり，肺塞栓症は副作用と判断された。死亡の叙述を 2.7.6.24.1 に添付した。

重篤な有害事象（死亡した被験者を除く）が 42 名中 16 名（38.1%）に 32 件認められた。なお，死亡した被験者のうち 2 名でその他の重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を除く）が 2 件認められた。重篤な有害事象は，腹膜炎が 7 件，カテーテル留置部位感染が 3 件，肺炎，冠動脈狭窄及びうっ血性心不全が各 2 件，脊椎圧迫骨折，脳梗塞，末梢動脈閉塞性疾患，体液貯留，大動

脈弁狭窄，腎細胞癌，悪心，挫傷，腎癌，心不全，黄斑円孔，白内障，脱水，発熱，医療機器関連感染，ウイルス性上気道感染，高カリウム血症及び慢性心不全が各 1 件であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，腎細胞癌，うっ血性心不全，腎癌，脱水及び発熱が各 1 件であった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象を除く，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び投与終了後の観察中止の原因となった有害事象を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象は 42 名中 1 名（2.4%）に 1 件認められた発疹であり，副作用と判断された。

表 2.7.6.22-36　死亡一覧表（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
[redacted]（女性/5[redacted]歳）	肺塞栓症	250	0 mg*1	高度	関連あり	非該当	有	死亡
[redacted]（女性/6[redacted]歳）	インフルエンザ性肺炎	312	2 mg	高度	関連なし	投与中止	有	死亡
[redacted]（男性/5[redacted]歳）	視床出血	11	2 mg	高度	関連なし	非該当	無	死亡

安全性解析対象集団
*1：休薬中の発現
Source：CTD5.3.5.2-7 表 12-10

表 2.7.6.22-37　その他の重篤な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-7 表 12-11

表 2.7.6.22-37　その他の重篤な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-7 表 12-11

表 2.7.6.22-38　他の重要な有害事象一覧表（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：CTD5.3.5.2-7 表 12-12

2.7.6.22.7.3 臨床検査値

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の発現例数を表 2.7.6.22-39 に示した。

10%以上の被験者に異常値を認めた臨床検査項目は，リンパ球減少が 16 名（38.1%），D ダイマー増加が 11 名（26.2%），CRP 定量増加が 10 名（23.8%），好酸球増加が 9 名（21.4%），クレアチニン増加が 8 名（19.0%），アルブミン減少が 6 名（14.3%），白血球数増加，血糖増加，中性脂肪増加及び ALP 増加が各 5 名（11.9%）であった。

治験薬投与開始後，CRP 定量（表 2.7.6.22-40）及び D ダイマー（表 2.7.6.22-41）の平均値は上昇傾向を示したが，中央値の推移に明らかな変動は認められなかった。CRP 定量及び D ダイマーの平均値の上昇傾向以外に，血液学的検査値，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査値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。

表 2.7.6.22-39　臨床検査異常値の発現例数（MBA4-3）

項目	JTZ-951 投与群（N = 42）	
	方向	例数（%）
血小板数	減少	1 (2.4)
血小板数	増加	1 (2.4)
白血球数	増加	5 (11.9)
リンパ球	減少	16 (38.1)
好酸球	増加	9 (21.4)
血糖	増加	5 (11.9)
non-HDL コレステロール	増加	1 (2.4)
中性脂肪	増加	5 (11.9)
アルブミン	減少	6 (14.3)
総ビリルビン	増加	1 (2.4)
直接ビリルビン	増加	1 (2.4)
AST	増加	1 (2.4)
ALT	増加	1 (2.4)
γ-GTP	増加	1 (2.4)
LDH	増加	4 (9.5)
ALP	増加	5 (11.9)
尿素窒素	増加	4 (9.5)
クレアチニン	増加	8 (19.0)
Ca	減少	3 (7.1)
無機リン	増加	3 (7.1)
Na	減少	2 (4.8)
K	減少	3 (7.1)
Cl	減少	1 (2.4)
CRP 定量	増加	10 (23.8)
APTT	増加	1 (2.4)
フィブリノゲン	増加	3 (7.1)
D ダイマー	増加	11 (26.2)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 表 12-14

表 2.7.6.22-40　CRP 定量の検査値及び変化量の記述統計量（MBA4-3）

記述統計量		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
検査値	例数	42	42	41	40	38	38
	平均値	0.281	0.247	0.222	0.225	0.216	0.401
	標準偏差	0.597	0.512	0.395	0.344	0.431	0.726
	中央値	0.070	0.080	0.060	0.060	0.080	0.075
変化量	例数	42	42	41	40	38	38
	平均値	0.034	--	−0.030	−0.027	−0.046	0.139
	標準偏差	0.532	--	0.438	0.407	0.395	0.690
	中央値	−0.005	--	−0.010	0.000	0.000	0.000

記述統計量		Week 28	Week 36	Week 44	Week 52	F-up Visit
検査値	例数	38	36	33	32	32
	平均値	0.293	0.574	0.468	0.391	0.615
	標準偏差	0.525	2.044	0.878	0.739	1.627
	中央値	0.050	0.080	0.070	0.085	0.095
変化量	例数	38	36	33	32	32
	平均値	0.031	0.302	0.257	0.175	0.398
	標準偏差	0.463	2.022	0.723	0.527	1.608
	中央値	0.000	0.000	0.000	0.010	0.000

単位：mg/mL
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 表 12-15

表 2.7.6.22-41　D ダイマーの検査値及び変化量の記述統計量（MBA4-3）

記述統計量		Scr Visit	Baseline (Week 0)	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24
検査値	例数	42	42	41	40	38	38
	平均値	2.300	1.943	2.247	2.585	2.882	3.441
	標準偏差	1.904	1.415	2.048	2.809	3.234	4.209
	中央値	1.775	1.435	1.550	1.650	1.815	1.690
変化量	例数	42	42	41	40	38	38
	平均値	0.358	--	0.277	0.596	0.869	1.427
	標準偏差	1.191	--	0.928	1.947	2.502	4.018
	中央値	−0.005	--	0.090	0.140	0.305	0.265

記述統計量		Week 28	Week 36	Week 44	Week 52	F-up Visit
検査値	例数	38	36	33	32	32
	平均値	2.598	2.563	2.732	3.190	3.451
	標準偏差	3.188	3.461	3.066	3.497	4.064
	中央値	1.570	1.595	1.700	1.915	1.760
変化量	例数	38	36	33	32	32
	平均値	0.584	0.529	0.732	1.144	1.405
	標準偏差	2.446	2.750	2.270	2.964	3.688
	中央値	0.095	−0.035	0.170	0.440	0.230

単位：μg/mL
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 表 12-16

2.7.6.22.7.4 バイタルサイン

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の発現例数を表 2.7.6.22-42 に示した。

5%以上の被験者に異常値を認めたバイタルサイン項目は，体重減少が 7 名（16.7%），収縮期血圧増加及び拡張期血圧増加が各 3 名（7.1%）であった。

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問題となる変動は認められなかった。

表 2.7.6.22-42　バイタルサイン異常値の発現例数（MBA4-3）

項目	JTZ-951 投与群（N＝42）	
	方向	例数（%）
収縮期血圧	減少	1 (2.4)
収縮期血圧	増加	3 (7.1)
拡張期血圧	減少	1 (2.4)
拡張期血圧	増加	3 (7.1)
体温	減少	2 (4.8)
体重	減少	7 (16.7)
体重	増加	1 (2.4)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 表 12-17

2.7.6.22.7.5 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

標準 12 誘導心電図の異常は散見されたものの，臨床上問題となる変化は認められなかった。

胸部 X 線検査での肺野所見の異常は Scr Visit で 42 名中 1 名（2.4%）に認められた。肺野所見の異常は Week 24 では認められず，Week 52 では 32 名中 1 名（3.1%）に認められた。胸部 X 線検査に JTZ-951 の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

眼底検査の異常所見は散見されたものの，JTZ-951 の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

2.7.6.22.8 その他の調査

2.7.6.22.8.1 EPO 及び VEGF

治験薬投与開始後，EPO 及び VEGF に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.22.9 考察と全般的結論

本治験では，腎性貧血を伴う腹膜透析患者を対象に，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有効性及び安全性を検討した。初期投与期に初回用量 2 mg を 1 日 1 回 4 週間投与し，維持投与期に Hb 濃度に基づき 1 mg から 8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 48 週間投与した。

初期投与期では，ESA 治療患者で Week 4 の Hb 濃度の変化量が−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下を示した被験者の割合は 77.5%（31 名）であり，ESA から JTZ-951 に切替えた後も Hb 濃度が安定して維持された。また，ESA 未治療患者 1 名では，JTZ-951 の投与開始後に Hb 濃度の上昇が認められた。

維持投与期では，処方量の増加，用量調節頻度の増加を伴わずに，Hb 濃度は 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の範囲を推移した。24 週間投与時の投与終了時期の平均 Hb 濃度は 11.04 g/dL（95% CI : 10.80 g/dL～11.28 g/dL），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率は 85.4%（95% CI : 70.8%～94.4%）であった。52 週間投与時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），10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率は 92.7%（95% CI : 80.1%～98.5%）であった。よって，Hb 濃度は適切に管理された。

JTZ-951 の 52 週間投与時の安全性に大きな問題がないことが確認された。

2.7.6.23 付録_有害事象の発現例数及び発現件数

2.7.6.23.1 付録_健康成人対象臨床試験の有害事象の発現例数及び発現件数

付表 2.7.6.23-1　有害事象の発現例数及び発現件数（MBX1-1，第 1 部）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	空腹時											
	プラセボ (N = 6)			1 mg (N = 6)			5 mg (N = 6)			15 mg (N = 6)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	1	1	16.7	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
熱感												
倦怠感												
感染症および寄生虫症	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	1	1	16.7									
臨床検査	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチン												
ホスホキナーゼ増加												
体温上昇												
C-反応性蛋白増加												
血中リン減少				1	1	16.7						
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節痛												
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛												

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	空腹時									食後		
	50 mg (N = 6)			100 mg (N = 6)			200 mg (N = 6)			100 mg (N = 6)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	0	0	0.0	4	1	16.7	7	2	33.3	1	1	16.7
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	16.7	2	1	16.7	0	0	0.0
熱感				1	1	16.7	1	1	16.7			
倦怠感							1	1	16.7			
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎												
臨床検査	0	0	0.0	1	1	16.7	4	2	33.3	1	1	16.7
血中クレアチン							1	1	16.7			
ホスホキナーゼ増加												
体温上昇				1	1	16.7	2	2	33.3	1	1	16.7
C-反応性蛋白増加							1	1	16.7			
血中リン減少												
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	1	1	16.7	1	1	16.7	0	0	0.0
関節痛				1	1	16.7	1	1	16.7			
神経系障害	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛				1	1	16.7						

プラセボ（食後）（N = 1）：有害事象発現なし
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-2

付表 2.7.6.23-2　有害事象の発現例数及び発現件数（MBX1-1，第 2 部）

有害事象名（MedDRA/J V.14.0） SOC/PT	プラセボ (N = 9)			25 mg (N = 9)			50 mg (N = 9)			100 mg (N = 9)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	5	5	55.6	6	4	44.4	21	7	77.8	49	9	100.0
心臓障害	0	0	0.0	1	1	11.1	0	0	0.0	3	2	22.2
動悸				1	1	11.1				2	2	22.2
頻脈										1	1	11.1
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
眼痛										1	1	11.1
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1	8	5	55.6
腹部膨満										3	3	33.3
悪心										4	3	33.3
嘔吐							1	1	11.1	1	1	11.1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	11.1	3	2	22.2	3	2	22.2
異常感							1	1	11.1	1	1	11.1
熱感				1	1	11.1	1	1	11.1	1	1	11.1
局所腫脹										1	1	11.1
倦怠感							1	1	11.1			
感染症および寄生虫症	2	2	22.2	1	1	11.1	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	2	2	22.2	1	1	11.1						

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-6

付表 2.7.6.23-2　有害事象の発現例数及び発現件数（MBX1-1，第 2 部）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	プラセボ (N = 9)			25 mg (N = 9)			50 mg (N = 9)			100 mg (N = 9)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
臨床検査	3	3	33.3	2	2	22.2	15	7	77.8	22	9	100.0
抱合ビリルビン増加							2	2	22.2			
血中ビリルビン増加							2	2	22.2			
血中非抱合ビリルビン増加							2	2	22.2			
血中コレステロール減少							1	1	11.1			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加										1	1	11.1
血中ブドウ糖増加							1	1	11.1	1	1	11.1
血中乳酸脱水素酵素増加										1	1	11.1
血圧低下										1	1	11.1
血中トリグリセリド増加										1	1	11.1
体温上昇	1	1	11.1				1	1	11.1	2	2	22.2
C-反応性蛋白増加	1	1	11.1				1	1	11.1	5	5	55.6
尿中ブドウ糖陽性							1	1	11.1			
心拍数増加										2	2	22.2
脂質減少				1	1	11.1	3	3	33.3	1	1	11.1
総蛋白増加				1	1	11.1						
白血球数増加										2	2	22.2
血中リン減少							1	1	11.1			
血中リン増加	1	1	11.1							1	1	11.1
好中球百分率増加										1	1	11.1
単球百分率増加										2	2	22.2
リンパ球百分率減少										1	1	11.1
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	44.4
食欲減退										4	4	44.4
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	11.1
頚部痛										1	1	11.1
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	22.2	7	4	44.4
浮動性めまい										2	2	22.2
頭痛							2	2	22.2	3	3	33.3
意識消失										1	1	11.1
傾眠										1	1	11.1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	11.1	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒性皮疹				1	1	11.1						

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-1 表 11-6

付表 2.7.6.23-3　有害事象の発現例数（AZ951-U-[redacted]-001）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	プラセボ (N = 7)		5 mg (N = 6)		15 mg (N = 6)		50 mg (N = 6)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
合計	2	28.6	1	16.7	0	0.0	1	16.7
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ節症								
胃腸障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹痛								
悪心								
嘔吐								
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪寒								
疲労								
発熱								
異物感								
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7
関節痛								
背部痛							1	16.7
筋肉痛								
神経系障害	1	14.3	1	16.7	0	0.0	1	16.7
頭痛	1	14.3	1	16.7				
傾眠							1	16.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛								
気道うっ血								
皮膚および皮下組織障害	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
接触性皮膚炎	1	14.3						
そう痒症								

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-2 表 12

付表 2.7.6.23-3　有害事象の発現例数（AZ951-U-[redacted]-001）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	100 mg (N = 6)		200 mg (N = 6)		300 mg (N = 6)		400 mg (N = 6)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
合計	1	16.7	3	50.0	4	66.7	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0
リンパ節症			1	16.7				
胃腸障害	0	0.0	0	0.0	2	33.3	0	0.0
腹痛					1	16.7		
悪心					1	16.7		
嘔吐					1	16.7		
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	1	16.7	1	16.7	0	0.0
悪寒			1	16.7				
疲労					1	16.7		
発熱			1	16.7				
異物感			1	16.7				
筋骨格系および結合組織障害	1	16.7	2	33.3	2	33.3	0	0.0
関節痛								
背部痛	1	16.7						
筋肉痛			2	33.3	2	33.3		
神経系障害	1	16.7	2	33.3	4	66.7	0	0.0
頭痛	1	16.7	2	33.3	4	66.7		
傾眠								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛			1	16.7				
気道うっ血			1	16.7				
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0
接触性皮膚炎								
そう痒症			1	16.7				

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-2 表 12

付表 2.7.6.23-4　有害事象の発現例数（AZ951-U-[redacted]-002）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	投与方法 A (N = 12*1)		投与方法 B (N = 12*1)		投与方法 C (N = 12*1)		投与方法 D (N = 12*1)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
合計	1	8.3	1	8.3	1	8.3	2	16.7
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0.0	1	8.3	0	0.0
毛包炎					1	8.3		
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3
裂傷							1	8.3
神経系障害	0	0.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態			1	8.3				
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	8.3
鼻閉							1	8.3
皮膚および皮下組織障害	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
接触性皮膚炎	1	8.3						

投与方法 A：JTZ-951 25 mg 単独投与
投与方法 B：JTZ-951 25 mg とセベラマー炭酸塩 2400 mg を同時投与
投与方法 C：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 3 時間後に JTZ-951 25 mg を投与
投与方法 D：セベラマー炭酸塩 2400 mg 投与 1 時間前に JTZ-951 25 mg を投与
*1：4 期クロスオーバー試験
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-1 表 11

付表 2.7.6.23-5　有害事象の発現例数（AZ951-U-[redacted]-003）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	プラセボ (N = 9)		25 mg (N = 10)		50 mg (N = 10)		100 mg (N = 10)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
合計	3	33.3	5	50.0	5	50.0	8	80.0
眼障害	0	0.0	1	10.0	0	0.0	2	20.0
眼刺激							1	10.0
霧視			1	10.0			2	20.0
胃腸障害	2	22.2	3	30.0	3	30.0	7	70.0
腹部不快感			2	20.0	1	10.0	1	10.0
腹痛					1	10.0	5	50.0
便秘							1	10.0
下痢			2	20.0	1	10.0		
口内乾燥	1	11.1					1	10.0
消化不良							1	10.0
おくび			2	20.0			1	10.0
鼓腸	1	11.1	1	10.0				
歯肉出血							1	10.0
歯肉炎							1	10.0
悪心			3	30.0	1	10.0	5	50.0
吐き戻し							2	20.0
嘔吐			1	10.0			4	40.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	1	10.0	1	10.0	3	30.0
無力症							1	10.0
悪寒			1	10.0				
疲労					1	10.0		
熱感							1	10.0
体温変動感							1	10.0
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0
毛包炎					1	10.0		
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
節足動物咬傷			1	10.0				
擦過傷			1	10.0				
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	1	10.0	4	40.0
側腹部痛							1	10.0
四肢不快感							1	10.0
筋骨格系胸痛					1	10.0		
筋肉痛							4	40.0
神経系障害	1	11.1	3	30.0	0	0.0	6	60.0
浮動性めまい			1	10.0			2	20.0
頭痛	1	11.1	1	10.0			6	60.0
失神寸前の状態			1	10.0				
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0
不規則月経					1	10.0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	11.1	3	30.0	1	10.0	2	20.0
咳嗽	1	11.1						
鼻出血					1	10.0		
しゃっくり			1	10.0				
鼻部不快感			1	10.0				
口腔咽頭痛	1	11.1						
肺塞栓症							2	20.0
鼻漏			1	10.0				

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-3 表 19

付表 2.7.6.23-5　有害事象の発現例数（AZ951-U-[redacted]-003）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	プラセボ (N = 9)		25 mg (N = 10)		50 mg (N = 10)		100 mg (N = 10)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	2	20.0	0	0.0
接触性皮膚炎					1	10.0		
蕁麻疹					1	10.0		
血管障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0
深部静脈血栓症							1	10.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.1-3 表 19

付表 2.7.6.23-6　有害事象の発現例数（AZ951-U-[redacted]-011）

有害事象名 (MedDRA/J V.19.0) SOC/PT	JTZ-951 20 mg (N = 51*1)		JTZ-951 150 mg (N = 52*1)		プラセボ (N = 50*1)		モキシフロキサシン 400 mg (N = 48*1)		合計 (N = 54*1)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
合計	5	9.8	15	28.8	5	10.0	9	18.8	26	48.1
耳および迷路障害	0	0.0	1	1.9	0	0.0	0	0.0	1	1.9
耳痛			1	1.9					1	1.9
胃腸障害	1	2.0	7	13.5	1	2.0	2	4.2	8	14.8
腹部不快感			1	1.9					1	1.9
腹痛	1	2.0	1	1.9					2	3.7
下痢	1	2.0	1	1.9					2	3.7
悪心			5	9.6	1	2.0	2	4.2	6	11.1
嘔吐			2	3.8					2	3.7
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	2	3.8	0	0.0	0	0.0	2	3.7
疲労			1	1.9					1	1.9
血管穿刺部位疼痛			1	1.9					1	1.9
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	1.9
靭帯捻挫					1	2.0			1	1.9
臨床検査	0	0.0	1	1.9	0	0.0	0	0.0	1	1.9
心拍数増加			1	1.9					1	1.9
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1	1.9	0	0.0	1	2.1	2	3.7
背部痛			1	1.9			1	2.1	2	3.7
神経系障害	2	3.9	9	17.3	2	4.0	7	14.6	16	29.6
浮動性めまい			1	1.9			2	4.2	3	5.6
頭痛	1	2.0	8	15.4	2	4.0	4	8.3	13	24.1
錯感覚	1	2.0					1	2.1	1	1.9
失神寸前の状態							1	2.1	1	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	1	2.0	1	2.1	2	3.7
咳嗽							1	2.1	1	1.9
口腔咽頭痛					1	2.0			1	1.9
皮膚および皮下組織障害	2	3.9	1	1.9	2	4.0	0	0.0	5	9.3
接触性皮膚炎	1	2.0							1	1.9
斑状出血	1	2.0							1	1.9
発疹					1	2.0			1	1.9
紅斑性皮疹			1	1.9					1	1.9
蕁麻疹					1	2.0			1	1.9
血管障害	0	0.0	2	3.8	0	0.0	0	0.0	2	3.7
起立性低血圧			2	3.8					2	3.7

*1：4 期クロスオーバー試験
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.4.1-1 表 19

2.7.6.23.2 付録_保存期 CKD 患者対象臨床試験の有害事象の発現例数及び発現件数

付表 2.7.6.23-7　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA2-2）

有害事象名 (MedDRA/J V.16.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群*1 (N = 22)		
	件数	例数	(%)
合計	32	12	54.5
心臓障害	3	3	13.6
心不全	1	1	4.5
うっ血性心不全	1	1	4.5
動悸	1	1	4.5
眼障害	1	1	4.5
眼瞼浮腫	1	1	4.5
胃腸障害	3	2	9.1
下痢	1	1	4.5
口内炎	1	1	4.5
嘔吐	1	1	4.5
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	9.1
末梢性浮腫	1	1	4.5
口渇	1	1	4.5
免疫系障害	1	1	4.5
季節性アレルギー	1	1	4.5
感染症および寄生虫症	7	6	27.3
胃腸炎	1	1	4.5
鼻咽頭炎	5	5	22.7
膣感染	1	1	4.5
傷害、中毒および処置合併症	2	2	9.1
歯牙損傷	1	1	4.5
挫傷	1	1	4.5
臨床検査	7	4	18.2
血中重炭酸塩減少	1	1	4.5
C-反応性蛋白増加	1	1	4.5
フィブリンＤダイマー増加	3	3	13.6
血中リン増加	2	2	9.1
筋骨格系および結合組織障害	3	2	9.1
背部痛	2	2	9.1
四肢痛	1	1	4.5
腎および尿路障害	1	1	4.5
高窒素血症	1	1	4.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	4.5
間質性肺疾患	1	1	4.5
皮膚および皮下組織障害	1	1	4.5
皮膚炎	1	1	4.5

*1：JTZ-951 投与量 1 mg→3 mg→5 mg（漸増投与）
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-1 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-8　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 1 パート 1）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/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)			JTZ-951 合計 (N＝71)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	12	8	34.8	18	12	50.0	11	8	33.3	19	13	56.5	48	33	46.5
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	1.4
心肥大										1	1	4.3	1	1	1.4
眼障害	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
視力低下	1	1	4.3												
胃腸障害	3	3	13.0	5	4	16.7	0	0	0.0	2	2	8.7	7	6	8.5
腹部不快感				1	1	4.2							1	1	1.4
腹部膨満	1	1	4.3												
上腹部痛										1	1	4.3	1	1	1.4
下痢				2	2	8.3							2	2	2.8
腸炎										1	1	4.3	1	1	1.4
軟便	1	1	4.3												
大腸ポリープ				1	1	4.2							1	1	1.4
悪心	1	1	4.3												
口内炎				1	1	4.2							1	1	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	4.3	2	2	2.8
顔面浮腫				1	1	4.2							1	1	1.4
発熱										1	1	4.3	1	1	1.4
感染症および寄生虫症	2	2	8.7	5	5	20.8	5	4	16.7	1	1	4.3	11	10	14.1
体部白癬							1	1	4.2				1	1	1.4
鼻咽頭炎	1	1	4.3	4	4	16.7	4	3	12.5				8	7	9.9
爪真菌症	1	1	4.3												
咽頭炎				1	1	4.2							1	1	1.4
歯髄炎										1	1	4.3	1	1	1.4
傷害、中毒および処置合併症	1	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮下血腫	1	1	4.3												
臨床検査	2	1	4.3	3	2	8.3	1	1	4.2	3	3	13.0	7	6	8.5
血中コレステロール減少				1	1	4.2							1	1	1.4
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加										1	1	4.3	1	1	1.4
血中副甲状腺ホルモン増加										1	1	4.3	1	1	1.4
血中カリウム増加				1	1	4.2							1	1	1.4
血圧上昇							1	1	4.2				1	1	1.4
C－反応性蛋白増加	1	1	4.3												
フィブリン D ダイマー増加				1	1	4.2							1	1	1.4
尿中蛋白陽性										1	1	4.3	1	1	1.4
白血球数増加	1	1	4.3												

グループ 1 パート 1：貧血改善グループ（ESA 未治療患者），初期投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-8　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 1 パート 1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/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)			JTZ-951 合計 (N = 71)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
代謝および栄養障害	1	1	4.3	0	0	0.0	1	1	4.2	4	4	17.4	5	5	7.0
脱水										1	1	4.3	1	1	1.4
高カリウム血症										1	1	4.3	1	1	1.4
高リン酸塩血症							1	1	4.2				1	1	1.4
低血糖症	1	1	4.3												
低マグネシウム血症										1	1	4.3	1	1	1.4
代謝性アシドーシス										1	1	4.3	1	1	1.4
筋骨格系および結合組織障害	2	1	4.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	1.4
関節痛	1	1	4.3							1	1	4.3	1	1	1.4
背部痛	1	1	4.3												
神経系障害	0	0	0.0	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	4.3	2	2	2.8
浮動性めまい				1	1	4.2							1	1	1.4
振戦										1	1	4.3	1	1	1.4
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	8.3	1	1	4.3	3	3	4.2
尿路結石							1	1	4.2				1	1	1.4
腎機能障害							1	1	4.2				1	1	1.4
腹圧性尿失禁										1	1	4.3	1	1	1.4
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	3	3	12.5	0	0	0.0	1	1	4.3	4	4	5.6
ざ瘡										1	1	4.3	1	1	1.4
湿疹				1	1	4.2							1	1	1.4
発疹				1	1	4.2							1	1	1.4
蕁麻疹				1	1	4.2							1	1	1.4
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	8.3	3	3	13.0	5	5	7.0
高血圧							1	1	4.2	3	3	13.0	4	4	5.6
末梢動脈閉塞性疾患							1	1	4.2				1	1	1.4

グループ 1 パート 1：貧血改善グループ（ESA 未治療患者），初期投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-9　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体（N = 77）			プラセボ開始群 (N = 23)			JTZ-951 開始群 (N = 54)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	157	60	77.9	38	16	69.6	119	44	81.5
心臓障害	3	3	3.9	1	1	4.3	2	2	3.7
心房細動	1	1	1.3	1	1	4.3			
うっ血性心不全	1	1	1.3				1	1	1.9
心拡大	1	1	1.3				1	1	1.9
眼障害	9	7	9.1	1	1	4.3	8	6	11.1
加齢黄斑変性	1	1	1.3				1	1	1.9
網脈絡膜症	1	1	1.3				1	1	1.9
結膜出血	1	1	1.3				1	1	1.9
緑内障	1	1	1.3				1	1	1.9
黄斑浮腫	1	1	1.3				1	1	1.9
視神経乳頭陥凹	1	1	1.3				1	1	1.9
網膜滲出物	1	1	1.3				1	1	1.9
網膜出血	2	2	2.6	1	1	4.3	1	1	1.9
胃腸障害	15	11	14.3	1	1	4.3	14	10	18.5
腹部不快感	1	1	1.3				1	1	1.9
便秘	5	5	6.5				5	5	9.3
齲歯	1	1	1.3				1	1	1.9
下痢	2	2	2.6				2	2	3.7
胃炎	1	1	1.3				1	1	1.9
鼠径ヘルニア	1	1	1.3				1	1	1.9
大腸ポリープ	1	1	1.3				1	1	1.9
悪心	1	1	1.3				1	1	1.9
嘔吐	2	2	2.6	1	1	4.3	1	1	1.9
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	6.5	0	0	0.0	5	5	9.3
浮腫	2	2	2.6				2	2	3.7
腎疾患による浮腫	1	1	1.3				1	1	1.9
末梢性浮腫	1	1	1.3				1	1	1.9
発熱	1	1	1.3				1	1	1.9
免疫系障害	1	1	1.3	1	1	4.3	0	0	0.0
季節性アレルギー	1	1	1.3	1	1	4.3			

グループ 1 パート 2：貧血改善グループ（ESA 未治療患者），継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.12.1.3

付表 2.7.6.23-9　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体 (N = 77)			プラセボ開始群 (N = 23)			JTZ-951 開始群 (N = 54)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
感染症および寄生虫症	44	34	44.2	13	12	52.2	31	22	40.7
気管支炎	2	2	2.6	1	1	4.3	1	1	1.9
結膜炎	1	1	1.3	1	1	4.3			
帯状疱疹	1	1	1.3	1	1	4.3			
インフルエンザ	1	1	1.3	1	1	4.3			
鼻咽頭炎	31	26	33.8	8	7	30.4	23	19	35.2
爪真菌症	1	1	1.3				1	1	1.9
口腔ヘルペス	2	2	2.6				2	2	3.7
歯周炎	1	1	1.3				1	1	1.9
咽頭炎	2	2	2.6	1	1	4.3	1	1	1.9
歯髄炎	1	1	1.3				1	1	1.9
上気道感染	1	1	1.3				1	1	1.9
傷害、中毒および処置合併症	8	8	10.4	2	2	8.7	6	6	11.1
挫傷	3	3	3.9	1	1	4.3	2	2	3.7
足骨折	1	1	1.3				1	1	1.9
シャント狭窄	1	1	1.3				1	1	1.9
骨格損傷	1	1	1.3	1	1	4.3			
脊椎圧迫骨折	1	1	1.3				1	1	1.9
創傷	1	1	1.3				1	1	1.9
臨床検査	15	12	15.6	4	4	17.4	11	8	14.8
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	1.3	1	1	4.3			
血中クレアチニン増加	1	1	1.3				1	1	1.9
血中副甲状腺ホルモン増加	1	1	1.3				1	1	1.9
血中カリウム増加	1	1	1.3				1	1	1.9
血圧低下	1	1	1.3	1	1	4.3			
血圧上昇	2	2	2.6				2	2	3.7
C－反応性蛋白増加	2	2	2.6	1	1	4.3	1	1	1.9
好酸球数増加	1	1	1.3	1	1	4.3			
フィブリンＤダイマー増加	2	2	2.6				2	2	3.7
ヘリコバクター検査陽性	1	1	1.3				1	1	1.9
リンパ球数減少	1	1	1.3				1	1	1.9
血中ミオグロビン増加	1	1	1.3				1	1	1.9
代謝および栄養障害	10	8	10.4	3	2	8.7	7	6	11.1
脱水	1	1	1.3				1	1	1.9
コントロール不良の糖尿病	1	1	1.3				1	1	1.9
高カリウム血症	2	2	2.6	1	1	4.3	1	1	1.9
高リン酸塩血症	2	2	2.6	1	1	4.3	1	1	1.9
低血糖症	1	1	1.3	1	1	4.3			
低マグネシウム血症	1	1	1.3				1	1	1.9
代謝性アシドーシス	2	1	1.3				2	1	1.9

グループ 1 パート 2：貧血改善グループ（ESA 未治療患者），継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.12.1.3

付表 2.7.6.23-9　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 1 パート 2 移行被験者）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体 (N = 77)			プラセボ開始群 (N = 23)			JTZ-951 開始群 (N = 54)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害	12	11	14.3	5	5	21.7	7	6	11.1
関節痛	4	4	5.2	2	2	8.7	2	2	3.7
背部痛	4	4	5.2	1	1	4.3	3	3	5.6
腰部脊柱管狭窄症	1	1	1.3				1	1	1.9
筋痙縮	1	1	1.3	1	1	4.3			
骨粗鬆症	1	1	1.3				1	1	1.9
弾発指	1	1	1.3	1	1	4.3			
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	1	1.3	0	0	0.0	1	1	1.9
結腸癌	1	1	1.3				1	1	1.9
神経系障害	6	5	6.5	0	0	0.0	6	5	9.3
浮動性めまい	2	2	2.6				2	2	3.7
味覚異常	1	1	1.3				1	1	1.9
意識消失	1	1	1.3				1	1	1.9
嗅覚錯誤	1	1	1.3				1	1	1.9
振戦	1	1	1.3				1	1	1.9
精神障害	1	1	1.3	0	0	0.0	1	1	1.9
不眠症	1	1	1.3				1	1	1.9
腎および尿路障害	3	3	3.9	0	0	0.0	3	3	5.6
ネフローゼ症候群	1	1	1.3				1	1	1.9
腎機能障害	1	1	1.3				1	1	1.9
腹圧性尿失禁	1	1	1.3				1	1	1.9
生殖系および乳房障害	1	1	1.3	0	0	0.0	1	1	1.9
良性前立腺肥大症	1	1	1.3				1	1	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	2.6	0	0	0.0	2	2	3.7
口腔咽頭痛	1	1	1.3				1	1	1.9
肺うっ血	1	1	1.3				1	1	1.9
皮膚および皮下組織障害	12	11	14.3	5	5	21.7	7	6	11.1
皮膚炎	1	1	1.3	1	1	4.3			
湿疹	3	3	3.9	1	1	4.3	2	2	3.7
皮脂欠乏性湿疹	1	1	1.3				1	1	1.9
皮下出血	1	1	1.3	1	1	4.3			
掌蹠角皮症	1	1	1.3				1	1	1.9
そう痒症	2	2	2.6	1	1	4.3	1	1	1.9
発疹	1	1	1.3				1	1	1.9
蕁麻疹	2	2	2.6	1	1	4.3	1	1	1.9
血管障害	9	9	11.7	2	2	8.7	7	7	13.0
大動脈解離	1	1	1.3				1	1	1.9
高血圧	6	6	7.8	2	2	8.7	4	4	7.4
末梢動脈閉塞性疾患	1	1	1.3				1	1	1.9
静脈瘤	1	1	1.3				1	1	1.9

グループ 1 パート 2：貧血改善グループ（ESA 未治療患者），継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.12.1.3

付表 2.7.6.23-10 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 2 パート 1）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/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)			JTZ-951 合計 (N＝80)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	11	5	19.2	7	5	19.2	13	5	18.5	21	11	40.7	41	21	26.3
心臓障害	2	1	3.8	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0	1	1	1.3
心不全	1	1	3.8												
心拡大							1	1	3.7				1	1	1.3
洞停止	1	1	3.8												
眼障害	0	0	0.0	1	1	3.8	3	2	7.4	0	0	0.0	4	3	3.8
結膜出血				1	1	3.8							1	1	1.3
角膜炎							1	1	3.7				1	1	1.3
網膜剥離							1	1	3.7				1	1	1.3
網膜裂孔							1	1	3.7				1	1	1.3
胃腸障害	2	2	7.7	1	1	3.8	0	0	0.0	6	4	14.8	7	5	6.3
腹部不快感				1	1	3.8							1	1	1.3
便秘										2	2	7.4	2	2	2.5
悪心	1	1	3.8							3	3	11.1	3	3	3.8
歯周病	1	1	3.8							1	1	3.7	1	1	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	1	1	3.8												
感染症および寄生虫症	1	1	3.8	2	2	7.7	2	1	3.7	6	6	22.2	10	9	11.3
気管支炎				1	1	3.8							1	1	1.3
蜂巣炎	1	1	3.8												
膀胱炎										1	1	3.7	1	1	1.3
鼻咽頭炎				1	1	3.8				5	5	18.5	6	6	7.5
咽頭炎							1	1	3.7				1	1	1.3
腎嚢胞感染							1	1	3.7				1	1	1.3
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	3.7	2	1	1.3
関節損傷										1	1	3.7	1	1	1.3
半月板損傷										1	1	3.7	1	1	1.3
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	11.1	3	3	3.8
血小板数減少										1	1	3.7	1	1	1.3
プロトロンビン時間延長										1	1	3.7	1	1	1.3
体重増加										1	1	3.7	1	1	1.3
代謝および栄養障害	0	0	0.0	1	1	3.8	1	1	3.7	3	3	11.1	5	5	6.3
食欲減退				1	1	3.8							1	1	1.3
高カルシウム血症										1	1	3.7	1	1	1.3
高カリウム血症							1	1	3.7	1	1	3.7	2	2	2.5
2 型糖尿病										1	1	3.7	1	1	1.3

グループ 2 パート 1：切替えグループ（ESA 治療患者），初期投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.8.1.3

付表 2.7.6.23-10 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 2 パート 1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/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)			JTZ-951 合計 (N = 80)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	2	1	3.8	2	2	7.4	0	0	0.0	4	3	3.8
背部痛							1	1	3.7				1	1	1.3
筋肉痛							1	1	3.7				1	1	1.3
変形性脊椎症				2	1	3.8							2	1	1.3
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	1	1	1.3
頭痛										1	1	3.7	1	1	1.3
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0	1	1	1.3
不眠症							1	1	3.7				1	1	1.3
腎および尿路障害	2	2	7.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎様症状	1	1	3.8												
腎不全	1	1	3.8												
生殖系および乳房障害	1	1	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不正子宮出血	1	1	3.8												
皮膚および皮下組織障害	2	2	7.7	0	0	0.0	2	2	7.4	0	0	0.0	2	2	2.5
そう痒症	1	1	3.8				1	1	3.7				1	1	1.3
全身性そう痒症	1	1	3.8												
乾皮症							1	1	3.7				1	1	1.3
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	3.7	0	0	0.0	1	1	1.3
高血圧							1	1	3.7				1	1	1.3

グループ 2 パート 1：切替えグループ（ESA 治療患者），初期投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.8.1.3

付表 2.7.6.23-11　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体 (N = 90)			プラセボ開始群 (N = 23)			JTZ-951 開始群 (N = 67)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	187	72	80.0	39	17	73.9	148	55	82.1
血液およびリンパ系障害	1	1	1.1	1	1	4.3	0	0	0.0
播種性血管内凝固	1	1	1.1	1	1	4.3			
心臓障害	5	5	5.6	1	1	4.3	4	4	6.0
完全房室ブロック	1	1	1.1				1	1	1.5
心不全	1	1	1.1				1	1	1.5
うっ血性心不全	1	1	1.1	1	1	4.3			
心拡大	2	2	2.2				2	2	3.0
耳および迷路障害	5	5	5.6	0	0	0.0	5	5	7.5
耳鳴	1	1	1.1				1	1	1.5
回転性めまい	4	4	4.4				4	4	6.0
眼障害	12	9	10.0	3	2	8.7	9	7	10.4
眼瞼炎	1	1	1.1				1	1	1.5
白内障	2	2	2.2				2	2	3.0
結膜出血	1	1	1.1				1	1	1.5
角膜炎	1	1	1.1				1	1	1.5
黄斑浮腫	2	2	2.2				2	2	3.0
新生血管加齢黄斑変性	2	1	1.1	2	1	4.3			
網膜剥離	1	1	1.1				1	1	1.5
網膜裂孔	2	2	2.2	1	1	4.3	1	1	1.5
胃腸障害	21	16	17.8	6	6	26.1	15	10	14.9
便秘	2	2	2.2				2	2	3.0
齲歯	2	2	2.2	1	1	4.3	1	1	1.5
下痢	4	4	4.4	1	1	4.3	3	3	4.5
腸憩室	1	1	1.1				1	1	1.5
消化不良	1	1	1.1	1	1	4.3			
腸炎	2	2	2.2	1	1	4.3	1	1	1.5
胃ポリープ	1	1	1.1				1	1	1.5
血便排泄	1	1	1.1				1	1	1.5
悪心	3	3	3.3	1	1	4.3	2	2	3.0
急性膵炎	1	1	1.1				1	1	1.5
歯周病	1	1	1.1				1	1	1.5
口内炎	1	1	1.1	1	1	4.3			
嘔吐	1	1	1.1				1	1	1.5
一般・全身障害および投与部位の状態	9	7	7.8	1	1	4.3	8	6	9.0
顔面浮腫	1	1	1.1				1	1	1.5
倦怠感	1	1	1.1				1	1	1.5
浮腫	1	1	1.1				1	1	1.5
腎疾患による浮腫	1	1	1.1				1	1	1.5
末梢性浮腫	5	4	4.4	1	1	4.3	4	3	4.5

グループ 2 パート 2：切替えグループ（ESA 治療患者），継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.16.1.3

付表 2.7.6.23-11 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体（N＝90）			プラセボ開始群 (N＝23)			JTZ-951 開始群 (N＝67)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
免疫系障害	2	2	2.2	0	0	0.0	2	2	3.0
サルコイドーシス	1	1	1.1				1	1	1.5
季節性アレルギー	1	1	1.1				1	1	1.5
感染症および寄生虫症	48	37	41.1	8	7	30.4	40	30	44.8
ダニ皮膚炎	1	1	1.1				1	1	1.5
気管支炎	3	3	3.3				3	3	4.5
細菌性気管支炎	1	1	1.1				1	1	1.5
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	1	1.1				1	1	1.5
結膜炎	1	1	1.1				1	1	1.5
膀胱炎	2	2	2.2				2	2	3.0
ウイルス性腸炎	1	1	1.1				1	1	1.5
感染性皮膚嚢腫	1	1	1.1				1	1	1.5
インフルエンザ	3	3	3.3				3	3	4.5
鼻咽頭炎	27	24	26.7	6	6	26.1	21	18	26.9
歯周炎	1	1	1.1				1	1	1.5
咽頭炎	2	2	2.2				2	2	3.0
腎盂腎炎	1	1	1.1	1	1	4.3			
鼻炎	1	1	1.1				1	1	1.5
敗血症	1	1	1.1	1	1	4.3			
尿路感染	1	1	1.1				1	1	1.5
傷害、中毒および処置合併症	9	7	7.8	1	1	4.3	8	6	9.0
鎖骨骨折	1	1	1.1				1	1	1.5
挫傷	3	3	3.3	1	1	4.3	2	2	3.0
損傷	1	1	1.1				1	1	1.5
関節損傷	1	1	1.1				1	1	1.5
裂傷	1	1	1.1				1	1	1.5
半月板損傷	2	1	1.1				2	1	1.5
臨床検査	12	10	11.1	1	1	4.3	11	9	13.4
血中カルシウム減少	1	1	1.1				1	1	1.5
血中カリウム増加	1	1	1.1				1	1	1.5
血中尿酸増加	1	1	1.1				1	1	1.5
C一反応性蛋白増加	1	1	1.1				1	1	1.5
好酸球数増加	1	1	1.1				1	1	1.5
フィブリンＤダイマー増加	3	3	3.3	1	1	4.3	2	2	3.0
便潜血陽性	1	1	1.1				1	1	1.5
血小板数減少	1	1	1.1				1	1	1.5
プロトロンビン時間延長	1	1	1.1				1	1	1.5
尿量減少	1	1	1.1				1	1	1.5

グループ 2 パート 2：切替えグループ（ESA 治療患者），継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.16.1.3

付表 2.7.6.23-11 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体 (N = 90)			プラセボ開始群 (N = 23)			JTZ-951 開始群 (N = 67)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
代謝および栄養障害	14	12	13.3	2	1	4.3	12	11	16.4
脱水	1	1	1.1				1	1	1.5
葉酸欠乏	1	1	1.1				1	1	1.5
高カルシウム血症	1	1	1.1				1	1	1.5
高カリウム血症	7	6	6.7	2	1	4.3	5	5	7.5
低アルブミン血症	1	1	1.1				1	1	1.5
低カルシウム血症	2	2	2.2				2	2	3.0
2 型糖尿病	1	1	1.1				1	1	1.5
筋骨格系および結合組織障害	16	13	14.4	6	5	21.7	10	8	11.9
関節痛	1	1	1.1				1	1	1.5
椎間板突出	1	1	1.1				1	1	1.5
筋骨格痛	1	1	1.1				1	1	1.5
筋骨格硬直	2	2	2.2	1	1	4.3	1	1	1.5
筋肉痛	1	1	1.1				1	1	1.5
頚部痛	2	2	2.2	2	2	8.7			
変形性関節症	1	1	1.1				1	1	1.5
四肢痛	2	2	2.2	2	2	8.7			
リウマチ性多発筋痛	1	1	1.1	1	1	4.3			
側弯症	1	1	1.1				1	1	1.5
変形性脊椎症	2	1	1.1				2	1	1.5
弾発指	1	1	1.1				1	1	1.5
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	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.5
骨癌	1	1	1.1				1	1	1.5
神経系障害	7	5	5.6	0	0	0.0	7	5	7.5
浮動性めまい	1	1	1.1				1	1	1.5
頭痛	2	2	2.2				2	2	3.0
感覚鈍麻	1	1	1.1				1	1	1.5
低血糖昏睡	1	1	1.1				1	1	1.5
ラクナ梗塞	1	1	1.1				1	1	1.5
意識消失	1	1	1.1				1	1	1.5
精神障害	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.5
不眠症	1	1	1.1				1	1	1.5
腎および尿路障害	4	2	2.2	4	2	8.7	0	0	0.0
膀胱炎様症状	3	1	1.1	3	1	4.3			
腎後性腎不全	1	1	1.1	1	1	4.3			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	3.3	0	0	0.0	3	3	4.5
アレルギー性咽頭炎	1	1	1.1				1	1	1.5
喘息	1	1	1.1				1	1	1.5
胸膜炎	1	1	1.1				1	1	1.5

グループ 2 パート 2：切替えグループ（ESA 治療患者），継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.16.1.3

付表 2.7.6.23-11 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-1，グループ 2 パート 2 移行被験者）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体（N＝90）			プラセボ開始群 (N＝23)			JTZ-951 開始群 (N＝67)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
皮膚および皮下組織障害	10	10	11.1	4	4	17.4	6	6	9.0
皮脂欠乏症	1	1	1.1	1	1	4.3			
皮膚炎	1	1	1.1				1	1	1.5
湿疹	2	2	2.2	1	1	4.3	1	1	1.5
爪肥厚	1	1	1.1				1	1	1.5
そう痒症	3	3	3.3	2	2	8.7	1	1	1.5
発疹	1	1	1.1				1	1	1.5
乾皮症	1	1	1.1				1	1	1.5
血管障害	7	6	6.7	1	1	4.3	6	5	7.5
深部静脈血栓症	1	1	1.1	1	1	4.3			
高血圧	6	5	5.6				6	5	7.5

グループ 2 パート 2：切替えグループ（ESA 治療患者），継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-1 14.16.1.3

付表 2.7.6.23-12　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-1）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N = 132）	
	件数	例数(%)
合計	463	115 (87.1)
心臓障害	18	12 (9.1)
不整脈	1	1 (0.8)
心房細動	2	2 (1.5)
心不全	1	1 (0.8)
急性心不全	1	1 (0.8)
慢性心不全	2	1 (0.8)
うっ血性心不全	5	4 (3.0)
心拡大	1	1 (0.8)
心筋虚血	1	1 (0.8)
心膜炎	1	1 (0.8)
洞結節機能不全	1	1 (0.8)
頻脈	1	1 (0.8)
心室性期外収縮	1	1 (0.8)
耳および迷路障害	5	3 (2.3)
耳垢栓塞	1	1 (0.8)
伝音難聴	1	1 (0.8)
メニエール病	1	1 (0.8)
回転性めまい	2	2 (1.5)
内分泌障害	2	2 (1.5)
続発性副甲状腺機能亢進症	1	1 (0.8)
甲状腺腫瘤	1	1 (0.8)
眼障害	23	16 (12.1)
白内障	3	3 (2.3)
結膜出血	2	2 (1.5)
糖尿病網膜症	2	2 (1.5)
眼脂	1	1 (0.8)
眼瞼浮腫	1	1 (0.8)
黄斑変性	1	1 (0.8)
視神経乳頭出血	1	1 (0.8)
網膜剥離	1	1 (0.8)
網膜滲出物	2	1 (0.8)
網膜出血	4	4 (3.0)
網膜裂孔	2	2 (1.5)
硝子体浮遊物	1	1 (0.8)
硝子体出血	2	2 (1.5)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-12 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N = 132）	
	件数	例数(%)
胃腸障害	54	40 (30.3)
腹部不快感	4	4 (3.0)
腹部膨満	1	1 (0.8)
上腹部痛	2	2 (1.5)
慢性胃炎	1	1 (0.8)
便秘	8	8 (6.1)
齲歯	2	2 (1.5)
下痢	9	8 (6.1)
十二指腸炎	1	1 (0.8)
腸炎	2	2 (1.5)
軟便	2	2 (1.5)
胃潰瘍	1	1 (0.8)
歯肉腫脹	1	1 (0.8)
痔核	1	1 (0.8)
イレウス	1	1 (0.8)
鼠径ヘルニア	1	1 (0.8)
大腸ポリープ	1	1 (0.8)
口唇びらん	1	1 (0.8)
悪心	3	2 (1.5)
膵炎	1	1 (0.8)
歯周病	3	3 (2.3)
口内炎	1	1 (0.8)
歯痛	1	1 (0.8)
上部消化管出血	1	1 (0.8)
嘔吐	5	5 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	16	15 (11.4)
胸痛	1	1 (0.8)
死亡	1	1 (0.8)
倦怠感	1	1 (0.8)
浮腫	6	6 (4.5)
腎疾患による浮腫	2	2 (1.5)
末梢性浮腫	2	2 (1.5)
発熱	2	2 (1.5)
口渇	1	1 (0.8)
肝胆道系障害	6	4 (3.0)
胆管結石	1	1 (0.8)
胆管炎	1	1 (0.8)
胆嚢炎	1	1 (0.8)
肝機能異常	2	2 (1.5)
肝障害	1	1 (0.8)
免疫系障害	1	1 (0.8)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1	1 (0.8)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-12 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N = 132）	
	件数	例数(%)
感染症および寄生虫症	103	62 (47.0)
非定型マイコバクテリア感染	1	1 (0.8)
気管支炎	5	5 (3.8)
蜂巣炎	2	2 (1.5)
慢性副鼻腔炎	1	1 (0.8)
結膜炎	3	2 (1.5)
膀胱炎	5	2 (1.5)
涙嚢炎	1	1 (0.8)
感染性腸炎	1	1 (0.8)
胃腸炎	3	3 (2.3)
歯肉炎	3	3 (2.3)
E 型肝炎	1	1 (0.8)
帯状疱疹	6	6 (4.5)
インフルエンザ	4	4 (3.0)
口腔ヘルペス	2	2 (1.5)
歯周炎	1	1 (0.8)
咽頭炎	2	1 (0.8)
細菌性肺炎	1	1 (0.8)
腎盂腎炎	2	2 (1.5)
気道感染	1	1 (0.8)
敗血症	1	1 (0.8)
敗血症性ショック	1	1 (0.8)
副鼻腔炎	1	1 (0.8)
皮下組織膿瘍	1	1 (0.8)
上気道感染	1	1 (0.8)
尿路感染	1	1 (0.8)
ウイルス感染	1	1 (0.8)
ウイルス性上気道感染	51	34 (25.8)
傷害、中毒および処置合併症	29	23 (17.4)
動物咬傷	1	1 (0.8)
挫傷	9	8 (6.1)
擦過傷	1	1 (0.8)
転倒	2	2 (1.5)
大腿骨頚部骨折	2	2 (1.5)
熱中症	2	2 (1.5)
関節脱臼	1	1 (0.8)
裂傷	1	1 (0.8)
靭帯捻挫	3	3 (2.3)
口唇損傷	1	1 (0.8)
脊椎圧迫骨折	3	3 (2.3)
刺創	1	1 (0.8)
硬膜下血腫	1	1 (0.8)
歯牙破折	1	1 (0.8)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-12 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N = 132）	
	件数	例数(%)
臨床検査	31	25 (18.9)
血中コレステロール減少	1	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4 (3.0)
血中ブドウ糖増加	1	1 (0.8)
血中カリウム増加	1	1 (0.8)
血圧低下	1	1 (0.8)
血圧上昇	6	4 (3.0)
血中トリグリセリド増加	1	1 (0.8)
C-反応性蛋白増加	2	2 (1.5)
好酸球数増加	1	1 (0.8)
フィブリンＤダイマー増加	5	5 (3.8)
肝酵素上昇	2	2 (1.5)
眼圧上昇	1	1 (0.8)
低比重リポ蛋白減少	1	1 (0.8)
血小板数減少	1	1 (0.8)
尿量減少	1	1 (0.8)
白血球数減少	1	1 (0.8)
白血球数増加	1	1 (0.8)
代謝および栄養障害	34	29 (22.0)
アシドーシス	1	1 (0.8)
食欲減退	2	2 (1.5)
脱水	3	3 (2.3)
糖尿病	1	1 (0.8)
脂質異常症	1	1 (0.8)
高カルシウム血症	2	2 (1.5)
高カリウム血症	6	6 (4.5)
高リン酸塩血症	2	2 (1.5)
高尿酸血症	2	2 (1.5)
低カルシウム血症	3	3 (2.3)
低血糖	5	3 (2.3)
低カリウム血症	2	2 (1.5)
低ナトリウム血症	1	1 (0.8)
栄養障害	1	1 (0.8)
2 型糖尿病	1	1 (0.8)
ビタミン B12 欠乏	1	1 (0.8)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-12 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N = 132）	
	件数	例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	24	20 (15.2)
関節痛	3	3 (2.3)
関節炎	1	1 (0.8)
背部痛	3	3 (2.3)
鼡径部痛	1	1 (0.8)
椎間板障害	1	1 (0.8)
腰部脊柱管狭窄症	1	1 (0.8)
筋痙縮	5	5 (3.8)
筋骨格不快感	1	1 (0.8)
筋骨格硬直	1	1 (0.8)
変形性関節症	2	2 (1.5)
骨壊死	1	1 (0.8)
関節周囲炎	1	1 (0.8)
関節リウマチ	1	1 (0.8)
全身性エリテマトーデス	1	1 (0.8)
腱鞘炎	1	1 (0.8)
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）	1	1 (0.8)
形質細胞性骨髄腫	1	1 (0.8)
神経系障害	18	16 (12.1)
意識変容状態	1	1 (0.8)
自律神経失調	1	1 (0.8)
認知症	1	1 (0.8)
アルツハイマー型認知症	1	1 (0.8)
意識レベルの低下	1	1 (0.8)
浮動性めまい	7	6 (4.5)
てんかん	1	1 (0.8)
頭痛	2	2 (1.5)
脊髄症	1	1 (0.8)
失神	2	1 (0.8)
精神障害	5	4 (3.0)
譫妄	1	1 (0.8)
うつ病	1	1 (0.8)
不眠症	3	2 (1.5)
腎および尿路障害	23	21 (15.9)
高窒素血症	1	1 (0.8)
尿路結石	1	1 (0.8)
慢性腎臓病	12	11 (8.3)
慢性糸球体腎炎	1	1 (0.8)
血尿	1	1 (0.8)
腎機能障害	6	6 (4.5)
尿管狭窄	1	1 (0.8)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-12 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N = 132）	
	件数	例数(%)
生殖系および乳房障害	3	3 (2.3)
乳房硬結	1	1 (0.8)
女性化乳房	1	1 (0.8)
陰嚢浮腫	1	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	17 (12.9)
喘息	1	1 (0.8)
慢性閉塞性肺疾患	2	2 (1.5)
咳嗽	2	1 (0.8)
呼吸困難	2	2 (1.5)
鼻出血	3	3 (2.3)
喉頭出血	1	1 (0.8)
胸水	2	2 (1.5)
肺うっ血	1	1 (0.8)
肺腫瘤	1	1 (0.8)
肺水腫	1	1 (0.8)
睡眠時無呼吸症候群	1	1 (0.8)
上気道の炎症	7	5 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	31	26 (19.7)
ざ瘡	1	1 (0.8)
褥瘡性潰瘍	1	1 (0.8)
皮膚嚢腫	1	1 (0.8)
接触皮膚炎	5	5 (3.8)
薬疹	2	2 (1.5)
皮膚乾燥	1	1 (0.8)
湿疹	8	6 (4.5)
皮下出血	1	1 (0.8)
過角化	1	1 (0.8)
嵌入爪	1	1 (0.8)
網状皮斑	1	1 (0.8)
光線過敏性反応	1	1 (0.8)
そう痒症	3	3 (2.3)
発疹	3	3 (2.3)
皮膚剥脱	1	1 (0.8)
血管障害	12	12 (9.1)
深部静脈血栓症	1	1 (0.8)
本態性高血圧症	1	1 (0.8)
高血圧	10	10 (7.6)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-6 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-13　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-4）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 107)		DA 投与群 (N = 109)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	158	70 (65.4)	200	90 (82.6)
心臓障害	4	4 (3.7)	2	2 (1.8)
心不全	1	1 (0.9)		
心拡大			1	1 (0.9)
心筋虚血			1	1 (0.9)
動悸	2	2 (1.9)		
上室性頻脈	1	1 (0.9)		
耳および迷路障害	2	2 (1.9)	3	3 (2.8)
老人性難聴			1	1 (0.9)
回転性めまい	2	2 (1.9)	2	2 (1.8)
眼障害	8	7 (6.5)	7	6 (5.5)
眼瞼炎	1	1 (0.9)		
白内障			1	1 (0.9)
核性白内障			1	1 (0.9)
霰粒腫	1	1 (0.9)		
結膜沈着物	1	1 (0.9)		
結膜出血			1	1 (0.9)
糖尿病性網膜浮腫			1	1 (0.9)
眼乾燥			2	2 (1.8)
黄斑浮腫	1	1 (0.9)		
後嚢部混濁			1	1 (0.9)
網膜剥離	1	1 (0.9)		
網膜出血	2	2 (1.9)		
網膜裂孔	1	1 (0.9)		
胃腸障害	18	14 (13.1)	23	19 (17.4)
腹痛	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
肛門脱	1	1 (0.9)		
バレット食道	1	1 (0.9)		
便秘	4	4 (3.7)	3	3 (2.8)
齲歯	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)
下痢	3	3 (2.8)	10	9 (8.3)
十二指腸潰瘍			1	1 (0.9)
腸炎	1	1 (0.9)		
軟便			1	1 (0.9)
胃潰瘍	1	1 (0.9)		
胃炎	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1	1 (0.9)		
痔核	1	1 (0.9)		
大腸ポリープ	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
メレナ			1	1 (0.9)
悪心	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
口内炎			1	1 (0.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.3

付表 2.7.6.23-13　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-4）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 107)		DA 投与群 (N = 109)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11	10 (9.3)	13	12 (11.0)
胸痛	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
溺死			1	1 (0.9)
異常感			1	1 (0.9)
低体温			1	1 (0.9)
炎症	1	1 (0.9)		
注射部位疼痛			1	1 (0.9)
倦怠感	3	3 (2.8)		
浮腫	4	4 (3.7)	1	1 (0.9)
末梢性浮腫	1	1 (0.9)	4	4 (3.7)
末梢腫脹			1	1 (0.9)
発熱	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)
肝胆道系障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)
胆石症	1	1 (0.9)		
免疫系障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.9)
季節性アレルギー			1	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	42	30 (28.0)	49	38 (34.9)
細菌性前立腺炎	1	1 (0.9)		
気管支炎	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
蜂巣炎			2	2 (1.8)
慢性副鼻腔炎			1	1 (0.9)
結膜炎	1	1 (0.9)		
膀胱炎	2	2 (1.9)	3	3 (2.8)
胃腸炎	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
歯肉膿瘍			1	1 (0.9)
歯肉炎	2	2 (1.9)	1	1 (0.9)
麦粒腫	2	2 (1.9)		
インフルエンザ			2	2 (1.8)
口腔カンジダ症	1	1 (0.9)		
爪囲炎	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
歯周炎	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
咽頭炎	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
肺炎	2	2 (1.9)	1	1 (0.9)
細菌性肺炎	1	1 (0.9)		
レジオネラ菌性肺炎			1	1 (0.9)
鼻炎	1	1 (0.9)	2	1 (0.9)
足部白癬			1	1 (0.9)
ウイルス性上気道感染	24	19 (17.8)	29	25 (22.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.3

付表 2.7.6.23-13　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-4）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 107)		DA 投与群 (N = 109)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
傷害、中毒および処置合併症	8	7 (6.5)	17	12 (11.0)
第 2 度熱傷	1	1 (0.9)		
凍瘡			1	1 (0.9)
挫傷	2	1 (0.9)	7	6 (5.5)
転倒			2	1 (0.9)
足骨折			1	1 (0.9)
骨折			1	1 (0.9)
熱中症			1	1 (0.9)
靭帯捻挫	1	1 (0.9)		
膝蓋骨骨折			1	1 (0.9)
処置による低血圧			1	1 (0.9)
橈骨骨折	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
肋骨骨折	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
脊椎圧迫骨折	1	1 (0.9)		
熱傷	1	1 (0.9)		
臨床検査	13	8 (7.5)	9	9 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1	1 (0.9)
血中クレアチニン増加	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
血中リン増加	1	1 (0.9)		
血中カリウム増加	1	1 (0.9)		
血圧上昇	4	4 (3.7)	2	2 (1.8)
血中尿酸増加	1	1 (0.9)		
尿中血陽性	1	1 (0.9)		
C-反応性蛋白増加	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	1 (0.9)		
フィブリン D ダイマー増加			1	1 (0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.9)		
肝酵素上昇	1	1 (0.9)		
便潜血陽性			1	1 (0.9)
ビタミン B12 減少			1	1 (0.9)
体重減少			1	1 (0.9)
代謝および栄養障害	12	10 (9.3)	12	10 (9.2)
食欲減退			2	2 (1.8)
電解質失調	1	1 (0.9)		
体液貯留	2	2 (1.9)		
痛風			1	1 (0.9)
高カリウム血症	5	5 (4.7)	5	4 (3.7)
高尿酸血症	1	1 (0.9)	2	2 (1.8)
低血糖	2	2 (1.9)		
低ナトリウム血症			1	1 (0.9)
代謝性アシドーシス			1	1 (0.9)
2 型糖尿病	1	1 (0.9)		

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.3

付表 2.7.6.23-13　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-4）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 107)		DA 投与群 (N = 109)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	9	7 (6.5)	19	17 (15.6)
関節痛	3	2 (1.9)	5	5 (4.6)
関節炎			1	1 (0.9)
背部痛	2	2 (1.9)	2	2 (1.8)
関節腫脹			1	1 (0.9)
筋痙縮	1	1 (0.9)	3	3 (2.8)
筋骨格系胸痛			1	1 (0.9)
筋骨格痛	1	1 (0.9)		
頚部痛			1	1 (0.9)
変形性関節症	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
四肢痛			2	2 (1.8)
変形性脊椎症	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
顎関節症候群			1	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0 (0.0)	4	4 (3.7)
胃癌			1	1 (0.9)
腎盂の悪性新生物			1	1 (0.9)
骨髄異形成症候群			1	1 (0.9)
軟部組織新生物			1	1 (0.9)
神経系障害	7	6 (5.6)	7	5 (4.6)
脳出血			1	1 (0.9)
認知症			1	1 (0.9)
浮動性めまい	3	2 (1.9)	2	2 (1.8)
体位性めまい	1	1 (0.9)		
意識消失	1	1 (0.9)		
腓骨神経麻痺			1	1 (0.9)
失神寸前の状態			1	1 (0.9)
橈骨神経麻痺			1	1 (0.9)
坐骨神経痛	1	1 (0.9)		
傾眠	1	1 (0.9)		
精神障害	1	1 (0.9)	3	3 (2.8)
譫妄	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
不眠症			1	1 (0.9)
身体症状症			1	1 (0.9)
腎および尿路障害	2	2 (1.9)	5	5 (4.6)
慢性腎臓病	2	2 (1.9)	4	4 (3.7)
血尿			1	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
良性前立腺肥大症	1	1 (0.9)		
女性化乳房			1	1 (0.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.3

付表 2.7.6.23-13　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-4）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 107)		DA 投与群 (N = 109)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	7 (6.5)	14	14 (12.8)
窒息	1	1 (0.9)		
慢性閉塞性肺疾患	1	1 (0.9)		
咳嗽	1	1 (0.9)		
呼吸困難	1	1 (0.9)		
口腔咽頭痛			1	1 (0.9)
胸水	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
胸膜炎			1	1 (0.9)
誤嚥性肺炎	2	1 (0.9)		
湿性咳嗽			2	2 (1.8)
アレルギー性鼻炎			2	2 (1.8)
鼻漏	1	1 (0.9)		
上気道の炎症	2	2 (1.9)	7	7 (6.4)
皮膚および皮下組織障害	7	7 (6.5)	7	7 (6.4)
接触皮膚炎	1	1 (0.9)	1	1 (0.9)
湿疹			2	2 (1.8)
陰茎潰瘍形成	1	1 (0.9)		
そう痒症	2	2 (1.9)	3	3 (2.8)
発疹	1	1 (0.9)		
皮膚潰瘍			1	1 (0.9)
蕁麻疹	2	2 (1.9)		
血管障害	2	1 (0.9)	4	4 (3.7)
大動脈瘤			1	1 (0.9)
高血圧	1	1 (0.9)	3	3 (2.8)
起立性低血圧	1	1 (0.9)		

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-2 14.3.1.3

2.7.6.23.3 付録_腹膜透析患者対象臨床試験の有害事象の発現例数及び発現件数

付表 **2.7.6.23-14** 有害事象の発現例数及び発現件数（**MBA4-3**）

有害事象名 (MedDRA/JV.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N=42)	
	件数	例数(%)
合計	221	42 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1	1 (2.4)
鉄欠乏性貧血	1	1 (2.4)
心臓障害	7	6 (14.3)
大動脈弁狭窄	1	1 (2.4)
心不全	1	1 (2.4)
慢性心不全	1	1 (2.4)
うっ血性心不全	2	2 (4.8)
冠動脈狭窄	2	2 (4.8)
耳および迷路障害	2	1 (2.4)
回転性めまい	2	1 (2.4)
内分泌障害	2	2 (4.8)
副甲状腺機能亢進症	1	1 (2.4)
甲状腺機能低下症	1	1 (2.4)
眼障害	16	12 (28.6)
眼精疲労	1	1 (2.4)
白内障	1	1 (2.4)
結膜出血	3	3 (7.1)
アレルギー性結膜炎	1	1 (2.4)
糖尿病性網膜浮腫	1	1 (2.4)
眼乾燥	1	1 (2.4)
眼瞼浮腫	1	1 (2.4)
緑内障	1	1 (2.4)
黄斑円孔	1	1 (2.4)
黄斑浮腫	1	1 (2.4)
後嚢部混濁	1	1 (2.4)
網膜血管瘤	1	1 (2.4)
網膜出血	2	2 (4.8)
胃腸障害	27	17 (40.5)
腹部不快感	2	1 (2.4)
血性腹膜透析排液	1	1 (2.4)
便秘	6	6 (14.3)
齲歯	1	1 (2.4)
下痢	4	4 (9.5)
腸炎	2	2 (4.8)
胃食道逆流性疾患	1	1 (2.4)
悪心	7	5 (11.9)
嘔吐	3	3 (7.1)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 14.6.1.3

付表 2.7.6.23-14 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-3）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 42)	
	件数	例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	4 (9.5)
カテーテル留置部位皮膚剥脱	3	2 (4.8)
カテーテル留置部位疼痛	1	1 (2.4)
疲労	1	1 (2.4)
疼痛	1	1 (2.4)
発熱	1	1 (2.4)
肝胆道系障害	1	1 (2.4)
肝機能異常	1	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	70	31 (73.8)
気管支炎	3	3 (7.1)
カテーテル留置部位膿瘍	1	1 (2.4)
カテーテル留置部位感染	21	11 (26.2)
膀胱炎	3	1 (2.4)
感染性皮膚炎	1	1 (2.4)
医療機器関連感染	6	6 (14.3)
毛包炎	1	1 (2.4)
胃腸炎	2	2 (4.8)
帯状疱疹	1	1 (2.4)
インフルエンザ	1	1 (2.4)
口腔ヘルペス	1	1 (2.4)
爪囲炎	1	1 (2.4)
歯周炎	2	2 (4.8)
腹膜炎	7	7 (16.7)
咽頭炎	2	2 (4.8)
肺炎	2	2 (4.8)
インフルエンザ性肺炎	1	1 (2.4)
足部白癬	2	2 (4.8)
尿路感染	1	1 (2.4)
ウイルス性上気道感染	11	8 (19.0)
傷害、中毒および処置合併症	13	10 (23.8)
凍瘡	1	1 (2.4)
挫傷	5	5 (11.9)
擦過傷	2	1 (2.4)
転倒	1	1 (2.4)
靭帯捻挫	1	1 (2.4)
半月板嚢腫	1	1 (2.4)
脊椎圧迫骨折	1	1 (2.4)
創離開	1	1 (2.4)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 14.6.1.3

付表 2.7.6.23-14 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-3）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 42)	
	件数	例数(%)
臨床検査	12	11 (26.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1 (2.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (2.4)
血中マグネシウム増加	1	1 (2.4)
血圧低下	2	2 (4.8)
C-反応性蛋白増加	1	1 (2.4)
好酸球数増加	2	2 (4.8)
好酸球百分率増加	1	1 (2.4)
フィブリンＤダイマー増加	1	1 (2.4)
血清フェリチン増加	1	1 (2.4)
体重減少	1	1 (2.4)
代謝および栄養障害	7	7 (16.7)
食欲減退	1	1 (2.4)
脱水	2	2 (4.8)
体液貯留	1	1 (2.4)
高カリウム血症	1	1 (2.4)
高リン酸塩血症	1	1 (2.4)
低ナトリウム血症	1	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	15	10 (23.8)
背部痛	6	6 (14.3)
腰部脊柱管狭窄症	1	1 (2.4)
筋痙縮	3	3 (7.1)
筋骨格痛	3	3 (7.1)
筋肉痛	1	1 (2.4)
四肢痛	1	1 (2.4)
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）	4	3 (7.1)
肝臓血管腫	1	1 (2.4)
腎癌	1	1 (2.4)
腎細胞癌	1	1 (2.4)
腎新生物	1	1 (2.4)
神経系障害	3	3 (7.1)
脳梗塞	1	1 (2.4)
浮動性めまい	1	1 (2.4)
視床出血	1	1 (2.4)
精神障害	4	4 (9.5)
不眠症	4	4 (9.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4 (9.5)
咳嗽	1	1 (2.4)
肺塞栓症	1	1 (2.4)
アレルギー性鼻炎	2	2 (4.8)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 14.6.1.3

付表 2.7.6.23-14 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-3）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 42)	
	件数	例数(%)
皮膚および皮下組織障害	15	13 (31.0)
皮脂欠乏症	1	1 (2.4)
皮膚嚢腫	1	1 (2.4)
皮膚炎	1	1 (2.4)
薬疹	1	1 (2.4)
湿疹	1	1 (2.4)
過角化	1	1 (2.4)
汗疹	1	1 (2.4)
爪破損	1	1 (2.4)
そう痒症	1	1 (2.4)
発疹	3	3 (7.1)
皮膚剥脱	1	1 (2.4)
うっ滞性皮膚炎	1	1 (2.4)
蕁麻疹	1	1 (2.4)
血管障害	11	8 (19.0)
動脈硬化症	1	1 (2.4)
高血圧	8	6 (14.3)
末梢動脈閉塞性疾患	2	1 (2.4)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-7 14.6.1.3

2.7.6.23.4 付録_血液透析患者対象臨床試験の有害事象の発現例数及び発現件数

付表 2.7.6.23-15 有害事象の発現例数及び発現件数（MBX1-2）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	15 mg（N = 6）		
	件数	例数	%
合計	1	1	16.7
臨床検査	1	1	16.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	16.7

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-1 表 12-2

付表 2.7.6.23-16 有害事象の発現例数（AZ951-U-12-004）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	プラセボ (N = 7)		2 mg (N = 4)		5 mg (N = 6)		10 mg (N = 6)		15 mg (N = 6)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
合計	3	42.9	3	75.0	4	66.7	3	50.0	4	66.7
血液およびリンパ系障害	2	28.6	1	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貧血	2	28.6	1	25.0						
血小板減少症	1	14.3								
眼障害	0	0.0	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0
複視					1	16.7				
胃腸障害	1	14.3	1	25.0	1	16.7	1	16.7	0	0.0
上腹部痛					1	16.7				
消化不良							1	16.7		
悪心	1	14.3	1	25.0						
嘔吐	1	14.3			1	16.7				
一般・全身障害および投与部位の状態	1	14.3	2	50.0	2	33.3	0	0.0	0	0.0
悪寒					1	16.7				
疲労			1	25.0						
熱感			2	50.0						
倦怠感	1	14.3								
発熱					1	16.7				
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7	0	0.0
急性扁桃炎							1	16.7		
傷害，中毒および処置合併症	1	14.3	1	25.0	1	16.7	0	0.0	1	16.7
動静脈瘻部位合併症									1	16.7
挫傷					1	16.7				
擦過傷	1	14.3	1	25.0						
過量投与	1	14.3								
処置による低血圧			1	25.0						
処置による疼痛									1	16.7
代謝および栄養障害	1	14.3	1	25.0	1	16.7	0	0.0	1	16.7
水分過負荷					1	16.7				
高カリウム血症									1	16.7
低血糖症			1	25.0						
低ナトリウム血症	1	14.3								
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7
筋肉痛									1	16.7
神経系障害	1	14.3	1	25.0	3	50.0	2	33.3	1	16.7
浮動性めまい							1	16.7		
頭痛			1	25.0	3	50.0	2	33.3	1	16.7
錯感覚	1	14.3								
傾眠			1	25.0						
失神	1	14.3								
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0
肺水腫					1	16.7				
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0
斑状出血					1	16.7				
血管障害	1	14.3	1	25.0	3	50.0	0	0.0	0	0.0
腋窩静脈血栓症					1	16.7				
血腫			1	25.0						
高血圧クリーゼ					1	16.7				
起立性低血圧	1	14.3								
表在性血栓性静脈炎					1	16.7				

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-2 表 19

付表 2.7.6.23-17　有害事象の発現例数（AZ951-U-13-005）

有害事象名 (MedDRA/J V.16.0) SOC/PT	5 mg (N = 6)	
	例数	(%)
胃腸障害	1	16.7
鼓腸	1	16.7
代謝および栄養障害	1	16.7
高カリウム血症	1	16.7
皮膚および皮下組織障害	2	33.3
そう痒症	1	16.7
接触性皮膚炎	1	16.7

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-2 14.3.1.1, 16.2.7.1

付表 2.7.6.23-18　有害事象の発現例数（AZ951-U-15-009）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	ピリオド1[*1] (N = 12)		ピリオド2[*2] (N = 11)		合計[*3] (N = 12)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
合計	6	50.0	6	54.5	9	75.0
胃腸障害	4	33.3	3	27.3	6	50.0
便秘	1	8.3			1	8.3
下痢	2	16.7	2	18.2	3	25.0
鼓腸			1	9.1	1	8.3
排便回数増加			1	9.1	1	8.3
悪心	3	25.0	3	27.3	6	50.0
嘔吐	1	8.3	1	9.1	2	16.7
一般・全身障害および投与部位の状態	2	16.7	2	18.2	4	33.3
悪寒			1	9.1	1	8.3
疲労	1	8.3			1	8.3
易刺激性			1	9.1	1	8.3
倦怠感	1	8.3			1	8.3
感染症および寄生虫症	2	16.7	0	0.0	2	16.7
胃腸炎	1	8.3			1	8.3
ウイルス性胃腸炎	1	8.3			1	8.3
代謝および栄養障害	0	0.0	1	9.1	1	8.3
低血糖症			1	9.1	1	8.3
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1	9.1	1	8.3
筋肉痛			1	9.1	1	8.3
神経系障害	1	8.3	0	0.0	1	8.3
頭痛	1	8.3			1	8.3
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	9.1	1	8.3
接触性皮膚炎			1	9.1	1	8.3

投与方法：Day 1 に JTZ-951 を 5 mg の投与量で単回経口投与。Day 5 に BCRP 阻害作用を有するラパチニブを 250 mg の投与量で単回経口投与し，ラパチニブの投与 1 時間後に JTZ-951 を 5 mg の投与量で単回経口投与。
*1：Day 1 の JTZ-951 投与時から Day 5 のラパチニブ投与前まで
*2：Day 5 のラパチニブ投与時から
*3：ピリオド 1 とピリオド 2 を合計した集計
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.4-3 表 13

付表 2.7.6.23-19　有害事象の発現例数（AZ951-U-15-010）

有害事象名 (MedDRA/J V.14.0) SOC/PT	10 mg (N = 6)	
	例数	(%)
合計	4	66.7
胃腸障害	2	33.3
腹痛	1	16.7
下痢	1	16.7
排便回数減少	1	16.7
悪心	1	16.7
一般・全身障害および投与部位の状態	1	16.7
疲労	1	16.7
熱感	1	16.7
傷害，中毒および処置合併症	1	16.7
四肢損傷	1	16.7
臨床検査	1	16.7
心電図 QT 延長	1	16.7
代謝および栄養障害	1	16.7
食欲減退	1	16.7
神経系障害	3	50.0
浮動性めまい	1	16.7
頭痛	2	33.3
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1	16.7
咳嗽	1	16.7
皮膚および皮下組織障害	1	16.7
多汗症	1	16.7
血管障害	2	33.3
血腫	1	16.7
低血圧	1	16.7

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.3.2-3 表 29

付表 2.7.6.23-20　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA2-1）

有害事象名 (MedDRA/J V.16.0) SOC/PT	1 mg 投与群 (N = 14)			3 mg 投与群 (N = 13)			5 mg 投与群 (N = 13)			合計 (N = 40)		
	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
合計	10	5	35.7	24	11	84.6	26	9	69.2	60	25	62.5
血液およびリンパ系障害	1	1	7.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.5
貧血	1	1	7.1							1	1	2.5
心臓障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	15.4	2	2	5.0
QT 延長症候群							1	1	7.7	1	1	2.5
頻脈							1	1	7.7	1	1	2.5
眼障害	0	0	0.0	1	1	7.7	1	1	7.7	2	2	5.0
結膜炎							1	1	7.7	1	1	2.5
眼脂				1	1	7.7				1	1	2.5
胃腸障害	0	0	0.0	3	2	15.4	5	4	30.8	8	6	15.0
腹部不快感							1	1	7.7	1	1	2.5
便秘							1	1	7.7	1	1	2.5
下痢				1	1	7.7				1	1	2.5
口内炎							2	2	15.4	2	2	5.0
嘔吐				2	1	7.7	1	1	7.7	3	2	5.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	7.1	1	1	7.7	0	0	0.0	2	2	5.0
疲労				1	1	7.7				1	1	2.5
穿刺部位腫脹	1	1	7.1							1	1	2.5
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	7.7	1	1	2.5
胆管炎							1	1	7.7	1	1	2.5
感染症および寄生虫症	4	4	28.6	5	4	30.8	10	8	61.5	19	16	40.0
膀胱炎	1	1	7.1							1	1	2.5
胃腸炎				1	1	7.7				1	1	2.5
歯肉炎							1	1	7.7	1	1	2.5
鼻咽頭炎	3	3	21.4	3	3	23.1	7	5	38.5	13	11	27.5
歯冠周囲炎							1	1	7.7	1	1	2.5
歯周炎				1	1	7.7				1	1	2.5
咽頭炎							1	1	7.7	1	1	2.5
傷害，中毒および処置合併症	2	2	14.3	3	3	23.1	2	2	15.4	7	7	17.5
動物による引っかき傷							1	1	7.7	1	1	2.5
靭帯捻挫							1	1	7.7	1	1	2.5
擦過傷				1	1	7.7				1	1	2.5
挫傷	1	1	7.1	1	1	7.7				2	2	5.0
創傷				1	1	7.7				1	1	2.5
処置による低血圧	1	1	7.1							1	1	2.5

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-20　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA2-1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.16.0) SOC/PT	1 mg 投与群 (N = 14)			3 mg 投与群 (N = 13)			5 mg 投与群 (N = 13)			合計 (N = 40)		
	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)
臨床検査	0	0	0.0	3	3	23.1	2	2	15.4	5	5	12.5
活性化部分トロンボプラスチン時間延長				1	1	7.7	1	1	7.7	2	2	5.0
血中副甲状腺ホルモン増加							1	1	7.7	1	1	2.5
血中トリグリセリド増加				1	1	7.7				1	1	2.5
血中リン増加				1	1	7.7				1	1	2.5
筋骨格系および結合組織障害	2	2	14.3	2	2	15.4	1	1	7.7	5	5	12.5
関節痛							1	1	7.7	1	1	2.5
背部痛	1	1	7.1							1	1	2.5
側腹部痛				1	1	7.7				1	1	2.5
筋痙縮				1	1	7.7				1	1	2.5
筋肉痛	1	1	7.1							1	1	2.5
神経系障害	0	0	0.0	2	2	15.4	0	0	0.0	2	2	5.0
頭痛				2	2	15.4				2	2	5.0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	7.7	1	1	7.7	2	2	5.0
咳嗽							1	1	7.7	1	1	2.5
上気道の炎症				1	1	7.7				1	1	2.5
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	3	3	23.1	1	1	7.7	4	4	10.0
皮膚乾燥							1	1	7.7	1	1	2.5
湿疹				1	1	7.7				1	1	2.5
そう痒症				2	2	15.4				2	2	5.0

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-2 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-21 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-2，パート 1）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	2 mg 投与群 (N = 24)			4 mg 投与群 (N = 24)			6 mg 投与群 (N = 23)			JTZ-951 合計 (N = 71)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	17	10	41.7	15	10	41.7	20	14	60.9	52	34	47.9
耳および迷路障害	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
突発性難聴	1	1	4.2							1	1	1.4
眼障害	0	0	0.0	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	1.4
結膜出血				1	1	4.2				1	1	1.4
胃腸障害	3	3	12.5	4	3	12.5	4	4	17.4	11	10	14.1
便秘	1	1	4.2				1	1	4.3	2	2	2.8
齲歯	1	1	4.2							1	1	1.4
下痢				2	2	8.3	1	1	4.3	3	3	4.2
悪心	1	1	4.2				1	1	4.3	2	2	2.8
嘔吐				2	2	8.3	1	1	4.3	3	3	4.2
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	8.3	1	1	4.2	1	1	4.3	4	4	5.6
穿刺部位疼痛				1	1	4.2				1	1	1.4
穿刺部位腫脹	2	2	8.3							2	2	2.8
血管穿刺部位そう痒感							1	1	4.3	1	1	1.4
感染症および寄生虫症	5	4	16.7	4	4	16.7	5	5	21.7	14	13	18.3
膀胱炎	1	1	4.2							1	1	1.4
胃腸炎				1	1	4.2				1	1	1.4
鼻咽頭炎	4	4	16.7	3	3	12.5	3	3	13.0	10	10	14.1
爪囲炎							1	1	4.3	1	1	1.4
上気道感染							1	1	4.3	1	1	1.4
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	1	1	4.2	5	5	21.7	6	6	8.5
挫傷							1	1	4.3	1	1	1.4
腓骨骨折							1	1	4.3	1	1	1.4
靭帯捻挫				1	1	4.2				1	1	1.4
シャント閉塞							1	1	4.3	1	1	1.4
皮下血腫							1	1	4.3	1	1	1.4
創傷							1	1	4.3	1	1	1.4
臨床検査	0	0	0.0	1	1	4.2	0	0	0.0	1	1	1.4
血中副甲状腺ホルモン増加				1	1	4.2				1	1	1.4
筋骨格系および結合組織障害	1	1	4.2	1	1	4.2	1	1	4.3	3	3	4.2
骨痛				1	1	4.2				1	1	1.4
滑液包炎	1	1	4.2							1	1	1.4
四肢痛							1	1	4.3	1	1	1.4
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）	1	1	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.4
胃癌	1	1	4.2							1	1	1.4

パート 1：初期投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-21　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-2，パート 1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	2 mg 投与群 (N = 24)			4 mg 投与群 (N = 24)			6 mg 投与群 (N = 23)			JTZ-951 合計 (N = 71)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.3	1	1	1.4
手根管症候群							1	1	4.3	1	1	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	4.2	1	1	4.2	1	1	4.3	3	3	4.2
鼻閉	1	1	4.2							1	1	1.4
鼻そう痒症				1	1	4.2				1	1	1.4
口腔咽頭痛							1	1	4.3	1	1	1.4
皮膚および皮下組織障害	2	2	8.3	0	0	0.0	1	1	4.3	3	3	4.2
皮膚炎							1	1	4.3	1	1	1.4
皮脂欠乏性湿疹	1	1	4.2							1	1	1.4
そう痒症	1	1	4.2							1	1	1.4
血管障害	1	1	4.2	1	1	4.2	1	1	4.3	3	3	4.2
血腫							1	1	4.3	1	1	1.4
高血圧				1	1	4.2				1	1	1.4
起立性低血圧	1	1	4.2							1	1	1.4

パート 1：初期投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-22　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-2，パート 2 移行被験者）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	JTZ-951 継続投与群　(N = 50)		
	件数	例数	%
合計	186	44	88.0
心臓障害	5	3	6.0
急性心筋梗塞	1	1	2.0
完全房室ブロック	1	1	2.0
心不全	1	1	2.0
冠動脈狭窄	1	1	2.0
上室性頻脈	1	1	2.0
眼障害	7	7	14.0
白内障	1	1	2.0
結膜出血	2	2	4.0
アレルギー性結膜炎	1	1	2.0
黄斑線維症	1	1	2.0
黄斑浮腫	1	1	2.0
網膜静脈閉塞	1	1	2.0
胃腸障害	27	16	32.0
便秘	2	2	4.0
下痢	10	6	12.0
腸憩室	1	1	2.0
胃腸障害	1	1	2.0
歯肉出血	1	1	2.0
大腸ポリープ	1	1	2.0
口唇上皮剥脱	1	1	2.0
悪心	2	2	4.0
肛門周囲痛	1	1	2.0
嘔吐	7	7	14.0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	8.0
無力症	1	1	2.0
胸痛	1	1	2.0
穿刺部位疼痛	1	1	2.0
穿刺部位腫脹	1	1	2.0
肝胆道系障害	2	2	4.0
胆石症	1	1	2.0
胆嚢ポリープ	1	1	2.0
免疫系障害	2	2	4.0
季節性アレルギー	2	2	4.0

パート 2：継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 14.8.1.3

付表 2.7.6.23-22　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-2，パート 2 移行被験者）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	JTZ-951 継続投与群　(N = 50)		
	件数	例数	%
感染症および寄生虫症	48	22	44.0
気管支炎	1	1	2.0
気管支肺炎	1	1	2.0
膀胱炎	1	1	2.0
胃腸炎	2	1	2.0
歯肉炎	1	1	2.0
麦粒腫	1	1	2.0
インフルエンザ	1	1	2.0
鼻咽頭炎	29	20	40.0
爪真菌症	1	1	2.0
爪囲炎	1	1	2.0
咽頭炎	2	2	4.0
肺炎	1	1	2.0
腎盂腎炎	1	1	2.0
上気道感染	5	2	4.0
傷害、中毒および処置合併症	28	18	36.0
節足動物刺傷	1	1	2.0
挫傷	11	6	12.0
擦過傷	4	3	6.0
腓骨骨折	1	1	2.0
足骨折	1	1	2.0
靭帯捻挫	2	2	4.0
処置による低血圧	1	1	2.0
シャント閉塞	2	2	4.0
シャント狭窄	1	1	2.0
皮下血腫	1	1	2.0
熱傷	1	1	2.0
創傷	2	2	4.0
臨床検査	8	7	14.0
血中副甲状腺ホルモン増加	1	1	2.0
血中リン減少	1	1	2.0
血中カリウム増加	2	1	2.0
フィブリンＤダイマー増加	3	3	6.0
肝機能検査異常	1	1	2.0
代謝および栄養障害	5	4	8.0
食欲減退	1	1	2.0
高リン酸塩血症	3	3	6.0
高尿酸血症	1	1	2.0

パート 2：継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 14.8.1.3

付表 2.7.6.23-22　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-2，パート 2 移行被験者）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	JTZ-951 継続投与群　(N = 50)		
	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害	17	13	26.0
アミロイド関節症	1	1	2.0
関節痛	1	1	2.0
関節炎	1	1	2.0
背部痛	3	3	6.0
滑液包炎	1	1	2.0
側腹部痛	1	1	2.0
腰部脊柱管狭窄症	1	1	2.0
筋肉痛	1	1	2.0
変形性関節症	1	1	2.0
四肢痛	3	3	6.0
関節周囲炎	1	1	2.0
滑液嚢腫	1	1	2.0
弾発指	1	1	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)	2	2	4.0
真珠腫	1	1	2.0
直腸 S 状結腸癌	1	1	2.0
神経系障害	5	5	10.0
脳梗塞	1	1	2.0
頭痛	2	2	4.0
意識消失	1	1	2.0
第 7 脳神経麻痺	1	1	2.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	8	16.0
喘息	1	1	2.0
咳嗽	1	1	2.0
喀血	1	1	2.0
口腔咽頭痛	2	2	4.0
肺腫瘤	1	1	2.0
鼻漏	1	1	2.0
睡眠時無呼吸症候群	1	1	2.0
皮膚および皮下組織障害	10	7	14.0
皮膚炎	2	1	2.0
湿疹	1	1	2.0
皮脂欠乏性湿疹	1	1	2.0
皮下出血	1	1	2.0
そう痒症	4	3	6.0
全身性そう痒症	1	1	2.0
血管障害	8	6	12.0
血腫	1	1	2.0
高血圧	3	3	6.0
内出血	2	2	4.0
末梢動脈閉塞性疾患	2	1	2.0

パート 2：継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-3 14.8.1.3

付表 2.7.6.23-23　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-3，パート 1）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/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)			JTZ-951 合計 (N = 63)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	23	14	63.6	13	7	33.3	20	12	60.0	17	12	54.5	50	31	49.2
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.0	0	0	0.0	1	1	1.6
回転性めまい							1	1	5.0				1	1	1.6
眼障害	0	0	0.0	1	1	4.8	0	0	0.0	1	1	4.5	2	2	3.2
網膜動脈閉塞										1	1	4.5	1	1	1.6
網膜出血				1	1	4.8							1	1	1.6
胃腸障害	6	4	18.2	4	3	14.3	4	3	15.0	1	1	4.5	9	7	11.1
便秘	1	1	4.5	2	2	9.5	1	1	5.0				3	3	4.8
齲歯							1	1	5.0				1	1	1.6
下痢							2	2	10.0				2	2	3.2
軟便				1	1	4.8							1	1	1.6
胃食道逆流性疾患	1	1	4.5												
悪心	2	1	4.5	1	1	4.8							1	1	1.6
口腔内不快感	1	1	4.5												
歯周病										1	1	4.5	1	1	1.6
嘔吐	1	1	4.5												
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	9.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位疼痛	1	1	4.5												
血管穿刺部位内出血	1	1	4.5												
感染症および寄生虫症	7	6	27.3	2	2	9.5	6	5	25.0	3	3	13.6	11	10	15.9
気管支炎	1	1	4.5												
膀胱炎	2	1	4.5				1	1	5.0				1	1	1.6
ウイルス性胃腸炎	1	1	4.5												
鼻咽頭炎	3	3	13.6	2	2	9.5	3	3	15.0	3	3	13.6	8	8	12.7
肺炎							1	1	5.0				1	1	1.6
上気道感染							1	1	5.0				1	1	1.6
傷害、中毒および処置合併症	2	1	4.5	2	2	9.5	3	2	10.0	5	3	13.6	10	7	11.1
挫傷	1	1	4.5				1	1	5.0				1	1	1.6
擦過傷	1	1	4.5							1	1	4.5	1	1	1.6
足骨折				1	1	4.8							1	1	1.6
シャント閉塞							1	1	5.0	3	1	4.5	4	2	3.2
シャント狭窄				1	1	4.8				1	1	4.5	2	2	3.2
腱損傷							1	1	5.0				1	1	1.6
臨床検査	1	1	4.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.5	1	1	1.6
フィブリン D ダイマー増加										1	1	4.5	1	1	1.6
肝酵素上昇	1	1	4.5												

パート 1：初期投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-23　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-3，パート 1）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/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)			JTZ-951 合計 (N = 63)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	5.0	1	1	4.5	2	2	3.2
鼠径部痛										1	1	4.5	1	1	1.6
変形性脊椎症							1	1	5.0				1	1	1.6
神経系障害	1	1	4.5	0	0	0.0	1	1	5.0	2	2	9.1	3	3	4.8
大脳基底核梗塞										1	1	4.5	1	1	1.6
脳梗塞	1	1	4.5												
頭痛										1	1	4.5	1	1	1.6
下肢静止不能症候群							1	1	5.0				1	1	1.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	4.5	3	3	14.3	1	1	5.0	1	1	4.5	5	5	7.9
咳嗽				1	1	4.8							1	1	1.6
口腔咽頭痛	1	1	4.5	1	1	4.8	1	1	5.0	1	1	4.5	3	3	4.8
肺腫瘤				1	1	4.8							1	1	1.6
皮膚および皮下組織障害	3	3	13.6	1	1	4.8	3	3	15.0	1	1	4.5	5	5	7.9
皮膚炎										1	1	4.5	1	1	1.6
接触性皮膚炎				1	1	4.8	1	1	5.0				2	2	3.2
湿疹	1	1	4.5												
皮下出血	1	1	4.5												
そう痒症							1	1	5.0				1	1	1.6
皮膚剥脱	1	1	4.5												
蕁麻疹							1	1	5.0				1	1	1.6
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	4.5	1	1	1.6
高血圧										1	1	4.5	1	1	1.6

パート 1：初期投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-24　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-3，パート 2 移行被験者）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体 (N = 63)			プラセボ開始群 (N = 16)			JTZ-951 開始群 (N = 47)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
合計	268	60	95.2	71	15	93.8	197	45	95.7
血液およびリンパ系障害	2	2	3.2	1	1	6.3	1	1	2.1
線溶亢進	1	1	1.6	1	1	6.3			
鉄欠乏性貧血	1	1	1.6				1	1	2.1
心臓障害	4	2	3.2	3	1	6.3	1	1	2.1
心房細動	1	1	1.6	1	1	6.3			
徐脈性不整脈	1	1	1.6				1	1	2.1
冠動脈狭窄	1	1	1.6	1	1	6.3			
心室性頻脈	1	1	1.6	1	1	6.3			
耳および迷路障害	3	3	4.8	1	1	6.3	2	2	4.3
回転性めまい	1	1	1.6				1	1	2.1
頭位性回転性めまい	2	2	3.2	1	1	6.3	1	1	2.1
内分泌障害	1	1	1.6	0	0	0.0	1	1	2.1
続発性副甲状腺機能亢進症	1	1	1.6				1	1	2.1
眼障害	5	5	7.9	2	2	12.5	3	3	6.4
アレルギー性結膜炎	1	1	1.6	1	1	6.3			
眼乾燥	1	1	1.6	1	1	6.3			
後嚢部混濁	1	1	1.6				1	1	2.1
網膜出血	1	1	1.6				1	1	2.1
硝子体浮遊物	1	1	1.6				1	1	2.1
胃腸障害	43	25	39.7	16	8	50.0	27	17	36.2
腹部不快感	3	2	3.2				3	2	4.3
腹痛	1	1	1.6				1	1	2.1
下腹部痛	1	1	1.6				1	1	2.1
慢性胃炎	3	3	4.8	1	1	6.3	2	2	4.3
便秘	7	7	11.1	2	2	12.5	5	5	10.6
齲歯	2	2	3.2				2	2	4.3
下痢	5	5	7.9	2	2	12.5	3	3	6.4
十二指腸ポリープ	1	1	1.6	1	1	6.3			
十二指腸炎	1	1	1.6	1	1	6.3			
消化不良	1	1	1.6				1	1	2.1
軟便	2	1	1.6				2	1	2.1
胃ポリープ	1	1	1.6	1	1	6.3			
胃炎	1	1	1.6				1	1	2.1
胃食道逆流性疾患	3	3	4.8	2	2	12.5	1	1	2.1
大腸ポリープ	2	2	3.2	2	2	12.5			
口腔内出血	1	1	1.6				1	1	2.1
悪心	1	1	1.6	1	1	6.3			
食道ポリープ	1	1	1.6				1	1	2.1
歯周病	1	1	1.6				1	1	2.1
口内炎	1	1	1.6				1	1	2.1
嘔吐	4	3	4.8	3	2	12.5	1	1	2.1

パート 2：継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 14.8.1.3

付表 2.7.6.23-24 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-3，パート 2 移行被験者）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体（N = 63）			プラセボ開始群 (N = 16)			JTZ-951 開始群 (N = 47)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	6.3	1	1	6.3	3	3	6.4
倦怠感	1	1	1.6				1	1	2.1
末梢性浮腫	1	1	1.6	1	1	6.3			
穿刺部位疼痛	1	1	1.6				1	1	2.1
血管穿刺部位腫脹	1	1	1.6				1	1	2.1
感染症および寄生虫症	79	41	65.1	14	10	62.5	65	31	66.0
気管支炎	2	2	3.2				2	2	4.3
結膜炎	1	1	1.6				1	1	2.1
膀胱炎	4	3	4.8	2	1	6.3	2	2	4.3
胃腸炎	1	1	1.6				1	1	2.1
ヘリコバクター感染	1	1	1.6	1	1	6.3			
帯状疱疹	1	1	1.6				1	1	2.1
インフルエンザ	2	2	3.2				2	2	4.3
鼻咽頭炎	46	29	46.0	10	9	56.3	36	20	42.6
口腔ヘルペス	2	2	3.2				2	2	4.3
咽頭炎	3	3	4.8	1	1	6.3	2	2	4.3
肺炎	3	3	4.8				3	3	6.4
穿刺部位感染	1	1	1.6				1	1	2.1
シャント感染	1	1	1.6				1	1	2.1
扁桃炎	1	1	1.6				1	1	2.1
上気道感染	10	7	11.1				10	7	14.9
傷害、中毒および処置合併症	40	23	36.5	15	8	50.0	25	15	31.9
節足動物刺傷	1	1	1.6	1	1	6.3			
咬刺傷	2	1	1.6	2	1	6.3			
挫傷	6	4	6.3	2	2	12.5	4	2	4.3
擦過傷	5	5	7.9	2	2	12.5	3	3	6.4
足骨折	2	2	3.2				2	2	4.3
損傷	1	1	1.6				1	1	2.1
靭帯捻挫	1	1	1.6				1	1	2.1
下肢骨折	1	1	1.6				1	1	2.1
処置による高血圧	1	1	1.6	1	1	6.3			
処置による低血圧	1	1	1.6				1	1	2.1
シャント閉塞	4	2	3.2				4	2	4.3
シャント狭窄	5	3	4.8	2	1	6.3	3	2	4.3
頚椎部脊髄損傷	1	1	1.6	1	1	6.3			
皮下血腫	1	1	1.6				1	1	2.1
硬膜下血腫	1	1	1.6	1	1	6.3			
腱損傷	1	1	1.6				1	1	2.1
熱傷	2	2	3.2				2	2	4.3
創傷	4	4	6.3	3	3	18.8	1	1	2.1

パート 2：継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 14.8.1.3

付表 2.7.6.23-24 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-3，パート 2 移行被験者）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体 (N = 63)			プラセボ開始群 (N = 16)			JTZ-951 開始群 (N = 47)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
臨床検査	11	8	12.7	3	2	12.5	8	6	12.8
血中カルシウム増加	1	1	1.6				1	1	2.1
血中フィブリノゲン増加	1	1	1.6				1	1	2.1
血圧低下	1	1	1.6				1	1	2.1
C-反応性蛋白増加	4	3	4.8	1	1	6.3	3	2	4.3
フィブリン D ダイマー増加	3	3	4.8	1	1	6.3	2	2	4.3
ヘモグロビン減少	1	1	1.6	1	1	6.3			
代謝および栄養障害	6	5	7.9	1	1	6.3	5	4	8.5
食欲減退	1	1	1.6	1	1	6.3			
糖尿病	1	1	1.6				1	1	2.1
葉酸欠乏	1	1	1.6				1	1	2.1
高リン酸塩血症	2	2	3.2				2	2	4.3
高尿酸血症	1	1	1.6				1	1	2.1
筋骨格系および結合組織障害	21	19	30.2	3	3	18.8	18	16	34.0
関節痛	4	4	6.3				4	4	8.5
関節炎	1	1	1.6				1	1	2.1
背部痛	3	3	4.8	1	1	6.3	2	2	4.3
坐骨部痛	1	1	1.6				1	1	2.1
筋痙縮	3	3	4.8	1	1	6.3	2	2	4.3
筋骨格痛	1	1	1.6				1	1	2.1
筋肉痛	2	2	3.2	1	1	6.3	1	1	2.1
筋膜疼痛症候群	1	1	1.6				1	1	2.1
頚部痛	2	2	3.2				2	2	4.3
変形性脊椎症	1	1	1.6				1	1	2.1
滑液嚢腫	1	1	1.6				1	1	2.1
弾発指	1	1	1.6				1	1	2.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	1	1.6	0	0	0.0	2	1	2.1
大腸腺腫	1	1	1.6				1	1	2.1
結腸癌	1	1	1.6				1	1	2.1
神経系障害	12	11	17.5	5	5	31.3	7	6	12.8
脳血腫	1	1	1.6	1	1	6.3			
浮動性めまい	3	3	4.8	2	2	12.5	1	1	2.1
異常感覚	1	1	1.6	1	1	6.3			
頭痛	3	2	3.2				3	2	4.3
意識消失	1	1	1.6	1	1	6.3			
脊髄症	1	1	1.6				1	1	2.1
下肢静止不能症候群	1	1	1.6				1	1	2.1
足根管症候群	1	1	1.6				1	1	2.1
精神障害	2	2	3.2	1	1	6.3	1	1	2.1
不眠症	2	2	3.2	1	1	6.3	1	1	2.1

パート 2：継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 14.8.1.3

付表 2.7.6.23-24 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA3-3，パート 2 移行被験者）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.18.0) SOC/PT	継続投与期移行被験者 全体 (N = 63)			プラセボ開始群 (N = 16)			JTZ-951 開始群 (N = 47)		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
生殖系および乳房障害	1	1	1.6	1	1	6.3	0	0	0.0
不正子宮出血	1	1	1.6	1	1	6.3			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	8	12.7	0	0	0.0	10	8	17.0
咳嗽	2	2	3.2				2	2	4.3
鼻出血	1	1	1.6				1	1	2.1
口腔咽頭痛	5	5	7.9				5	5	10.6
肺腫瘤	1	1	1.6				1	1	2.1
アレルギー性鼻炎	1	1	1.6				1	1	2.1
皮膚および皮下組織障害	19	18	28.6	3	3	18.8	16	15	31.9
皮脂欠乏症	2	2	3.2	1	1	6.3	1	1	2.1
褥瘡性潰瘍	1	1	1.6				1	1	2.1
皮膚炎	1	1	1.6				1	1	2.1
接触性皮膚炎	3	3	4.8				3	3	6.4
皮膚乾燥	2	2	3.2				2	2	4.3
皮下出血	1	1	1.6				1	1	2.1
爪床出血	1	1	1.6				1	1	2.1
そう痒症	5	5	7.9	1	1	6.3	4	4	8.5
皮膚亀裂	1	1	1.6				1	1	2.1
蕁麻疹	2	2	3.2	1	1	6.3	1	1	2.1
血管障害	3	3	4.8	1	1	6.3	2	2	4.3
高血圧	3	3	4.8	1	1	6.3	2	2	4.3

パート 2：継続投与期
安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-3 14.8.1.3

付表 2.7.6.23-25　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-2）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N＝136）	
	件数	例数(%)
合計	855	133 (97.8)
心臓障害	13	9 (6.6)
狭心症	4	1 (0.7)
大動脈弁狭窄	1	1 (0.7)
不整脈	1	1 (0.7)
徐脈	1	1 (0.7)
心筋虚血	1	1 (0.7)
動悸	1	1 (0.7)
心嚢液貯留	1	1 (0.7)
上室性期外収縮	1	1 (0.7)
頻脈	2	2 (1.5)
耳および迷路障害	8	7 (5.1)
片耳難聴	1	1 (0.7)
突発性難聴	1	1 (0.7)
回転性めまい	3	2 (1.5)
頭位性回転性めまい	3	3 (2.2)
内分泌障害	2	2 (1.5)
無排卵性周期	1	1 (0.7)
甲状腺石灰化	1	1 (0.7)
眼障害	48	32 (23.5)
眼精疲労	2	2 (1.5)
白内障	4	4 (2.9)
結膜出血	7	6 (4.4)
結膜充血	1	1 (0.7)
角膜落屑	1	1 (0.7)
糖尿病性網膜浮腫	4	1 (0.7)
糖尿病網膜症	3	3 (2.2)
眼乾燥	7	7 (5.1)
眼脂	1	1 (0.7)
眼部腫脹	1	1 (0.7)
緑内障	1	1 (0.7)
流涙増加	1	1 (0.7)
黄斑円孔	1	1 (0.7)
黄斑浮腫	1	1 (0.7)
視神経乳頭出血	1	1 (0.7)
後嚢部混濁	2	2 (1.5)
点状角膜炎	1	1 (0.7)
網膜剥離	1	1 (0.7)
網膜滲出物	2	2 (1.5)
網膜出血	3	3 (2.2)
睫毛乱生	1	1 (0.7)
硝子体出血	1	1 (0.7)
硝子体混濁	1	1 (0.7)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-25 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-2）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N＝136）	
	件数	例数(%)
胃腸障害	124	67 (49.3)
腹部不快感	2	2 (1.5)
腹痛	1	1 (0.7)
上腹部痛	2	2 (1.5)
バレット食道	1	1 (0.7)
口唇炎	1	1 (0.7)
慢性胃炎	3	3 (2.2)
便秘	8	7 (5.1)
齲歯	7	6 (4.4)
下痢	34	23 (16.9)
消化不良	2	2 (1.5)
小腸炎	1	1 (0.7)
腸炎	1	1 (0.7)
胃ポリープ	5	5 (3.7)
胃潰瘍	1	1 (0.7)
胃炎	5	4 (2.9)
びらん性胃炎	2	2 (1.5)
胃腸出血	2	2 (1.5)
胃食道逆流性疾患	4	4 (2.9)
痔核	3	3 (2.2)
裂孔ヘルニア	1	1 (0.7)
大腸ポリープ	2	2 (1.5)
口唇びらん	1	1 (0.7)
メレナ	1	1 (0.7)
悪心	5	5 (3.7)
膵石灰化	1	1 (0.7)
膵嚢胞	1	1 (0.7)
歯周病	2	2 (1.5)
肛門周囲痛	1	1 (0.7)
唾液腺結石	1	1 (0.7)
口内炎	3	3 (2.2)
歯痛	2	2 (1.5)
嘔吐	18	12 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	10 (7.4)
異常感	1	1 (0.7)
浮腫	1	1 (0.7)
腎疾患による浮腫	1	1 (0.7)
末梢腫脹	1	1 (0.7)
穿刺部位出血	1	1 (0.7)
穿刺部位疼痛	3	2 (1.5)
穿刺部位腫脹	1	1 (0.7)
発熱	1	1 (0.7)
口渇	1	1 (0.7)
血管穿刺部位血腫	1	1 (0.7)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-25 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-2）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 136)	
	件数	例数(%)
肝胆道系障害	9	9 (6.6)
胆管閉塞	1	1 (0.7)
胆管炎	3	3 (2.2)
慢性胆嚢炎	1	1 (0.7)
胆嚢ポリープ	2	2 (1.5)
出血性肝嚢胞	1	1 (0.7)
肝嚢胞	1	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	201	91 (66.9)
気管支炎	7	6 (4.4)
蜂巣炎	2	2 (1.5)
結膜炎	5	4 (2.9)
ウイルス性結膜炎	1	1 (0.7)
膀胱炎	4	3 (2.2)
爪の皮膚糸状菌症	1	1 (0.7)
心内膜炎	1	1 (0.7)
感染性腸炎	2	2 (1.5)
胃腸炎	10	8 (5.9)
歯肉炎	1	1 (0.7)
麦粒腫	1	1 (0.7)
インフルエンザ	9	9 (6.6)
爪感染	1	1 (0.7)
鼻前庭炎	1	1 (0.7)
膿瘍	1	1 (0.7)
爪囲炎	1	1 (0.7)
歯周炎	6	6 (4.4)
咽頭炎	15	9 (6.6)
肺炎	6	4 (2.9)
レジオネラ菌性肺炎	1	1 (0.7)
穿刺部位感染	3	3 (2.2)
化膿	3	2 (1.5)
鼻炎	3	3 (2.2)
シャント感染	2	2 (1.5)
皮下組織膿瘍	1	1 (0.7)
ウイルス性上気道感染	112	67 (49.3)
創傷感染	1	1 (0.7)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-25 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-2）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N＝136）	
	件数	例数(%)
傷害、中毒および処置合併症	144	64 (47.1)
足関節部骨折	1	1 (0.7)
節足動物刺傷	5	4 (2.9)
第２度熱傷	1	1 (0.7)
鎖骨骨折	1	1 (0.7)
挫傷	33	23 (16.9)
上顆炎	1	1 (0.7)
擦過傷	13	12 (8.8)
転倒	6	2 (1.5)
大腿骨頚部骨折	1	1 (0.7)
腓骨骨折	1	1 (0.7)
熱中症	1	1 (0.7)
上腕骨骨折	1	1 (0.7)
関節脱臼	1	1 (0.7)
裂傷	2	2 (1.5)
靭帯捻挫	1	1 (0.7)
四肢損傷	1	1 (0.7)
処置による低血圧	5	4 (2.9)
シャント瘤	1	1 (0.7)
シャント機能不全	1	1 (0.7)
シャント閉塞	11	10 (7.4)
シャント狭窄	42	20 (14.7)
皮膚擦過傷	1	1 (0.7)
脊椎圧迫骨折	2	2 (1.5)
皮下血腫	4	4 (2.9)
硬膜下血腫	1	1 (0.7)
歯牙破折	1	1 (0.7)
ワクチン接種合併症	1	1 (0.7)
創傷	3	3 (2.2)
創合併症	1	1 (0.7)
臨床検査	9	7 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (0.7)
血中ブドウ糖増加	1	1 (0.7)
血圧低下	1	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	1	1 (0.7)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	1 (0.7)
好酸球数増加	1	1 (0.7)
ヘリコバクター検査陽性	1	1 (0.7)
白血球数増加	1	1 (0.7)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-25 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-2）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N＝136）	
	件数	例数(%)
代謝および栄養障害	18	13 (9.6)
脱水	1	1 (0.7)
糖尿病	1	1 (0.7)
体液貯留	2	2 (1.5)
痛風	2	2 (1.5)
高カリウム血症	2	2 (1.5)
高リン酸塩血症	1	1 (0.7)
低血糖	8	3 (2.2)
2 型糖尿病	1	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	82	51 (37.5)
関節痛	11	6 (4.4)
背部痛	10	10 (7.4)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1 (0.7)
軟骨痛	1	1 (0.7)
椎間板突出	1	1 (0.7)
関節拘縮	1	1 (0.7)
関節腫脹	2	2 (1.5)
四肢腫瘤	1	1 (0.7)
腰部脊柱管狭窄症	1	1 (0.7)
筋固縮	1	1 (0.7)
筋痙縮	13	11 (8.1)
筋力低下	2	2 (1.5)
筋骨格系胸痛	1	1 (0.7)
筋骨格痛	4	4 (2.9)
筋骨格硬直	2	2 (1.5)
筋肉痛	7	7 (5.1)
頚部痛	1	1 (0.7)
変形性関節症	3	3 (2.2)
骨粗鬆症	2	2 (1.5)
四肢痛	7	7 (5.1)
関節周囲炎	2	2 (1.5)
脊柱管狭窄症	2	2 (1.5)
変形性脊椎症	2	2 (1.5)
脊椎すべり症	1	1 (0.7)
腱鞘炎	1	1 (0.7)
弾発指	2	2 (1.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7	7 (5.1)
大腸腺腫	1	1 (0.7)
結腸癌	1	1 (0.7)
胃癌	1	1 (0.7)
声門癌	1	1 (0.7)
脂肪腫	1	1 (0.7)
良性副甲状腺腫瘍	1	1 (0.7)
皮膚乳頭腫	1	1 (0.7)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-25 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-2）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N = 136）	
	件数	例数(%)
神経系障害	32	25 (18.4)
脳幹梗塞	1	1 (0.7)
頚動脈狭窄	1	1 (0.7)
手根管症候群	2	2 (1.5)
大脳萎縮	1	1 (0.7)
脳梗塞	3	3 (2.2)
頚腕症候群	1	1 (0.7)
レヴィ小体型認知症	1	1 (0.7)
糖尿病性ニューロパチー	1	1 (0.7)
注意力障害	1	1 (0.7)
浮動性めまい	7	5 (3.7)
味覚異常	1	1 (0.7)
頭痛	2	2 (1.5)
意識消失	2	2 (1.5)
片頭痛	2	2 (1.5)
嗅覚錯誤	1	1 (0.7)
下肢静止不能症候群	1	1 (0.7)
失神	1	1 (0.7)
緊張性頭痛	1	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	1	1 (0.7)
三叉神経痛	1	1 (0.7)
製品の問題	1	1 (0.7)
医療機器位置異常	1	1 (0.7)
精神障害	6	6 (4.4)
不眠症	5	5 (3.7)
身体症状症	1	1 (0.7)
腎および尿路障害	1	1 (0.7)
腎嚢胞出血	1	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	3	3 (2.2)
良性前立腺肥大症	1	1 (0.7)
不正子宮出血	1	1 (0.7)
前立腺炎	1	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42	30 (22.1)
喘息	1	1 (0.7)
無気肺	1	1 (0.7)
咳嗽	3	3 (2.2)
鼻出血	1	1 (0.7)
鼻の炎症	1	1 (0.7)
口腔咽頭痛	4	4 (2.9)
胸水	2	2 (1.5)
肺うっ血	1	1 (0.7)
アレルギー性鼻炎	2	2 (1.5)
睡眠時無呼吸症候群	1	1 (0.7)
痰貯留	2	1 (0.7)
上気道の炎症	23	17 (12.5)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-25 有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-2）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群（N = 136）	
	件数	例数(%)
皮膚および皮下組織障害	65	44 (32.4)
ざ瘡	1	1 (0.7)
水疱	1	1 (0.7)
皮膚嚢腫	2	2 (1.5)
接触皮膚炎	7	7 (5.1)
湿疹	11	10 (7.4)
皮脂欠乏性湿疹	1	1 (0.7)
皮下出血	6	6 (4.4)
過角化	5	4 (2.9)
嵌入爪	2	1 (0.7)
爪床出血	1	1 (0.7)
爪甲鉤弯症	1	1 (0.7)
痒疹	2	1 (0.7)
そう痒症	5	5 (3.7)
紫斑	2	2 (1.5)
発疹	2	2 (1.5)
皮膚びらん	3	2 (1.5)
皮膚剥脱	10	9 (6.6)
皮膚潰瘍	1	1 (0.7)
蕁麻疹	1	1 (0.7)
乾皮症	1	1 (0.7)
血管障害	28	24 (17.6)
血腫	2	2 (1.5)
出血	4	4 (2.9)
高血圧	7	7 (5.1)
低血圧	1	1 (0.7)
内出血	7	6 (4.4)
起立性低血圧	2	2 (1.5)
末梢動脈閉塞性疾患	2	2 (1.5)
ショック	1	1 (0.7)
静脈瘤	1	1 (0.7)
静脈閉塞	1	1 (0.7)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-5 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-26　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-5）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 87)		DA 投与群 (N = 86)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	246	76 (87.4)	247	72 (83.7)
血液およびリンパ系障害	1	1 (1.1)	0	0 (0.0)
リンパ節炎	1	1 (1.1)		
心臓障害	2	2 (2.3)	5	4 (4.7)
急性心筋梗塞	1	1 (1.1)		
狭心症			1	1 (1.2)
不整脈			1	1 (1.2)
うっ血性心不全			2	1 (1.2)
僧帽弁閉鎖不全症	1	1 (1.1)		
動悸			1	1 (1.2)
耳および迷路障害	3	3 (3.4)	2	2 (2.3)
耳管開放	1	1 (1.1)		
回転性めまい	2	2 (2.3)	1	1 (1.2)
頭位性回転性めまい			1	1 (1.2)
眼障害	13	9 (10.3)	8	8 (9.3)
無水晶体眼			1	1 (1.2)
眼瞼炎			1	1 (1.2)
白内障			1	1 (1.2)
網脈絡膜症	1	1 (1.1)		
結膜出血	3	1 (1.1)		
結膜充血	1	1 (1.1)		
糖尿病網膜症	1	1 (1.1)		
眼乾燥	2	2 (2.3)		
眼痛			1	1 (1.2)
黄斑浮腫	1	1 (1.1)		
眼充血			1	1 (1.2)
網膜出血	3	3 (3.4)	3	3 (3.5)
硝子体出血	1	1 (1.1)		

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-4 14.3.1.3

付表 2.7.6.23-26　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-5）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 87)		DA 投与群 (N = 86)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
胃腸障害	36	25 (28.7)	34	17 (19.8)
腹部不快感	1	1 (1.1)	2	1 (1.2)
腹部膨満	1	1 (1.1)		
腹痛	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)
下腹部痛	2	2 (2.3)		
上腹部痛	1	1 (1.1)		
慢性胃炎			1	1 (1.2)
大腸炎	1	1 (1.1)		
便秘	3	3 (3.4)	1	1 (1.2)
齲歯			1	1 (1.2)
糖尿病性胃腸障害			1	1 (1.2)
下痢	3	2 (2.3)	7	4 (4.7)
腸炎	2	2 (2.3)	2	2 (2.3)
びらん性十二指腸炎	1	1 (1.1)		
胃炎	1	1 (1.1)	1	1 (1.2)
びらん性胃炎			1	1 (1.2)
胃食道逆流性疾患	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)
舌炎			1	1 (1.2)
血便排泄			1	1 (1.2)
痔核	1	1 (1.1)	1	1 (1.2)
大腸ポリープ	3	3 (3.4)	1	1 (1.2)
メレナ			1	1 (1.2)
悪心	3	3 (3.4)	1	1 (1.2)
歯周病	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)
口内炎	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)
嘔吐	9	9 (10.3)	3	2 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	4 (4.6)	3	3 (3.5)
腋窩痛	1	1 (1.1)		
小結節	1	1 (1.1)		
末梢腫脹	1	1 (1.1)		
発熱	2	2 (2.3)	1	1 (1.2)
血管穿刺部位そう痒感			2	2 (2.3)
肝胆道系障害	1	1 (1.1)	1	1 (1.2)
肝硬変	1	1 (1.1)		
肝機能異常			1	1 (1.2)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-4 14.3.1.3

付表 2.7.6.23-26　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-5）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 87)		DA 投与群 (N = 86)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
感染症および寄生虫症	67	41 (47.1)	76	43 (50.0)
虫垂炎			1	1 (1.2)
気管支炎	4	3 (3.4)	2	1 (1.2)
膀胱炎	1	1 (1.1)	1	1 (1.2)
糖尿病性壊疽			1	1 (1.2)
憩室炎	2	1 (1.1)		
胃腸炎	5	5 (5.7)		
ウイルス性胃腸炎			1	1 (1.2)
ヘリコバクター感染			1	1 (1.2)
単純ヘルペス			2	1 (1.2)
麦粒腫			1	1 (1.2)
インフルエンザ	8	8 (9.2)	5	5 (5.8)
食道カンジダ症			1	1 (1.2)
口腔ヘルペス	1	1 (1.1)		
外耳炎			3	2 (2.3)
爪囲炎			2	2 (2.3)
歯周炎	2	2 (2.3)	1	1 (1.2)
咽頭炎	4	4 (4.6)		
偽膜性大腸炎	1	1 (1.1)		
腎盂腎炎	1	1 (1.1)		
皮膚感染			1	1 (1.2)
白癬感染			1	1 (1.2)
手白癬			1	1 (1.2)
扁桃炎	1	1 (1.1)		
ウイルス性上気道感染	37	28 (32.2)	51	33 (38.4)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-4 14.3.1.3

付表 2.7.6.23-26　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-5）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 87)		DA 投与群 (N = 86)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
傷害、中毒および処置合併症	35	24 (27.6)	40	29 (33.7)
口腔熱傷	1	1 (1.1)		
凍瘡			1	1 (1.2)
鎖骨骨折			1	1 (1.2)
挫傷	8	5 (5.7)	3	3 (3.5)
上顎炎	1	1 (1.1)		
擦過傷	3	2 (2.3)	4	4 (4.7)
転倒	1	1 (1.1)		
大腿骨骨折			1	1 (1.2)
足骨折			1	1 (1.2)
熱中症			1	1 (1.2)
裂傷	1	1 (1.1)	1	1 (1.2)
靭帯捻挫	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)
四肢損傷	2	1 (1.1)	1	1 (1.2)
処置による低血圧	3	3 (3.4)	6	4 (4.7)
肋骨骨折			1	1 (1.2)
シャント閉塞	4	4 (4.6)	4	4 (4.7)
シャント狭窄	6	5 (5.7)	10	9 (10.5)
腱断裂			1	1 (1.2)
熱傷	1	1 (1.1)	2	2 (2.3)
創傷	3	3 (3.4)		
臨床検査	11	7 (8.0)	6	6 (7.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1 (1.1)		
血中副甲状腺ホルモン増加	1	1 (1.1)		
血圧低下			1	1 (1.2)
血圧上昇	1	1 (1.1)		
C-反応性蛋白増加	2	2 (2.3)	2	2 (2.3)
心電図Ｔ波逆転	1	1 (1.1)		
フィブリンＤダイマー増加	2	2 (2.3)	1	1 (1.2)
肝機能検査異常			1	1 (1.2)
便潜血陽性	1	1 (1.1)	1	1 (1.2)
血小板数減少	1	1 (1.1)		
白血球数減少	1	1 (1.1)		
代謝および栄養障害	0	0 (0.0)	6	5 (5.8)
カルニチン欠損症			2	2 (2.3)
脂質異常症			1	1 (1.2)
高カリウム血症			1	1 (1.2)
高尿酸血症			1	1 (1.2)
低カルニチン血症			1	1 (1.2)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-4 14.3.1.3

付表 2.7.6.23-26　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-5）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 87)		DA 投与群 (N = 86)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	20	16 (18.4)	22	13 (15.1)
関節痛			5	4 (4.7)
関節炎	1	1 (1.1)	4	2 (2.3)
背部痛	7	6 (6.9)	3	3 (3.5)
椎間板突出	1	1 (1.1)		
腰部脊柱管狭窄症	1	1 (1.1)		
筋痙縮	2	2 (2.3)		
筋骨格系胸痛			1	1 (1.2)
筋骨格痛	2	2 (2.3)	1	1 (1.2)
頚部痛			1	1 (1.2)
変形性関節症	1	1 (1.1)	1	1 (1.2)
四肢痛	2	2 (2.3)	4	4 (4.7)
脊柱管狭窄症			1	1 (1.2)
変形性脊椎症	1	1 (1.1)		
脊椎すべり症	1	1 (1.1)		
弾発指	1	1 (1.1)	1	1 (1.2)
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）	3	3 (3.4)	2	2 (2.3)
真珠腫	1	1 (1.1)		
膵管内乳頭粘液性腫瘍			1	1 (1.2)
腎盂の悪性新生物			1	1 (1.2)
皮膚の新生物	1	1 (1.1)		
腎癌	1	1 (1.1)		
神経系障害	8	7 (8.0)	3	3 (3.5)
脳出血	2	2 (2.3)		
糖尿病性ニューロパチー			1	1 (1.2)
浮動性めまい	2	2 (2.3)		
ジスキネジア	1	1 (1.1)		
熱性痙攣	1	1 (1.1)		
頭痛			2	2 (2.3)
ラクナ梗塞	1	1 (1.1)		
下肢静止不能症候群	1	1 (1.1)		
精神障害	1	1 (1.1)	0	0 (0.0)
譫妄	1	1 (1.1)		
腎および尿路障害	4	3 (3.4)	1	1 (1.2)
排尿困難	1	1 (1.1)		
血尿	2	2 (2.3)	1	1 (1.2)
腎結石症	1	1 (1.1)		
生殖系および乳房障害	0	0 (0.0)	2	2 (2.3)
線維嚢胞性乳腺疾患			1	1 (1.2)
性器出血			1	1 (1.2)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-4 14.3.1.3

付表 2.7.6.23-26　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-5）（続き）

有害事象名 (MedDRA/J V.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N = 87)		DA 投与群 (N = 86)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	14 (16.1)	15	12 (14.0)
喘息			1	1 (1.2)
咳嗽	2	2 (2.3)	2	2 (2.3)
呼吸困難			1	1 (1.2)
鼻出血	2	2 (2.3)	1	1 (1.2)
口腔咽頭痛			1	1 (1.2)
胸水			1	1 (1.2)
誤嚥性肺炎	1	1 (1.1)		
肺うっ血			1	1 (1.2)
肺塞栓症	1	1 (1.1)		
アレルギー性鼻炎	2	2 (2.3)		
鼻漏	1	1 (1.1)		
上気道の炎症	7	5 (5.7)	7	6 (7.0)
皮膚および皮下組織障害	15	12 (13.8)	17	14 (16.3)
皮脂欠乏症			1	1 (1.2)
皮膚嚢腫			1	1 (1.2)
皮膚炎	2	1 (1.1)		
アレルギー性皮膚炎	1	1 (1.1)		
接触皮膚炎	1	1 (1.1)	4	4 (4.7)
湿疹			3	3 (3.5)
皮下出血	2	1 (1.1)		
過角化	1	1 (1.1)	3	3 (3.5)
そう痒症	3	3 (3.4)		
発疹			2	2 (2.3)
皮膚剥脱	3	3 (3.4)	1	1 (1.2)
皮膚潰瘍	1	1 (1.1)		
蕁麻疹			2	1 (1.2)
乾皮症	1	1 (1.1)		
血管障害	5	5 (5.7)	4	3 (3.5)
動脈閉塞性疾患			1	1 (1.2)
腕頭静脈狭窄	1	1 (1.1)		
出血	1	1 (1.1)		
高血圧	3	3 (3.4)	2	2 (2.3)
内出血			1	1 (1.2)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.1-4 14.3.1.3

付表 2.7.6.23-27　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-6）

有害事象名 (MedDRA/JV.20.0) SOC/PT	JTZ-951 投与群 (N=34)	
	件数	例数(%)
合計	104	29 (85.3)
心臓障害	4	2 (5.9)
房室ブロック	1	1 (2.9)
冠動脈狭窄	1	1 (2.9)
心膜炎	1	1 (2.9)
洞性頻脈	1	1 (2.9)
耳および迷路障害	2	2 (5.9)
回転性めまい	1	1 (2.9)
頭位性回転性めまい	1	1 (2.9)
内分泌障害	1	1 (2.9)
続発性副甲状腺機能亢進症	1	1 (2.9)
眼障害	4	3 (8.8)
白内障	1	1 (2.9)
後嚢部混濁	1	1 (2.9)
網膜出血	2	2 (5.9)
胃腸障害	16	12 (35.3)
腹部不快感	2	2 (5.9)
腹痛	2	2 (5.9)
齲歯	1	1 (2.9)
下痢	3	2 (5.9)
排便回数増加	1	1 (2.9)
胃食道逆流性疾患	2	2 (5.9)
悪心	1	1 (2.9)
歯周病	1	1 (2.9)
歯痛	1	1 (2.9)
嘔吐	2	2 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	4 (11.8)
医療機器関連合併症	1	1 (2.9)
末梢性浮腫	1	1 (2.9)
末梢腫脹	1	1 (2.9)
穿刺部位疼痛	1	1 (2.9)
血管穿刺部位そう痒感	1	1 (2.9)
肝胆道系障害	1	1 (2.9)
肝機能異常	1	1 (2.9)
免疫系障害	1	1 (2.9)
ワクチンアレルギー	1	1 (2.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-4 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-27　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-6）（続き）

有害事象名 (MedDRA/JV.20.0)	JTZ-951 投与群 (N=34)	
SOC/PT	件数	例数(%)
感染症および寄生虫症	17	14 (41.2)
気管支炎	2	2 (5.9)
胃腸炎	3	3 (8.8)
インフルエンザ	1	1 (2.9)
歯周炎	2	2 (5.9)
シャント感染	1	1 (2.9)
足部白癬	1	1 (2.9)
ウイルス性上気道感染	6	5 (14.7)
創傷感染	1	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	16	11 (32.4)
擦過傷	2	1 (2.9)
処置後合併症	1	1 (2.9)
処置による低血圧	1	1 (2.9)
シャント機能不全	1	1 (2.9)
シャント閉塞	2	2 (5.9)
シャント狭窄	5	5 (14.7)
熱傷	1	1 (2.9)
外傷性血腫	1	1 (2.9)
創傷	1	1 (2.9)
創合併症	1	1 (2.9)
臨床検査	9	6 (17.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (2.9)
血圧低下	1	1 (2.9)
血圧上昇	4	2 (5.9)
C-反応性蛋白増加	2	2 (5.9)
心電図 T 波逆転	1	1 (2.9)
代謝および栄養障害	4	4 (11.8)
脱水	2	2 (5.9)
高リン酸塩血症	2	2 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	6	5 (14.7)
肢径部痛	1	1 (2.9)
筋痙縮	1	1 (2.9)
四肢痛	2	2 (5.9)
関節周囲炎	2	2 (5.9)
神経系障害	1	1 (2.9)
頭痛	1	1 (2.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-4 14.4.1.3

付表 2.7.6.23-27　有害事象の発現例数及び発現件数（MBA4-6）（続き）

有害事象名 (MedDRA/JV.20.0)	JTZ-951 投与群 (N=34)	
SOC/PT	件数	例数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	8 (23.5)
鼻出血	2	2 (5.9)
鼻そう痒症	1	1 (2.9)
胸膜炎	3	2 (5.9)
肺うっ血	1	1 (2.9)
睡眠時無呼吸症候群	1	1 (2.9)
上気道の炎症	3	2 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	6	5 (14.7)
湿疹	1	1 (2.9)
皮下出血	1	1 (2.9)
爪床出血	1	1 (2.9)
そう痒症	1	1 (2.9)
皮膚びらん	1	1 (2.9)
皮膚剥脱	1	1 (2.9)

安全性解析対象集団
Source：CTD5.3.5.2-4 14.4.1.3

2.7.6.24 付録_死亡，重篤な副作用の叙述

2.7.6.24.1 付録_死亡の叙述

肺塞栓症

実施国：日本

治験の相：第 III 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：一般臨床試験（MBA4-3）

対象：腹膜透析患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：女性，5[redacted]歳

発現時投与量：0 mg（休薬中）

叙述:当該被験者は 2 mg/日で治験薬の投与を開始した後,本治験の用量調節基準に従い Day 106 に 8 mg/日まで増量された。その後 Day 236 から持続的に嘔気及び嘔吐があり，食事摂取困難となった。嘔気により水も 1 日 500 mL 未満の摂取となり，Day 246 に入院した。嘔気発現後，Day 238 から腹膜透析は 1 日おきの実施,Day 243 から入院までの 3 日間は腹膜透析を実施していなかった。入院以降，治験薬及び併用薬を服薬困難なため中断し，腹膜透析を再開した。Day 250 には嘔気症状が回復したため，治験薬を除く併用薬の投与を再開した。同日夕方，入浴時に倒れている当該被験者が発見され，心肺蘇生処置が行われた。肺動脈造影にて左肺動脈塞栓を確認，ヘパリン投与，カテーテル治療を行ったが，Day 251 に死亡した。本事象の重症度は高度であった。本事象に関連した臨床検査値の推移を表 2.7.6.24-1 に示した。

治験責任医師は，透析不十分や脱水状態など複合的な要因により血栓が形成された可能性はあるが，以下の 2 点の理由により本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

- 作用機序は異なるが，効能が同じである ESA の副作用として肺梗塞がある。
- 治験薬の予測できる有害事象として肺塞栓症がある。

Source：CTD 5.3.5.2-7 12.3.2

表 2.7.6.24-1　本事象（肺塞栓症）に関連した臨床検査値の推移（被験者識別コード [redacted]）

項目	測定日							
	Day −28 (Scr Visit)	Day 1 (Week 0)	Day 29 (Week 4)	Day 57 (Week 8)	Day 78 (Week 12)	Day 106 (Week 16)	Day 141 (Week 20)	Day 169 (Week 24)
Hb 濃度（g/dL）	11.6	11.3L	10.4L	8.7L	8.5L	8.8L	9.5L	10.6L
赤血球数（x10⁴/μL）	378L	378L	342L	290L	276L	284L	299L	339L
血小板数（x10¹⁰/L）	32.3	29.2	28.9	28.3	--	26.5	--	27.4
PT-INR	1.04	1.06	0.99	1.03	--	1.03	--	1.02
APTT（秒）	34.1	35.3	33.4	33.1	--	32.6	--	32.6
フィブリノゲン (mg/dL)	547H	640H	614H	550H	--	537H	--	568H
D ダイマー（μg/mL）	1.08H	1.17H	1.30H	1.32H	--	1.85H	--	1.65H

項目	測定日							
	Day 197 (Week 28)	Day 225 (Week 32)	Day 246*1	Day 247*1	Day 250*1			Day 251*1
					00:00*2	16:00*2	19:00*2	
Hb 濃度（g/dL）	10.1L	10.2L	11.8	11.5L	11.1L	7.8L	8.8L	7.2L
赤血球数（x10⁴/μL）	325L	330L	383L	370L	352L	250L	285L	239L
血小板数（x10¹⁰/L）	25.0	--	22.0	20.5	22.2	10.8L	17.2	6.9L
PT-INR	1.00	--	1.08	--	1.05	1.63H	1.66H	4.57H
APTT（秒）	34.1	--	23.1	--	25.9	>200.0H	>200.0H	>200.0H
フィブリノゲン (mg/dL)	470H	--	401.0H	--	483.0H	299.0	290.0	111.0L
D ダイマー（μg/mL）	1.24H	--	4.7H	--	18.2H	77.5H	200.0H	39.6H

L：基準値下限逸脱，H：基準値上限逸脱，*1：院内測定，*2：正確な時刻は不明
Source：CTD 5.3.5.2-7 表 12-13

インフルエンザ性肺炎

実施国：日本

治験の相：第 III 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：一般臨床試験（MBA4-3）

対象：腹膜透析患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：女性，6[redacted]歳

発現時投与量：2 mg

叙述：当該被験者はCKD原疾患として糖尿病性腎症，その他に高血圧症，心房細動等を合併していた。

当該被験者は2 mg/日で治験薬の投与を開始した後，Day 313まで用量に変更なく2 mg/日が投与された。Day 312に呼吸苦が出現したため救急外来を受診し，肺炎並びにうっ血性心不全と診断され入院した。Day 314にインフルエンザA型の陽性が判明した。また呼吸状態が悪化し，救急救命治療室へ入室し気管挿管が行われた。Day 316に治験責任医師は今後の腹膜透析療法の復帰の可能性及び残りの治験期間を考慮し，治験薬の投与を中止した。その後，ステロイドパルス療法を行うも回復せず，Day 324に本事象による呼吸不全で死亡した。本事象の重症度は高度であった。

治験責任医師は，合理的な因果関係は乏しいと考えられるため，本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

Source：CTD 5.3.5.2-7 12.3.2

視床出血

実施国：日本

治験の相：第III相

治験の種類（治験実施計画書番号）：一般臨床試験（MBA4-3）

対象：腹膜透析患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，5[redacted]歳

発現時投与量：2 mg

叙述：当該被験者は2 mgで投与開始した後，Day 11に右手しびれを訴え，緊急搬送されたが視床出血により死亡した。

治験責任医師は，被験者が高血圧症を合併していたこと，並びに合併症「末梢動脈閉塞性疾患」に対する治療として抗凝固剤（ワルファリンカリウム）及び抗血小板剤（シロスタゾール）を服薬していたことが本事象の原因であり，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

なお，Week 0（Day 1）以降の来院はなく，服薬日誌及び治験薬残薬の回収ができなかったことから，治験薬の服薬状況は不明であった。

Source：CTD 5.3.5.2-7 12.3.2

硬膜下血腫

実施国：日本

治験の相：第III相

治験の種類（治験実施計画書番号）：長期投与試験（MBA4-1）

対象：保存期CKD患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，6[redacted]歳

発現時投与量：2 mg

叙述：当該被験者は 2 mg/日で治験薬の投与を開始した。Day 47 に，1 週間前より言葉がうまくでない等の違和感があると被験者より訴えがあり，当該医療機関の他科（総合内科）を受診した。心電図検査，採血検査，頭部 CT 検査で著明な変化は認められなかった。Day 47 の夜，自宅で倒れ，意識が消失し，救急要請された。救急隊到着時に意識は回復していたが，他院へ搬送されて入院した。Day 48 の朝，意識は前日より改善していた。頭部 CT 検査及び MRI 検査の結果，大脳鎌及び左後頭葉の脳溝に沿って出血が認められ，左急性硬膜下血腫と診断された。Day 49 に有害事象「外傷性硬膜下血腫」（医師記載名）のため死亡した。

治験責任医師は，本事象が外傷性の事象であることから，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

Source：CTD 5.3.5.2-6 12.3.2

慢性腎臓病

実施国：日本

治験の相：第 III 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：長期投与試験（MBA4-1）

対象：保存期 CKD 患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：女性，8[redacted]歳

発現時投与量：--（投与終了後の発現）

叙述：当該被験者は CKD 原疾患として腎硬化症，その他に二次性副甲状腺機能亢進症，高血圧症等を合併していた。

当該被験者は 2 mg/日で治験薬の投与を開始した後，Day 276 まで用量調節基準に従い 0，1 又は 2 mg/日が投与された。Hb 濃度及び血圧の高値により，Day 277（Week 40）から治験薬を休薬した。Day 312（Week 44）に慢性腎不全の増悪（その他の重篤な有害事象「慢性腎臓病」，重症度は中等度）が認められたため，入院の予定となった。Day 333（Week 48）に Hb 濃度の低下のため治験薬を 1 mg/日で再開した後，Day 336 に慢性腎不全の精査加療目的にて入院した。Day 337 から再度治験薬を休薬し，Day 341 に ESA の投与を開始するため治験薬の投与を中止した。Day 359 に家族同意の上，透析は行わない方針となり，Day 363 に慢性腎不全の悪化により死亡した。本事象の重症度は高度であった。

治験責任医師は，原疾患の悪化であり，腎機能悪化が治験薬休薬中に生じたことから，因果関係は「関連なし」と判断した。

Source：CTD 5.3.5.2-6 12.3.2

死亡

実施国：日本

治験の相：第 III 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：長期投与試験（MBA4-1）

対象：保存期 CKD 患者
被験者番号：[redacted]
性別，年齢：男性，6[redacted]歳
発現時投与量：8 mg
叙述：当該被験者は CKD 原疾患として慢性糸球体腎炎，その他にブラウン・セカール症候群，高カリウム血症，二次性副甲状腺機能亢進症，高血圧症等を合併していた。
当該被験者は 2 mg/日で治験薬の投与を開始した後，用量調節基準に従って治験薬を増量し，Day 171（Week 24）に治験薬を 8 mg/日に増量した（Day 171 以降の服薬状況は不明）。Day 185 に警察より治験実施医療機関に当該被験者が死亡したとの連絡があった。死亡の日時や原因等の調査を試みたが，詳細は不明であった。なお，Day 171 時点で当該被験者に認められていた有害事象は，低カルシウム血症，胸水，フィブリン D ダイマー増加及び高窒素血症（医師記載名：尿毒症）であり，いずれも軽度であった。また，Day 185 時点の併用薬は，フェブキソスタット錠，アムロジピンベシル酸塩 OD 錠，ポリスチレンスルホン酸カルシウム散，アルファカルシドール錠及びアジルサルタン錠であった。
治験責任医師は，本事象の情報が入手できず詳細が不明であることから，治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。
Source：CTD 5.3.5.2-6 12.3.2

形質細胞性骨髄腫

実施国：日本
治験の相：第 III 相
治験の種類（治験実施計画書番号）：長期投与試験（MBA4-1）
対象：保存期 CKD 患者
被験者番号：[redacted]
性別，年齢：男性，6[redacted]歳
発現時投与量：4 mg
叙述：当該被験者の治験薬の処方の状況は下記のとおりである。

- Day 1～Day 58（Week 8）：2 mg/日
- Day 59～Day 114（Week 16）：4 mg/日
- Day 115～Day 141（Week 20）：6 mg/日
- Day 142～Day 197（Week 28）：4 mg/日
- Day 198～Day 208：2 mg/日
- Day 209～：休薬
- Day 225：医師判断（腎機能の低下が認められ，ESA 投与が必要）のため，投与中止

当該被験者は Day 72 に「腰痛（のちに第 3 腰椎圧迫骨折）」，Day 197 に「高カルシウム血症」及び「せん妄」が発現し，Day 206 に他院に入院した。Day 225 に腎機能の低下が認められ転院し，

脳胸腹部 CT 検査で右肺下葉結石・肺癌疑い，左腋窩・左鼠経腫瘤があり「悪性腫瘍の疑い」，「多発骨転移疑い」が認められた。各発現事象に対する治療は入院前及び入院中に行われるも回復せず，Day 237 に死亡した。

病理解剖の結果より，治験責任医師は，第 3 腰椎圧迫骨折，高カルシウム血症，せん妄を含めた所見及び症状等は有害事象「悪性腫瘍疑い」（24 週間投与集計時の医師記載名）により発現したと判断し，有害事象「悪性腫瘍疑い」を直接的な死因とした。なお，治験責任医師は病理解剖の結果を考慮し，有害事象名（52 週間投与集計時の医師記載名）を「多発性骨髄腫」に変更した。

治験責任医師は，当事象は治験薬投与前に発生したと考えられることから，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

Source：CTD 5.3.5.2-6 12.3.2

2.7.6.24.2 付録_死亡を除く重篤な副作用の叙述

肺塞栓症（1）

実施国：米国

治験の相：第 I 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：反復投与及び薬物相互作用試験（AZ951-U-[redacted]-003）

対象：健康成人男女

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：女性，32 歳

投与量：JTZ-951 100 mg

叙述：被験者は黒人／アフリカ系アメリカ人（ヒスパニック系又はラテン系ではない）で，BMI は 23.0 kg/m^2 であった。20[redacted] 年に卵管結紮術を受けていた。アルコール，乱用薬物，及びウイルス学的検査の結果はすべて陰性であった。　　Day 1*　　に JTZ-951 の初回投与を受けた。

Day 4 から Day 8 にかけて，被験者は，頭痛，浮動性めまい，腹痛，痙攣，悪心，及び嘔吐を数回発現し，治験薬の投与を中止した（最終投与：Day 7）。Day 8 には回復したと考えられ，治療は必要としなかった。これらの事象はほとんどが軽度の有害事象（AE）で，治験薬と因果関係があると判断された。Day 7 には，これらの事象は中等度であると判断されていた。被験者に認められたその他の消化管系の AE は，腹部痙攣及び腹部不快感（Day 1～Day 4）並びに悪心（Day 3～Day 8）であった。その他に発現した AE は，浮動性めまい（Day 2～Day 3），霧視（Day 2～Day 3，Day 8），頭痛（Day 2～Day 8），眼刺激（Day 4～Day 5），筋肉痛（Day 6～Day 12），右側腹部痛（Day 6～Day 7），並びに熱感及び冷感（Day 8～Day 13）であった。これらの AE は軽度と判断され，治験薬と因果関係がある，又は因果関係があるかもしれないと判定された。

治験薬投与中止後の Day 12 に，被験者は下肢の二重ドプラ超音波検査及び胸部コンピューター断層撮影（CT）コントラスト血管造影検査を受けた。被験者は，中等度の重篤な有害事象（SAE）として肺塞栓症と診断された。Day 13～Day 17 及び Day 19～Day 26 にエノキサパリン（60 mg 1 日 2 回）が投与され，Day 13 からワルファリン（5 mg/day）の投与が開始された。本事象は中等度で，治験薬と因果関係があると判定された。

被験者は引き続き，血液専門医による定期検査などの経過観察を受けた。　Day 152*　，身体所見に特に問題は見られず，被験者から咳嗽，喀痰，喀血，息切れ，起座呼吸，及び発作性夜間呼吸困難の訴えもなかった。その後の治療計画は，国際標準比（INR）のモニタリングを行いながらのワルファリンの継続，1ヵ月後に再度胸部CTを実施し，胸部CTの結果が陰性であればワルファリンを中止，ワルファリン中止の1ヵ月後に血栓性素因及び貧血の精密検査行うというものであった。　Day 204*　，CT血管造影に肺塞栓の徴候は認められなかった。Day 401*　，担当医は，本事象は　Day 204*　に回復したと報告した。

上記の一連の事象が認められている間に実施した臨床検査で，Day 4にアルブミン（5.0 g/dL，正常値範囲：3.8～4.9 g/dL）及び総蛋白（8.9 g/dL，正常値範囲：5.7～8.8 g/dL）のわずかな増加が見られた。また，網状赤血球数及び百分率の高値がDay 7（それぞれ0.19×10^6/μL及び3.94%），並びにDay 8（それぞれ0.19×10^6/μL及び3.73%）に認められた。Day 8及びDay 11のDダイマーは，それぞれ1.40及び3.75 μg FEU/mL（正常値範囲：0～0.4 μg FEU/mL）であった。Day 8のプロトロンビン時間は12.6秒（正常値範囲：9.3～12.0秒）であったが，スクリーニング時（Day −22）に既に12.1秒であった。INRはDay 8に上昇したが（1.18，正常値範囲：0.87～1.10），スクリーニング時（1.13）及びDay 1（1.12）にも既に上昇が認められていた。臨床的に問題となる可能性があると判断された唯一の臨床検査値は，Day 8に認められた低ナトリウム（130 mmol/L，正常値範囲：132～145 mmol/L）であった。被験者に遺伝的な血栓性素因，血液凝固障害の家族歴や血栓症の既往等の血栓症リスク因子は認められなかった。

Source：CTD5.3.3.1-3 12.3.2

肺塞栓症（2）

実施国：米国

治験の相：第I相

治験の種類（治験実施計画書番号）：反復投与及び薬物相互作用試験（AZ951-U-[redacted]-003）

対象：健康成人男女

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，41歳

投与量：JTZ-951 100 mg

叙述：被験者は白人，ヒスパニック／ラテン系で，BMIは30.3 kg/m^2であった。被験者に既往歴及び手術歴はなかった。アルコール，乱用薬物，及びウイルス学的検査の結果はすべて陰性であった。ECGは，スクリーニング時及び試験中を通して正常であった。　Day 1*　にJTZ-951の初回投与を受けた。

Day 5～Day 9に，被験者は頭痛を発現し，本事象は中等度で，治験薬と因果関係があると判定された。頭痛は持続し，Day 6に治験薬の投与を中止し（最終投与：Day 6），Day 6～Day 9にアセトアミノフェンを投与した。この時点で，被験者はAEから回復したと判断された。Day 5及びDay 6に，被験者は軽度の便秘のためプルーンジュースを摂取したが，本事象はDay 2に発現して

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Day 22 まで持続し，治験薬と因果関係があるかもしれないと判定された。同時期に認められたその他の AE は，熱感（Day 5～Day 8）及び筋肉痛（Day 5～Day 8），悪心（Day 5～Day 9），並びに嘔吐（Day 7）であり，これらはすべて軽度で，治験薬と因果関係があると判定された。

治験薬投与中止後の Day 10（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），被験者は救急室（ER）に入院し，重度の SAE として肺塞栓症，中等度の SAE として深部静脈血栓症（DVT，左尺側皮静脈）と診断された。被験者は，両側下肢の静脈二重超音波検査及び胸部 CT コントラスト（イオパミドール）血管造影検査を受けた。塞栓症に伴う疼痛に対するイブプロフェン及びモルヒネ硫酸塩，静脈内補液，及びエノキサパリンナトリウム注射液（Day 15 に中止）を投与した。Day 11 に，被験者は両側上肢静脈二重カラードプラ超音波検査並びに心エコー検査を受けた。また，不安予防にロラゼパム，悪心に対してオンダンセトロン，疼痛に対してアセトアミノフェン（Day 12 に中止），モルヒネ硫酸塩（Day 15 に中止），ヒドロコドン／アセトアミノフェン合剤（Vicodin，継続中），及びトラマドール（Day 26 に中止），並びにワルファリン（Day 11～Day 18 及び Day 22～）を投与した。その他に投与した薬剤は，ポリエチレングリコール（Day 13～Day 15），アセトアミノフェン（Day 14），及びポリビニルアルコール点眼液（Day 14～Day 15）であった。被験者は Day 17（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に退院したが，退院時，喀血は軽快していたが完全には回復しておらず，深呼吸時の胸痛は改善し，酸素投与中止後の酸素飽和度は十分であった（値は報告されず）。

Day 20 に，被験者は再び ER を受診し，INR の上昇によりワルファリンの投与を中断した後に生じた胸痛のため，胸部 X 線検査を受けた。X 線検査では，少量の両側胸水及び両肺底部に肺胞性陰影が認められたが，これらの所見は右肺のほうが左肺よりも顕著で，肺梗塞との関連が疑われた。被験者はヒドロモルフォンを投与され，同日帰宅した。被験者は，Day 23 にワルファリン（3 mg/day）を再開し，胸痛のために毎日 4～6 時間ごとにヒドロコドンを 10 mg 以上服用していると報告した。被験者は呼吸器科医に紹介されたが，その身体所見報告には特に問題はなかった。呼吸器科医は，ワルファリン（2 mg/day）を 3 ヵ月以上継続し，必要に応じてヒドロコドン／アセトアミノフェン合剤とトラマドールを併用するよう勧めた。

Day 120*　，被験者は再び血液専門医を受診した。ワルファリン（2 mg/day）の投与を継続しており，疼痛管理治療を受けていた。　Day 140*　，被験者は再度呼吸器科医の評価を受けた。被験者は労作性呼吸困難を訴えたが，咳嗽，喘鳴，胸痛，及び喀血は認められなかった。身体所見には，体重の増加と胸部不快感の消失を除いて，　Day 48*　の来院時から変化は見られなかった。呼吸器科医は，呼吸困難は不活動に関連すると判断した。　Day 156*　，再度実施した CT で，肺塞栓症の小さな残存病変が認められた。被験者は，引き続き，呼吸器科医及び血液専門医による経過観察を受けた。ワルファリンの投与はDay 231以降Day 261まで*に中止された。

Day 427*　，胸部 CT スキャンで，慢性肺塞栓症の改善が見られた。認められた所見は，軽度の無気肺領域又は瘢痕（　Day 230*　に実施した CT スキャンの所見と外観が類似），右上葉の胸膜下に見られる 2～3 mm の結節性陰影 2 つ（変化がなく，リンパ節を示すものである可能性あり），及び肝臓に認められた不変のびまん性脂肪浸潤であり，心嚢液貯留，肺中心部の塞栓症，胸部大動脈瘤又は解離，著明な胸水，肺腫瘤，胸部の著明なリンパ節腫脹，あるいは急性の骨異常のエビデンスは認められなかった。この時点で，本被験者の肺塞栓症は回復したが後遺症ありと判断された。DVT は回復したと判断された（回復日不明）。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

抗凝固療法の開始前の臨床検査値は，Day 2，Day 7，及び Day 8 のヘマトクリット微増（それぞれ 49.1%, 49.9%, 及び 49.7%, 正常値範囲:36.7%～49.0%), Day 7 のヘモグロビン微増(17.0 g/dL, 正常値範囲：12.5～16.9 g/dL），Day 1，Day 4，Day 7，及び Day 8 の網状赤血球数増加，並びに Day 7 の網状赤血球百分率増加であった。WBC は Day 7（確認済み）及び Day 8 に増加し（それぞれ 11.8，12.1，及び $11.4\times10^3/\mu L$，正常値範囲：$3.6\sim10.9\times10^3/\mu L$），リンパ球，単球，及び好中球は間欠的に増加した。凝固プロファイルは，Day 7 及び Day 8 にプロトロンビン時間延長（それぞれ 12.5 及び 13.0 秒，正常値範囲：9.3～12.0 秒），Day 7 に活性化部分トロンボプラスチン時間短縮（23.9 秒，正常値範囲：26.0～37.6 秒），Day 7 に D ダイマー増加（2.90 μg FEU/mL，正常値範囲：0～0.4 μg FEU/mL），並びに Day 7 及び Day 8 に INR 増加（それぞれ 1.17 及び 1.22，正常値範囲：0.87～1.10）を示した。Day 7 に，C-反応性蛋白増加が確認され（65.95 及び 74.62 mg/L, 正常値範囲:0～14.0 mg/L)，ブドウ糖の増加が見られ(120 mg/dL, 正常値範囲:54～116 mg/dL)，ビリルビンの増加が確認された（1.76 及び 1.72 mg/dL，正常値範囲：0.19～1.69 mg/dL）。Day 7 の総コレステロールは 242 mg/dL（正常値範囲：85～240 mg/dL）であった。しかし，これらの値のいずれも，臨床的に問題となる可能性のある値ではなかった。臨床的に問題となる可能性のある値は，Day 2 の比重 1.003 及び Day 7 に尿検査で検出された大量の粘液のみであった。被験者に遺伝的な血栓性素因，血液凝固障害の家族歴や血栓症の既往等の血栓症リスク因子は認められなかった。

Source：CTD5.3.3.1-3 12.3.2

深部静脈血栓症（1）

実施国：米国

治験の相：第 I 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：反復投与及び薬物相互作用試験（AZ951-U-[redacted]-003）

対象：健康成人男女

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，41 歳

投与量：JTZ-951 100 mg

叙述：肺塞栓症 症例（2）の認められた被験者と同じ被験者での報告である。発現時期は投与中止後であった。抗凝固療法が実施された。被験者に遺伝的な血栓性素因，血液凝固障害の家族歴や血栓症の既往等の血栓症リスク因子は認められなかった。本事象と治験薬の因果関係は否定できないと判断された。治験終了時に未回復であったが，その後回復が認められている。

Source：CTD5.3.3.1-3 12.3.2

深部静脈血栓症（2）

実施国：日本

治験の相：後期第 II 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：貧血改善／切替え／維持試験（MBA3-1）

対象：保存期 CKD 患者
被験者番号：[redacted]
性別，年齢：男性，74 歳
グループ：グループ 2（切替えグループ：ESA 治療患者）
パート 1 の投与量：プラセボ
パート 2 の JTZ-951 投与量：開始用量 4 mg/日，本事象発現時用量 4 mg/日
叙述：本事象を発現した被験者は盲検下プラセボ投与にてパート 1 を完了し，Day 44 から JTZ-951（4 mg/日）の服薬を開始した。

Day 71 に D ダイマーが高値を示したため，Day 85 に両下肢超音波検査を実施したところ，右膝窩静脈の弁に付着する可動性血栓，並びに右ひらめ筋静脈及び左後脛骨静脈に非可動性血栓を認めた。このため，深部静脈血栓症と診断され，Day 85 に治験薬の投与を中止し，ワーファリン投与による治療が開始された。その後，Day 162 に両下肢超音波検査を実施したところ，膝窩部の可動性血栓を含め明らかな血栓像は認められなかったため，回復したと判断された。両下肢超音波検査実施前から血栓が発生していたと考えられることから，D ダイマーの推移を鑑みて，深部静脈血栓症の発現日を Day 57（JTZ-951 投与開始後 Day 14）とした。

本被験者は治験薬開始前から D ダイマー値が高値を示していたが，治験薬投与開始後，特にパート 2 移行後に明らかな D ダイマーの上昇が認められたため，治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

なお，治験責任医師は，以下の理由から本事象を「その他の医学的に重要な状態」に該当し重篤な有害事象であると判断した。

- 下肢静脈に複数の血栓を認め，うち一つは可動性があることから肺塞栓症などの重篤な疾患を発症する可能性があったこと。
- そのために抗凝固薬を新規に投与開始せざるを得なかったこと。

Source：CTD5.3.5.1-1 14.16.3.2

間質性肺疾患

実施国：日本
治験の相：前期第 II 相
治験の種類（治験実施計画書番号）：貧血改善試験（MBA2-2）
対象：保存期 CKD 患者
被験者番号：[redacted]
性別，年齢：男性，72 歳
有害事象発現時投与量：JTZ-951 3 mg
叙述：息切れ，倦怠感，食欲減退の自覚症状の訴えのあった Day 25 が発現日とされた。本事象の発現により，Day 31 に治験が中止された。本事象に対して治療が行われ，自覚症状の消失及び臨床検査結果から回復したと考えられた。しかし，胸部画像所見で完全な回復までは確認できて

いないことから後遺症ありと考えられた。以上より，Day 86 に「回復したが後遺症あり」と判断された。治験薬服薬前の胸部レントゲン画像がないこと，治験薬服薬後に発現していることを考慮し，治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

Source：CTD5.3.5.2-1 14.4.3.2

嘔吐

実施国：日本

治験の相：前期第 II 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：貧血改善試験（MBA2-2）

対象：保存期 CKD 患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：女性，62 歳

有害事象発現時投与量：JTZ-951 1 mg

叙述：Day 1 に発現し，Day 2 に治験が中止された。本事象に対して治療が行われ，Day 3 に「回復」と判断された。食事を一緒に取った家族に嘔吐等の発症は認められなかったため，食中毒等が原因であることは考えにくいとされた。合併症の蜂窩織炎の症状は改善しており，その関与も考えにくいとされた。以上より，嘔吐と治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

Source：CTD5.3.5.2-1 14.4.3.2

冠動脈狭窄

実施国：日本

治験の相：後期第 II 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：切替え／維持試験（MBA3-3）

対象：維持血液透析患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，74 歳

パート 1 の投与量：プラセボ

パート 2 の JTZ-951 投与量：開始用量 4 mg/日，本事象発現時用量 4 mg/日

本事象を発現した被験者は心筋梗塞及び冠動脈バイパスの合併症を持つ。本被験者は盲検下プラセボ投与にてパート 1 を完了し，Day 43 から JTZ-951（4 mg/日）の服薬を開始した。Day 68 の午前 7 時頃に意識消失するも透析のために通常どおり治験実施施設に来院し，透析終了後に精査，経過観察を目的として，冠動脈バイパス術後の定期検査を受診する他院に入院した。Day 70 に他院にて心臓血管カテーテル検査を実施したところ，冠動脈狭窄が認められた。冠動脈狭窄発現時の JTZ-951 の投与量は 4 mg/日であった。Day 71 に Hb 濃度の上昇速度を考慮し，JTZ-951 の投与量を 2 mg/日に減量した（Day 68 に治験実施医療機関で測定した Hb 濃度を参考にした）。Day 72 に他院にて心臓カテーテル治療を施行し，同日に回復と判断された。Day 74 に退院した。貧血改善速度が左冠動脈狭窄を助長した可能性があり，治験薬との因果関係を否定できないと判断され

た。なお，本被験者は，Day 92 に心室性頻脈が発現したため，JTZ-951 を休薬し，Day 100 に除細動器植え込み施術を施行した。その後，経過観察中の不安定な状態のため，治験薬の有効性及び安全性を適切に評価することが困難であると考えられること，並びに被験者の安全性確保を優先し，Day 113 に医師判断により治験を中止した。

Source：CTD5.3.5.1-3 14.8.3.2

骨癌

実施国：日本

治験の相：後期第 II 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：貧血改善／切替え／維持試験（MBA3-1）

対象：保存期 CKD 患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，70 歳

グループ：グループ 2（切替えグループ：ESA 治療患者）

パート 1 の投与量：2 mg

パート 2 の JTZ-951 投与量：開始用量 4 mg/日，本事象発現時用量 2 mg/日

本事象を発現した被験者は盲検下で 2 mg/日の用量の JTZ-951 投与にてパート 1 を完了し，Day 44 からパート 2 の継続投与を開始した。継続投与の開始用量は 4 mg/日であった。Day 72 に治験実施計画書の規定に基づき用量を 2 mg/日に変更した。

Day 208 に被験者から左脇腹の痛みの訴えの連絡があった。Day 211 に既定の投与を終了した。痛みが持続したため，規定来院時の Day 212（Ext Week 24）及び Day 226（Ext F-up Visit）の規定来院時にレントゲンや CT 検査を行ったものの，痛みの原因は特定できず，経過観察を継続することになった。Day 234 に来院し，院内で胸部 MRI 検査を実施し，「圧迫骨折の疑い又は骨転移疑い」と診断され，Day 237 に院内の整形外科に入院した。Day 246 に院内整形外科での精査（胸部 CT）で非特異的な胸椎（Th6）の圧迫骨折が認められた。明らかな外傷はなく，悪性腫瘍の疑いもあるため，血液腫瘍専門医のいる病院の紹介を受け，他院受診のため Day 246 に退院した。他院にて精査した結果，胸椎圧迫骨折は第 6 胸椎原発多形がんに伴う骨破壊によるものであり，治験責任医師により事象名は「第 6 胸椎原発多形がん」と判断された。

他院にて継続治療中であるため，他院からのレター情報確認日 Day 330 をもって観察を終了した。転帰は「未回復」である。発現日は初めに痛みの訴えのあった Day 208 とした。

治験責任医師は，治験薬投与中に発現した事象であり，明確な原因を特定することができないため，治験薬との因果関係を完全に否定することは出来ないと判断した。

なお，治験依頼者は，有害事象の明確な原因を特定することはできないが，以下の理由から，治験薬と有害事象の間の因果関係に合理的な可能性はないと考え，本事象と JTZ-951 の因果関係を関連なしと判断した。

JTZ-951 の非臨床試験（ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験，サル 9 ヵ月間反復経口投与毒性

試験）で発がんが疑われる所見は認められていないこと，遺伝毒性試験（コメットアッセイ）でもDNA損傷性は示されていないこと。

本事象の発生からがんによる椎体の骨破壊に至る期間については，一般的に数年を要すると考えられること。

治験依頼者の意見を併記したうえで，本事象は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に規制当局に治験薬副作用症例報告書を提出した。

Source：CTD5.3.5.1-1 14.16.3.2

腎機能障害

実施国：日本

治験の相：第III相

治験の種類（治験実施計画書番号）：長期投与試験（MBA4-1）

対象：保存期CKD患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，81歳

発現時投与量：2 mg

叙述：当該被験者は腎硬化症，高血圧症及び高尿酸血症等を合併していた。Day −11 に高尿酸血症治療薬をウリアデック錠（トピロキソスタット）に変更した。

当該被験者は2 mg/日で治験薬の投与を開始した。Day 29（Week 4）来院時に血中クレアチニン値の上昇及び腎機能の悪化が認められた。投与開始時期との関係及び血圧低下からの腎血流低下による腎機能低下を考慮して，治験薬の休薬と併用していた降圧薬のカンデサルタン錠（持続性アンジオテンシンII受容体拮抗剤）を減量した。Day 43（規定外来院での院内測定）に血中クレアチニン値が6.09 mg/dLと高値であったことから入院し，投与開始時期及び好酸球増加から薬剤性腎障害が疑われ，併用していたウリアデック錠（トピロキソスタット）を中止した。Day 48には血圧低下傾向のためカンデサルタン錠を中止し，別の降圧薬であるアダラートCR錠（持続性Ca拮抗剤）へ変更した。Day 64に腎機能は改善傾向を示したが回復には至らず治験薬を再開することは困難であると判断され，治験薬の投与を中止した。Day 67に中止時検査を実施し，Day 68に外来診療にて経過観察可能と判断されたため退院した。Day 85（中止後検査）に腎機能が改善傾向を示し，Day 127の追跡調査で血中クレアチニン値が安定していたことから調査終了となり，転帰は軽快とされた。本事象の重症度は軽度であった。本事象に関連した臨床検査値の推移を表2.7.6.24-2に示した。

治験責任医師は，治験薬投与期間中の事象であること，DLST検査（薬剤によるリンパ球刺激試験）の結果が治験薬（JTZ-951）及びウリアデック錠ともに「陽性」であったことから，本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

Source：CTD 5.3.5.2-6 12.3.2

表 2.7.6.24-2　本事象（腎機能障害）に関連した臨床検査値の推移（被験者識別コード [redacted]）

項目	測定日							
	Day −14 (Scr Visit)	Day 1 (Week 0)	Day 29 (Week 4)	Day 43 *	Day 67 (中止時検査)	Day 85 (中止後検査)	Day 99	Day 127
クレアチニン（mg/dL）	2.41	2.49	5.00	6.09	4.42	3.56	3.36	3.57
BUN（mg/dL）	25.0	29.4	48.2	--	45.6	30.9	26.0	32.2
eGFRcreat（mL/min）	21.0	20.3	9.4	--	10.8	--	14.6	13.7
尿中蛋白量（mg/gCr）	60	54	120	--	107	--	--	--

クレアチニン　下限値：0.61 mg/dL，上限値：1.04 mg/dL
BUN　下限値：8.0 mg/dL，上限値：20.0 mg/dL
*：院内測定
Source：CTD 5.3.5.2-6 表 12-13

抗好中球細胞質抗体陽性血管炎

実施国：日本

治験の相：第 III 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：長期投与試験（MBA4-1）

対象：保存期 CKD 患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，66 歳

発現時投与量：2 mg

叙述：当該被験者の CKD 原疾患は「ANCA（抗好中球細胞質抗体）関連腎炎」であった。

当該被験者は 2 mg/日で治験薬の投与を開始した。Day 106 から咳及び倦怠感が発現したと Day 113（Week 16）来院時に被験者より訴えがあった。血液検査，胸部 X 線検査及び胸部単純 CT 検査の結果，腎機能の悪化及び肺炎と診断され，Day 113 同日に入院し，セフトリアキソン静注（セフェム系抗生物質製剤）による肺炎治療が開始された。治験薬は Day 114 から 4 mg/日に増量された。Day 115 に腎機能の悪化及び肺炎は ANCA 関連腎炎の再燃と考えられ，当該事象は本治験薬の関与が疑われたこと，また ANCA 関連腎炎の再燃により Hb 低下が進行し本治験の評価に影響を与える可能性があることから，治験責任医師は治験薬の投与を中止した。ANCA 関連腎炎に対する治療として，ステロイド療法，血漿交換療法，血液透析等が実施された。Day 174 に P-ANCA 値の低下が確認されたことから，Day 175 に本事象に対する追跡調査を終了した。

有害事象名（医師記載名）は「ANCA 関連腎炎の再燃」とされた。本事象の重症度は中等度，転帰は未回復であった。治験責任医師は，治験薬開始以降 P-ANCA 値が上昇し，ANCA 関連腎炎の再燃に治験薬が関与した可能性が考えられることから，本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

Source：CTD 5.3.5.2-6 12.3.2

末梢動脈閉塞性疾患

実施国：日本

治験の相：第 III 相
治験の種類（治験実施計画書番号）：長期投与試験（MBA4-2）
対象：血液透析患者
被験者番号：[redacted]
性別，年齢：女性，65 歳
発現時投与量：1 mg
叙述：当該被験者は動脈硬化症を合併していた。当該被験者は治験薬を 4 mg/日で投与開始した後，Day 33 から 2 mg/日，Day 64 から 1 mg/日が投与された。Day 66 に左足の疼痛を訴え，血圧脈波検査を実施したが，左足測定不能につき精査を行った。精査の結果，左足大腿部の血管の詰まり（医師記載名：左下肢閉塞性動脈硬化症，PT：末梢動脈閉塞性疾患）を確認し，Day 69 にカテーテル治療のため入院した。経皮的血管拡張術等の治療により血管の良好な拡張が得られ，Day 73 に退院し回復が確認された。本事象に対して治験薬の処方は変更されず，重症度は中等度であった。
治験責任医師は，治験薬投与前から動脈硬化症を合併していたが治験薬の造血作用に伴い血行動態に影響を及ぼした可能性が否定できないことから，本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。
Source：CTD 5.3.5.2-5 12.3.2

脳幹梗塞

実施国：日本
治験の相：第 III 相
治験の種類（治験実施計画書番号）：長期投与試験（MBA4-2）
対象：血液透析患者
被験者番号：[redacted]
性別，年齢：男性，66 歳
発現時投与量：4 mg
叙述：当該被験者は動脈硬化症を合併していた。当該被験者は治験薬を 4 mg/日で投与開始した。Day 24 から血圧が高いため降圧剤による治療を開始したが，Day 39 に頭がぐらぐらする感覚があり，その後呂律が回らなくなり（構音障害），他院を受診した。頭部 MRI にて脳幹梗塞を認めた。さらに他院を紹介され，受診時には構音障害は消失していたが脳底動脈狭窄を認めたため，入院し，薬剤による加療が行われた。Day 46 に症状再燃なく自宅退院，回復が確認された。Day 40 から治験薬は未服薬で，Day 47 に本事象のため治験は中止された。本事象の重症度は中等度であった。
治験責任医師は，合併症に動脈硬化症があり，入院時に脳底動脈狭窄が認められたこと，治験薬の投与開始後に血圧の上昇が認められたことから，複合的な理由により本事象が発現した可能性が考えられるため，本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。
なお，当該被験者は治験中止 18 日後（Day 65）に脳梗塞（重症度：中等度，転帰：軽快，因果

関係：関連なし）を発症した。

Source：CTD 5.3.5.2-5 12.3.2

体液貯留

実施国：日本

治験の相：第 III 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：比較試験（MBA4-4）

対象：保存期 CKD 患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，63 歳

発現時投与量：2 mg

叙述：当該被験者は，CKD 原疾患として糖尿病性腎症を合併していた。当該被験者は 2 mg/日で治験薬（JTZ-951）の投与を開始した後，Day 30（Week 4 の翌日）から 4 mg/日が投与された。Day 15 にクレアチニン値の治験開始前からの増加及び体重の増加が確認され，利尿薬が増量された。Day 36 にさらに体重が増加し，右胸水の貯留及びクレアチニン値の上昇が認められ，塩分制限，利尿調整，並びに安静のため入院した。治験責任医師は，Day 38 に治験薬の一時休薬を判断し，Day 40 に本事象（規制当局へ提出した個別副作用症例報告書の記載：肺水腫，CRF での医師記載名：溢水，PT：体液貯留）と治験薬との因果関係が否定できないため，安全性を考慮して治験薬の投与を中止した。その後，浮腫の軽減及び体重が元の状態に戻り，Day 43 に退院した。継続した治療が必要なため転帰は軽快となった。本事象の重症度は中等度であった。

治験責任医師は，原疾患の悪化の関与も考えられるが，治験薬投与後にクレアチニン値の上昇，体重の増加，並びに右胸水の貯留を認め，以前からの経過と比較して急速に悪化していることから，本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

Source：CTD 5.3.5.1-2 12.3.2

高カリウム血症

実施国：日本

治験の相：第 III 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：比較試験（MBA4-4）

対象：保存期 CKD 患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：女性，69 歳

発現時投与量：2 mg

叙述：当該被験者は高カリウム血症を合併していた。当該被験者は 2 mg/日で治験薬（JTZ-951）の投与を開始した。Day 127 に左足関節を捻挫した。Day 128 に他院（整形外科）を受診し，捻挫に対する治療として，経口プロスタグランジン E1 誘導体製剤，解熱鎮痛剤，経皮吸収型鎮痛・抗炎症剤が処方された。Day 134（Week 20）来院時に血中カリウム値の急激な上昇が確認された。

心電図に問題は認められなかったが，他院で処方された薬剤との相互作用の可能性を考慮し，同日に治験責任医師は治験薬の投与を中止した。また，本事象（医師記載名：高カリウム血症の悪化，PT：高カリウム血症）は，医学的に重要な状態と判断され，重篤な有害事象となった。本事象に対してグルコース・インスリン療法を行い，Day 176 に回復が確認された。本事象の重症度は中等度であった。

治験責任医師は，他院（整形外科）での併用薬追加後の急激な腎機能低下，高カリウム血症であり，治験薬との相互作用の可能性を考慮し，本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

Source：CTD 5.3.5.1-2 12.3.2

浮腫

実施国：日本

治験の相：第 III 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：比較試験（MBA4-4）

対象：保存期 CKD 患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，59 歳

発現時投与量：2 mg

叙述：当該被験者は 2 型糖尿病，高血圧症等を合併していた。当該被験者は 2 mg/日で治験薬（JTZ-951）の投与を開始した。Day 57（Week 8）に，体重の増加，全身浮腫及び倦怠感が発現した。胸部 X 線で胸水貯留は認められず，呼吸状態に問題はなかったが，同日に入院した。本事象（浮腫）に対して利尿剤による治療が行われ，治験薬の処方は変更されなかった。Day 71 に退院し，Day 85 に回復が確認された。本事象の重症度は中等度であった。

治験責任医師は，治験薬開始以降，浮腫が徐々に悪化したことから，本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

Source：CTD 5.3.5.1-2 12.3.2

肺炎

実施国：日本

治験の相：第 III 相

治験の種類（治験実施計画書番号）：比較試験（MBA4-4）

対象：保存期 CKD 患者

被験者番号：[redacted]

性別，年齢：男性，86 歳

発現時投与量：2 mg

叙述：当該被験者は 2 mg/日で治験薬（JTZ-951）の投与を開始した。Day 29 に人間ドック胸部レントゲンにて異常陰影が指摘されたが，自覚症状はなかった。Day 57 に血液検査で CRP 高値が

認められ，胸部レントゲン・胸部 CT により肺炎と診断された。同日入院し，本事象（肺炎）に対して抗生物質製剤による治療が行われた。治験責任医師は治験薬の一時休薬を判断した。その後，臨床検査値が改善したことから，Day 65 に 4 mg/日で治験薬（JTZ-951）の投与を再開した。Day 74 に回復が確認され，退院した。本事象の重症度は中等度であった。

治験責任医師は，当該事象は季節性の細菌感染が原因であり，治験薬との関連は考えにくいが，治験薬投与期間中に発現したことから，本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

Source：CTD 5.3.5.1-2 12.3.2